

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Елагина Анастасия Олеговна

**Разработка быстрорастворимых лекарственных форм,
содержащих твердые дисперсии фуразолидона**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
кандидат фармацевтических наук, доцент
Беляцкая Анастасия Владимировна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Производные нитрофурана – класс противомикробных соединений | 13 |
| 1.1.1. Характеристика фуразолидона | 16 |
| 1.2. Биофармация. Корреляция растворимости и биодоступности..... | 22 |
| 1.3. Твердые дисперсии | 27 |
| 1.3.1. Характеристика твердых дисперсий | 27 |
| 1.3.2. Классификации твердых дисперсий, характеристика применения | 29 |
| 1.3.3. Методы изготовления твердых дисперсий | 32 |
| 1.3.4. Выбор полимера | 33 |
| 1.3.5. Методы оценки качества твердых дисперсий | 38 |
| 1.4. Шипучие лекарственные формы | 40 |
| 1.4.1. Характеристика шипучих лекарственных форм..... | 40 |
| 1.4.2. Вспомогательные вещества шипучих лекарственных форм | 42 |
| 1.4.3. Производство шипучих лекарственных форм | 54 |
| Выводы к главе 1 | 63 |
| ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 64 |
| 2.1. Объекты исследования | 64 |
| 2.2. Методы исследования растворов фуразолидона и его твердых дисперсий..... | 68 |
| 2.2.1. Приготовление твердых дисперсий..... | 68 |
| 2.2.2. УФ-спектрофотометрия..... | 69 |
| 2.2.3. Изучение растворимости и кинетики растворения..... | 70 |
| 2.2.4. Определение подлинности | 71 |
| 2.2.5. Микрорентгенофлуоресцентный анализ..... | 72 |
| 2.2.6. Изучение оптических свойств..... | 73 |
| 2.2.7. Определение рН..... | 73 |
| 2.2.8. Рентгенофазовый анализ | 74 |
| 2.3. Методы исследования показателей качества | 74 |

| | |
|---|-----|
| 2.3.1. Определение содержания фуразолидона в лекарственных формах | 74 |
| 2.3.2. Гранулы | 75 |
| 2.3.2.1. Получение гранулятов | 75 |
| 2.3.2.2. Методики определения технологических характеристик гранулятов..... | 76 |
| 2.3.3. Таблетки | 80 |
| 2.3.3.1. Получение модельных таблеток | 80 |
| 2.3.3.2. Методики определения технологических характеристик таблеток..... | 80 |
| 2.4. Исследование стабильности разработанных составов | 81 |
| 2.5. Исследование микробиологической активности | 83 |
| 2.6. Определение микробиологической чистоты | 85 |
| 2.7. Методы статистической обработки результатов | 86 |
| ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ФУРАЗОЛИДОНА | 87 |
| 3.1. Исследование высвобождения фуразолидона из твёрдых дисперсий..... | 87 |
| 3.1.1. УФ-спектрофотометрия в растворе | 88 |
| 3.1.2. Влияние природы полимера..... | 89 |
| 3.1.3. Влияние соотношения субстанция:полимер | 90 |
| 3.1.4. Влияние технологии твердых дисперсий | 96 |
| 3.2. Результаты физико-химических исследований твердых дисперсий | 98 |
| 3.2.1. Микрокристаллоскопический анализ..... | 98 |
| 3.2.2. Результаты рентгенофазового анализа | 100 |
| 3.2.3. Изучение оптических свойств растворов | 102 |
| Выводы к главе 3 | 103 |
| ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ГРАНУЛ | 105 |
| 4.1. Разработка состава шипучих гранул фуразолидона | 105 |
| 4.2. Технология получения гранулятов | 112 |
| 4.3. Анализ технологических характеристик гранулятов | 113 |
| 4.3.1. Оценка внешнего вида | 115 |
| 4.3.2. Определение степени сыпучести | 116 |
| 4.3.3. Анализ потери в массе при высушивании | 118 |
| 4.3.4. Определение фракционного состава | 119 |

| | |
|--|-----|
| 4.4. Оценка качества разработанных шипучих гранул фуразолидона | 119 |
| 4.4.1. Оценка внешнего вида | 121 |
| 4.4.2. Определение подлинности и количественного содержания | 122 |
| 4.4.3. Определение рН растворов | 124 |
| 4.5. Изучение стабильности | 125 |
| 4.6. Технологическая схема производства..... | 128 |
| Выводы к главе 4 | 131 |
| ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК | 132 |
| 5.1. Выбор оптимального давления прессования | 133 |
| 5.2. Оценка качества разработанных шипучих таблеток | 137 |
| 5.3. Изучение стабильности разработанных..... | 140 |
| 5.4. Сравнительный анализ высвобождения | 143 |
| 5.5. Технологическая схема производства..... | 145 |
| 5.6. Исследование антимикробной активности..... | 147 |
| Выводы к главе 5 | 151 |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ | 152 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 153 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 153 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 154 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 156 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А | 189 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б | 194 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В..... | 200 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г | 204 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На фармрынке существует тенденция разработки лекарственных препаратов (ЛП) в виде новых более эффективных лекарственных форм (ЛФ) с новыми биофармацевтическими свойствами на основе уже известных активных фармацевтических субстанций (АФС). Актуальна разработка противомикробных ЛП с низкой резистентностью микроорганизмов к ним. К таким АФС относятся производные нитрофурана (НФ). Класс производных НФ широко используется для приёма внутрь и наружно как антисептическое средство. Однако низкая растворимость в воде ограничивает применение НФ и разработку новых ЛФ. С появлением новых способов повышения растворимости интерес к группе НФ возрос. В данной работе после проведенного скрининга выбран фуразолидон (ФЗ). ФЗ – синтетическое производное НФ, широко используемое как антибактериальное и противопротозойное средство для внутреннего (дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомониаз, шигеллез, лямблиоз), и наружного (обработка повреждений кожи, ссадин, царапин, трещин, ожогов II и III степени, послеоперационных шрамов, гнойных ран) применения, особенно при неэффективности других средств. Для ФЗ вследствие специфического механизма действия характерна низкая резистентность микроорганизмов. Затрудняет использование ФЗ наружно, ослабляя его терапевтическую эффективность – низкая растворимость – ФЗ практически не растворим в воде (1:25000). Это обуславливает длительное нагревание и механические усилия для получения его раствора с терапевтической концентрацией 0,004%. Для повышения растворимости и высвобождения ФЗ (II класс БКС) выбран «метод получения твердых дисперсий» (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы из АФС и носителя, суспензии или твердые растворы АФС в матрице с образованием комплексов с носителем. Цель получения ТД – увеличение растворимости ФЗ, оптимизация его

высвобождения из ЛФ, что позволит вводить его в шипучие быстрорастворимые ЛФ – гранулы и таблетки. Преимущества данных ЛФ: удобство и компактность хранения; быстрое приготовление раствора (менее, чем за 5 мин при комнатной температуре); возможность совмещения взаимодействующих компонентов; прием АФС в растворе или в мелкодисперсном состоянии. Таким образом, разработка шипучих ЛФ на основе ТД ФЗ представляется актуальной задачей фарм. науки, решение которой обогатит отечественный фармрынок эффективными ЛП с повышенной биодоступностью (БД).

Степень разработанности темы исследования

В литературе встречаются отдельные публикации отечественных и иностранных авторов с упоминанием получения и применения композиций, схожих по составу с предлагаемой ТД ФЗ. Однако эти работы освещают разработку составов диспергируемых или пролонгированных таблеток, а также повязок, с ФЗ в качестве одного из основных компонентов. При этом задача получения раствора ФЗ является не решенной – получаемые системы: водные суспензии ФЗ, а не растворы. ПВП при этом используется не как носитель для ТД, а только в качестве связующего вспомогательного вещества (ВВ). Проблема разработки состава и технологии получения шипучих ЛФ с ТД ФЗ для получения раствора остается не разработанной.

Цель исследования

Теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления шипучих ЛФ ФЗ, содержащих его ТД, для приготовления растворов для наружного применения.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести скрининг производных НФ для дальнейшего включения в виде ТД в шипучие ЛФ (гранулы и таблетки) по следующим критериям: отсутствие шипучих ЛФ на фармацевтическом рынке и малая растворимость в воде.
2. Провести выбор оптимальных носителей для приготовления ТД ФЗ.
3. Научно обосновать и экспериментально разработать оптимальные в технологическом и биофармацевтическом отношении вид, технологию получения и характеристики ТД ФЗ, используемых далее в разработке его шипучих ЛФ.
4. Выявить возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения ФЗ из полученных ТД.
5. Экспериментально обосновать и разработать состав и технологию изготовления шипучих гранул и таблеток ФЗ с применением его ТД.
6. Провести комплекс исследований, посвященных стандартизации разработанных составов шипучих гранул и таблеток ФЗ, изучить их антимикробную активность и исследовать стабильность в условиях длительного хранения.

Научная новизна

Анализ научно-медицинской и патентной литературы не обнаружил упоминаний использования ФЗ и его ТД с ПВП в технологии шипучих твердых ЛФ для получения растворов для наружного применения. Необходимо отметить – в большинстве случаев твердые ЛФ, состоящие из шипучей системы и АФС рассматриваются, прежде всего, как ЛФ для внутреннего применения. В данном исследовании ТД получены методом «удаления растворителя» (растворение компонентов ТД в этиловом спирте 95% с его последующим удалением под вакуумом) и изучены с помощью современных физико-химических методов.

Установлены факторы повышения растворимости ФЗ из ТД. Научно обоснованы и разработаны состав и технология производства шипучих ЛФ (гранулы и таблетки) с применением ТД ФЗ как эквивалента АФС с улучшенными биофармацевтическими свойствами. Проведена стандартизация полученных шипучих ЛФ. Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г.

Теоретическая и практическая значимость работы

Экспериментально обоснованы преимущества введения ТД практически не растворимого ФЗ с полимерным носителем (как эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками) в шипучие ЛФ (гранулы и таблетки). Предложенная технология шипучих ЛФ с отдельным влажным гранулированием раствором ФЗ:ПВП компонентов шипучей системы (с одномоментным получением ТД (ФЗ:ПВП) в составе получаемых гранул) успешно продолжает перспективное отечественное научно-практическое направление – «ТД в медицине и фармации». На основании комплекса проведенных исследований разработана оптимальная технологическая схема шипучих ЛФ (гранулы и таблетки), содержащих ТД (ФЗ:ПВП-24000), для дальнейшего приготовления растворов с терапевтической концентрацией ФЗ (0,004%) для наружного применения.

Методология и методы исследования

Методологическое основание исследования составили труды российских и зарубежных ученых по опыту применения «метода ТД»: Sekiguchi и Obi, И.И. Краснюка, И.И. Краснюка (мл.), а также в области разработки твердых шипучих ЛФ: А.М. Шевченко, М.В. Леоновой и Т. Хесса и Л.И. Тенцовой, возглавившей в

России направление биофармации. Проведены информационно-аналитический и патентный поиск, библиографический анализ, а также применены фармакопейные методы анализа: установление подлинности, УФ-спектрофотометрия (УФ-СФМ), рентгеновская дифрактометрия, оптическая микрориссталлоскопия, потенциометрия, исследование стабильности, микробиологические исследования, статистический анализ, комплекс методов анализа технологических характеристик шипучих таблеток и гранул.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты скрининга полимеров-носителей для дальнейшего включения в виде ТД ФЗ в состав шипучих ЛФ.
2. Результаты исследования влияния ТД на растворение ФЗ, выявленные механизмы изменения растворимости и скорости растворения ФЗ из ТД.
3. Разработанные составы и технологии шипучих ЛФ (гранул и таблеток), содержащих ТД ФЗ.
4. Результаты оценки качества разработанных шипучих ЛФ, содержащих ТД ФЗ.
5. Данные исследования стабильности полученных ЛФ в процессе хранения.
6. Результаты изучения антимикробной активности разработанных шипучих ЛФ.
7. Технологическая схема получения разработанных шипучих ЛФ ФЗ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных. При проведении исследований экспериментального

плана задействовали ряд современных методов физико-химического исследования (УФ-спектрофотометрия, рН-метрия, микрокристаллоскопия, рентгено-фазовый анализ, изучение растворения, комплекс методов по оценке технологических свойств твёрдых лекарственных форм – таблеток и гранул, изучение оптических свойств растворов и т.д.) и специализированное современное оборудование. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой полностью, дополняя друг друга взаимно, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Материалы диссертации были представлены на: XIX международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии» (США, 2019), XXVI российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2019), V международной конференции «Science, society, progress» (Карловы Вары, 2020), XXXI-XXXII международной научно-практической конференции «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021). Апробация диссертации проведена «14» сентября 2023 г. (Протокол № 2) на заседании кафедр: фармацевтической технологии; аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором лично собрана и проанализирована научная литература по теме проводимого исследования; осуществлен патентный поиск; поставлены цели и задачи работы. Экспериментально установлен оптимальный состав и технология, получены и исследованы ТД ФЗ. Получены шипучие ЛФ (гранулы и таблетки) на основе ТД ФЗ. Разработана технологическая схема производства шипучих ЛФ.

Эксперимент последовательно и в полноте реализован лично автором. Исследованы и качественно охарактеризованы физико-химические, технологические свойства разработанных ЛФ, выполнена статистическая обработка экспериментальных данных. Результаты исследования изложены в публикациях в рецензируемых изданиях, диссертации и автореферате, получен патент РФ на изобретение. Диссертантом по теме исследования выигран конкурс программы УМНИК-2020 и получен грант Фонда содействия инновациям, договор № 16508ГУ/2021 от 31.05.2021.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах – «аналитической, физической и коллоидной химии» и «фармацевтической технологии» Сеченовского Университета (Акты внедрения от 07.06.2023 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3, 4 и 5.

Связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и

инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Публикации

По результатам исследования автором опубликованы 11 работ, в том числе: 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статьи в международной базе Scopus; 6 – иные публикации по результатам исследования; 1 патент РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 205 страницах компьютерного текста. Включает: введение, обзор литературы (1 глава), экспериментальную часть (главы 2-5), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 253 источников (106 из которых – зарубежные) и 4 приложений. В качестве иллюстраций диссертация содержит 28 рисунков и 40 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В мировой фармацевтической практике представлены рекомендуемые регламенты разработки International Conference on Harmonisation (for Registration of Pharmaceu) (ICH) и производства Good Manufacturing Practice (GMP) и стандарты, регламентирующие качество ЛП International Organization for Standardization (ISO), основанные на принципах биофармации. «В современном фармацевтическом сообществе биофармацию определяют как комплексную дисциплину, изучающую биологическое действие ЛП в зависимости от качественного и количественного многофакторного воздействия на ФС и ВВ на этапах разработки, лабораторных, доклинических и клинических исследований, а также на всех стадиях производственного процесса, хранения, транспортировки и применения ЛП» [32].

Регламентирующие документы представляют векторы, принципы, ориентиры, кризисные точки и пути эффективной направленной разработки ЛП, опирающиеся на накопленные результаты эмпирических исследований и выведенные теоретические аспекты, учитывающие фармацевтические и биологические факторы [13, 14, 36 - 37, 141, 164, 186].

Первым значительным этапом при создании ЛП является биофармацевтический скрининг – исследование физико-химических, фармакологических и фармацевтических свойств ФС и ВВ, а также методов изготовления и технологических характеристик и вида ЛФ, влияющих на БД ФС [13, 14, 36 - 37, 66, 126, 141, 164, 186].

1.1. Производные нитрофурана – класс противомикробных соединений

Препараты производных НФ, были открыты в период 1943-1947-х годов и по сей день, спустя 80 лет клинической практики, являются широко используемыми классическими противомикробными препаратами, благодаря низкой и медленно развивающейся резистентности к ним микроорганизмов, из-за специфического

комплексного механизма действия и широкого спектра активности, экономической доступности на рынке [9, 15, 69, 219, 242, 249]. Представители производных НФ: фурацилин (нитрофуралин), фуразолидон, фурадонин (нитрофурантоин) и фурагин (фуразидин) [69]. Открытие лечебного эффекта фурацилина, полученного при утилизации фурфурола W. Stilman и M. Dodd в 1943 г положило начало клинического применения НФ [69, 165]. Большая часть производных НФ была синтезирована советскими учеными в академии наук Латвийской ССР [69, 26]. НФ характерен обширный перечень к применению, обусловленный их преимуществами в качестве противомикробных ФС в терапии: инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы и мочевыводящих путей (циститах, уретритах), почек (пиелонефритах), кожи (раны, ожоги), носоглотки и др. [26, 30, 31, 41, 43, 68-70, 92, 93, 123, 125].

«Особенностью производных НФ является их активность в отношении многих штаммов бактерий, устойчивых к различным антибиотикам и другим классам противобактериальных препаратов. Спектр действия и механизмы действия конкретной ФС несколько отличается в зависимости от различий химического строения» [62].

НФ используют как для наружного (нитрофуралин, ФЗ, фуразидин) так и для внутреннего применения (нитрофурантоин, нифуроксазид, ФЗ, фуразидин) в ветеринарной (с 1994) и медицинской (с 1950) практике, но следует отметить, что внутреннее применение связано с такими побочными явлениями как диспепсические расстройства (тошнота, рвота снижение аппетита), нарушение функций печени, аллергические реакции (высыпания, гиперемия и зуд кожи), нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль, головокружение, полиневрит), при наружном применении НФ хорошо переносятся и, кроме очень редко проявляющихся аллергических реакций и дерматитов, не вызывают побочных реакций ни местного, ни системного типа, поэтому НФ для наружного применения вызывают особый интерес [26, 30, 70, 147]. На рынке РФ представлены следующие ЛФ группы производных НФ для наружного применения (Таблица 1.1):

Таблица 1.1 – Нитрофураны для наружного применения на фармацевтическом рынке РФ

| МНН | Форма выпуска |
|-------------|---|
| Нитрофурал | «Таблетки для приготовления раствора для наружного применения, 0,02 г Раствор для местного и наружного применения 0,02% Раствор для наружного применения (спиртовой) Таблетки шипучие для приготовления раствора для местного и наружного применения, 0,02 г Мазь для наружного применения 0,2%» [62] |
| Фуразолидон | Таблетки 0,05 г |
| Фуразидин | «Порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения 0,1 г Таблетки для приема внутрь 0,025 г; 0,05 г Капсулы для приема внутрь 0,05 г» [62] |

Как видно из предоставленных в таблице данных, наименьший ассортимент по количеству представленных на рынке ЛФ у НФ – ФЗ [30, 112].

Главной трудностью, ограничивающей применение производных НФ является их в различной степени ограниченная растворимость в воде, состояние: от «очень мало растворим» (фурациллин, 1:1000-10000; 210 мг/л) до «практически не растворим» (ФЗ, 1:25000; 40 мг/л) в воде [149]. Значительно ограничивает низкая растворимость возможности применения как существующих ЛП, так и возможности разработки новых ЛП. Со дня открытия первых представителей и по сей день ведутся исследования по разработке новых ЛП производных НФ и их комбинаций с другими ФС в различных ЛФ с целью улучшения биофармацевтических свойств [26, 31, 41, 43, 69, 74, 77, 79 - 83, 85 - 92, 125, 130, 153, 163, 165, 168, 192, 210 - 214, 236, 253].

Из вышеперечисленного следует, что НФ являются немногочисленной, но перспективной группой противомикробных препаратов, с широким спектром антибактериальной активности, главным образом с учетом возрастающей резистентности микроорганизмов. Особенно интересны НФ для наружного применения, поскольку при их применении отсутствуют побочные явления системного и местного характера (очень редко). Для дальнейших исследований выбрано ФС ФЗ как эффективный антимикробный препарат с широким спектром

действия, номенклатура ЛП которого ограничена низкой растворимостью в воде, что привело к отсутствию на рынке разнообразия ЛФ, что характерно другим ФС группы НФ для наружного применения [69].

1.1.1. Характеристика фуразолидона

ФЗ – представитель группы синтетических производных НФ, более 70 лет использующихся в качестве антибактериальных средств [165]. Впервые был синтезирован академиком С. Гиллером и сотрудниками в 1953 г. в АН Латвийской ССР в Институте органического синтеза из 5-нитрофурфурола путем конденсации с 3-аминооксазолидоном-2 [43, 69]. После были предложены еще некоторые способы синтеза, так, последний из них запатентован 2011 г. в КНР [5]. На сегодняшний день ЛП ФЗ широко применяется во всём мире, в том числе и в России, и странах СНГ [24, 26, 30, 43, 69, 147].

В основе химической структуры (Рисунок 1.1) ФЗ пятичленного гетероцикла с гетероатомом кислород – фуран, обладающий ароматическим характером, подобно бензолу. Антибактериальную активность ФЗ обеспечивает нитрогруппа, расположенная в положении 5 ядра фурана, а длина боковой цепи, расположенной в положении 2 ядра фурана, обуславливает зеленовато-желтую окраску и фармакологическую активность (спектр действия). Неустойчив при действии щелочей (разлагается) [24, 26, 30, 43, 69, 147].

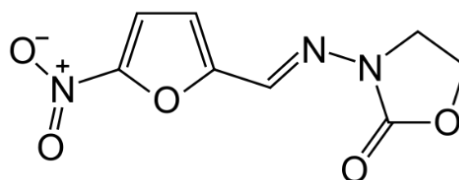


Рисунок 1.1 – Фуразолидон, 3-(5-нитро-2-фуранил)метилден-амино-2-оксазолидинон

Субстанция ФЗ – мелкокристаллический порошок желтый или желтый с зеленоватым оттенком, негигроскопичный, без запаха. Растворимость: в воде – практически нерастворим; в спирте этиловом 96% – практически нерастворим; в диметилформамиде мало растворим; в ацетоне – очень мало растворим. Т пл = 253-258°C (с разложением) [29, 44, 69, 92, 185].

ФЗ обладает комплексным специфическим механизмом действия, характерным для группы производных НФ, но и помимо этих ещё и специфическими, характерными именно для ФЗ эффектами (Таблица 1.2) [44, 69, 112, 147, 155, 247, 252].

Таблица 1.2 – Механизм антибактериального действия фуразолидона

| Общее/ Частное | Механизм |
|--------------------|---|
| Как производное НФ | Как акцептор электронов кислорода, влияет на активность ферментов в цепи переноса электронов и нарушает процесс клеточного дыхания бактерий, ингибирует цикл трикарбоновых кислот; |
| | Как нитросоединение, при восстановлении микробными флавопротеинами 5-нитрогруппы НФ образует из себя высокореактивные аминопроизводные, которые изменяют конформацию белков и макромолекул, в том числе рибосомальных, за чем следует нарушение синтеза ДНК и РНК, и, в конечном счете, гибель бактериальных клеток. Таким образом, ФЗ останавливает метаболические реакции бактерий, в следствие чего микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры [44, 69, 112, 247]. |
| Как ФЗ | Угнетает биохимические процессы микроорганизмов, в результате происходит разрушение их оболочки и/или цитоплазматической мембраны; |
| | Стимулирует иммунитет человека: повышает фагоцитарную активность лейкоцитов и титра комплимента, ингибирует МАО [44, 69, 112, 147, 155, 247, 252]. |

Благодаря специфическому механизму действия ФЗ активен против штаммов микроорганизмов, проявляющих лекарственную устойчивость к антимикробному действию других классов химических веществ, таким как: тетрациклины, бета-лактамы, хлорамфениколы, аминогликозиды, фторхинолоны, сульфаниламиды [41, 44, 69, 70, 92].

Спектр антибактериальной активности ФЗ представлен в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Спектр антибактериальной активности фуразолидона

| Спектр активности | Показания к применению |
|--|--|
| Грамположительные кокки (<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>), грамотрицательные палочки (<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>), простейшие (лямблии, трихомонады). Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Наиболее чувствительны к фуразолидону <i>Shigella dysenteriae spp.</i> , <i>Shigella flexneri spp.</i> , <i>Shigella boydii spp.</i> , <i>Shigella sonnei spp.</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> , <i>Helicobacter pylori</i> [69]. Слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекций. Не действует на анаэробные микроорганизмы, синегнойную палочку [30, 44, 69, 147, 155]. | Для наружного применения: инфицированные раны и ожоги [30, 44, 147, 155]. Для приема внутрь: дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомониаз (при неэффективности нитроимидазолов), шигеллез, лямблиоз [26, 30, 69, 147]. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки при эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> [69, 184, 218, 236, 253]. |

Также благодаря специфичности механизма действия резистентность к ФЗ не достигает высокой степени, а также медленно развивается, что является большим преимуществом [69, 112, 147]. Так, в исследованиях в КНР резистентность к ФЗ обнаруживали всего 8,7% случаев, что инициировало активную разработку ЛП на основе ФЗ. К тому же ФС ФЗ имеет невысокую стоимость, что актуализирует широкое применение ЛП ФЗ в странах с низкими доходами у населения [69, 184, 218, 236, 253].

ФЗ применяется внутрь, после еды при лямблиозе, паратифах, дизентерии, пищевых токсико-инфекциях, шигеллезе, трихомониазе (при неэффективности нитроимидазолов) [26, 30, 44, 69, 147, 155]. Назначается при язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки для эрадикации *Helicobacter pylori* при неэффективности других антимикробных препаратов: сульфаниламидов, антибиотиков, метронидазола и/или в случае индивидуальной непереносимости перечисленных лекарственных средств. ФЗ используют самостоятельно или в тройной терапии с ингибиторами H₂-рецепторов, протонного насоса и препаратами висмута [69, 184, 218, 236, 253].

ФЗ применяется местно для ополаскивания рта и носоглотки в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в отоларингологии. При

повреждении кожи в виде ран, ожогов, царапин от домашних питомцев и порезов, склонных к инфицированию ФЗ также применяется наружно [19, 44, 69, 147, 247].

Клинические рекомендации МЗ от 23.01.19 года рекомендуют препараты ФЗ для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы мужчин и женщин: при циститах, уретритах и вагинитах (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8) [44]. Наружно и местно рекомендуется применять ФЗ в виде водных растворов с концентрацией 0,004%, получаемых путем растворения таблеток при длительном кипячении в воде с постоянным помешиванием [44, 69]. Для этих же целей применяется в ветеринарии.

На фармацевтическом рынке РФ зарегистрирована единственная ЛФ ФЗ – таблетки 50 мг [30, 44, 69]. «Производители: ООО «ФармТехнологии», Россия; ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия; ОАО «Авексима», Россия; ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Россия; ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь» [62].

Данные по продажам таблеток ФЗ представлены в Таблице 1.4:

Таблица 1.4 – Данные по продажам ЛП фуразолидона в рублях, DSM Group, 2020

| Производитель/ Год | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Значения – рубли, в розничных ценах | | | | |
| S.A. Polpharma | - | - | - | 14 959 | 81 275 |
| ОАО Авексима | 333 546 573 | 336 541 495 | 278 680 213 | 321 543 242 | 221 129 994 |
| ООО Биотэк | 589 998 | 22 472 | 84 623 | 345 043 | 174 748 |
| ОАО Борисовский завод медпрепаратов | 122 138 937 | 98 598 806 | 121 321 134 | 50 273 529 | 20 214 837 |
| ОАО Дальхимфарм | 3 046 945 | 2 398 713 | 1 793 602 | 1 126 188 | 2 672 620 |
| ОАО Ирбитский химфармзавод | 29 942 808 | 21 544 707 | 14 207 512 | 30 358 917 | 21 840 159 |
| АО ПФК Обновление | - | - | - | - | 4 662 596 |
| Разные производители | 14 775 | 1 030 764 | 108 923 | 14 987 | 27 601 |
| ОАО Тюменский химфармзавод | 2 516 846 | 720 185 | 474 114 | 613 543 | 251 787 |
| ЗАО ФОРП | - | - | - | - | 10 165 |
| ООО Южфарм | - | - | - | - | 13 981 045 |
| Общий итог: | 491 796 882 | 460 857 142 | 416 670 121 | 404 290 408 | 285 046 827 |
| Сегменты: розничный аудит, льготное лекарственное обеспечение, госпитальный аудит, региональная льгота | | | | | |

Из данных следует, что среднегодовые продажи ФЗ за последние 5 лет составляют более 411 млн рублей. При этом ФЗ помимо розничного аудита, включен в такие сегменты рынка как: льготное лекарственное обеспечение, госпитальный аудит, региональная льгота. Однако на рынке зарегистрирована только одна ЛФ ФЗ, рекомендованное применение – только как системный препарат для ЖКТ. То есть рынок ограничен: возможности раствора ФЗ применяемого для профилактики и лечения различных повреждений кожи (гнойные раны, пролежни, ожоги II-III степени, мелкие повреждения), слизистых полости рта и горла (стоматит, гингивит и др.), заболеваний мочеполовой системы путем орошения или принятия ванн (уретрит, цистит) не используются. Данные рекомендации в данный момент мало осуществимы на практике и не применяются ввиду отсутствия на рынке ЛФ – раствора ФЗ или ЛФ, способствующей получению раствора ФЗ. Предмет диссертационного исследования – разработка состава и технологии изготовления шипучих ЛФ ФЗ (таблеток и гранул) позволит расширить рыночные перспективы ФЗ [44, 69].

Несмотря на 70 лет, прошедшие с момента разработки ФЗ советскими учеными в 50-х годах XX столетия, ФЗ в последние годы в научной литературе стал особенно актуален. Встречается множество запатентованных технологий и составов, включающих в качестве ФС – ФЗ и его комбинации с другими ФС (Таблица 1.5) [69, 78, 81, 210 - 214].

Таблица 1.5 – Примеры патентов, содержащих в качестве действующего вещества фуразолидон

| № | Краткая характеристика |
|----------------|--|
| 1 | 2 |
| CN 103536592 A | «Метронидазол-фуразолидоновый вагинальный саморазвертывающийся суппозиторий, способ его получения и способ обнаружения». Изобретение представляет собой суппозиторий, выполненный из лекарственной матрицы, содержащей ФС и основы, а также расширяющегося носителя, таким образом суппозиторий предотвращает вытекание лекарственной жидкости, в составе которой ФЗ и метронидазол (в качестве ФС), а также борнеол, квасцы и ладан. Полый двухслойный суппозиторий, содержит две отдельные части с различным характером высвобождения: часть с медленным высвобождением и быстро высвобождающуюся часть, следовательно, обладает эффектом быстрого (эффект ударной дозы) и |

Продолжение таблицы 1.5

| | |
|--|--|
| | <p>продолженного антибактериального действия, что способствует предотвращению вторичной инфекции и повышению эффективности лечения, а также обладает высокой стабильностью [210].</p> |
| RU 2354385 C2 | <p>«Фармкомпозиция для лечения кандидозных вульвовагинитов».</p> <p>Описывается целый ряд ЛФ для лечения кандидозных вульвовагинитов: мягкие желатиновые капсулы, пессарии, суспензия, мазь, гель, крем, таблетки и вагинальные суппозитории, в которых активной композицией являются антибактериальный ФЗ и пребиотик. В группе пациенток, получавших терапию этими ЛП не было зарегистрировано побочных эффектов. После курса лечения рецидива кандидозной вагинальной инфекции в течение 6 месяцев зарегистрировано не было [78].</p> |
| RU 2667974 C2 | <p>«Фармацевтическая комбинированная композиция для местного и наружного применения на основе диоксида».</p> <p>Рассматривается возможность создания перспективной ЛФ, эффективной для лечения инфицированных ран в хирургии – гидрогеля комплекса ФЗ с кобальтом [83].</p> |
| CN 102302448 A | <p>«Антибактериальное лекарственное средство наноэмульсии фуразолидона масло в воде и способ его приготовления».</p> <p>Описан способ получения наноэмульсии ФЗ (типа м/в). Состав: ФЗ, масло, вода, суфрактант и поверхностно-активные вещества (ПАВ). Технология повышает растворимость, БД и стабильность ФЗ, замедляет метаболизм in vivo [69, 210].</p> |
| CN 103271887 CN 104523636 CN 104352478 | <p>«Способ приготовления фуразолидона в таблетках».</p> <p>«Таблетка фуразолидона с замедленным высвобождением и способ ее приготовления».</p> <p>«Способ изготовления препарата фуразолидона».</p> <p>Разработан ряд ЛФ ФЗ для применения per os: таблетки [211], таблетки с пролонгированным высвобождением [214], капсулы с кишечнорастворимым покрытием, повышающим бактериологический эффект вследствие повышения терапевтической концентрации в кишечнике [69, 213].</p> |
| RU 2085207 C1 | <p>«Способ лечения острых послеродовых эндометритов у коров».</p> <p>Весьма активно ведутся разработки ЛП с ФЗ в области ветеринарии. В патенте сообщается об изготовлении суппозитория, в составе которых ФЗ, диметилсульфоксид, карбахоллин, и полиэтиленоксид в качестве наполнителя. Внутриматочное средство используется как для профилактики, так и для лечения эндометрита у коров. Оно обладает наряду с противомикробным действием высокой противовоспалительной активностью, что приводит к сокращению срока излечения животных и уменьшению расхода препарата [69, 76].</p> |
| RU 2552755 C2 | <p>«Комбинированный препарат для лечения острых желудочно-кишечных болезней телят, протекающих с признаками диареи». Содержит в качестве антибиотика неомицин сульфат, в качестве детоксицирующего вещества – поливинилпирролидон, в качестве сердечного средства – калия хлорид, а также содержит ФЗ, этоний и глюкозу [69, 81].</p> |

Представлено средство, обеспечивающее одномоментное и контролируемое высвобождение ФЗ и висмута (III), включенных в гидрогель натрия альгинат-карбоксиметилцеллюлозы [69, 159]. Разработаны липосомальные мукоадгезивные системы доставки ФЗ, локально действующие в желудке, что позволяет избежать побочных эффектов [69, 151]. Авторами отмечается, что через 2,5 ч после

применения липосом состава ФЗ с N-ацетилцистеином было достигнуто полное уничтожение *H. pylori* [69, 152, 153].

С учетом возрастающего уровня резистентности многих штаммов бактерий, ФЗ проявляет себя, как перспективный антибактериальный препарат, обладая высокой специфичностью механизма действия, широким спектром антимикробной активности и низкой резистентностью микроорганизмов к своему действию, что обуславливает обширный перечень показаний к его применению, также преимуществом ФЗ является экономическая доступность. Все вышеперечисленные преимущества доказывают перспективность ФЗ и разработки технологии создания ЛФ, способствующих устранению ограничения применения ФЗ в виде низкой растворимости и скорости растворения [30, 41, 69, 92, 125, 147, 155].

1.2. Биофармация. Корреляция растворимости и биодоступности

Биофармация как самостоятельная наука образовалась в 1960-х годах, благодаря поступательному развитию химии, физики, фармации, медицины и других дисциплин, накоплению новых знаний о зависимости терапевтического действия ФС не только от дозы, но и технологии изготовления, физиологии человека и других фармацевтических факторов. Толчком послужила известная «таледомидовая трагедия». G. Levy и J. Wagner – американские ученые – считаются основателями биофармацевтического научного направления. Исследование биофармации в СССР возглавила Тенцова А.И., всестороннее глубокое изучение теоретических и практических аспектов процесса развития биофармации содержится в трудах ученых: Ажгихина И.С., Хаджай Я.И., Тихонова А.И., Солодовника В.Д., Лебеденко В.Я., Сенова П.Л., Черных В.П. [115].

Сегодня принципы биофармации заложены в основу фармацевтической науки и практики, что отображают актуальные нормативные регуляторные документы, такие как, ICH Q8 Pharmaceutical Development (Part I, Part II) – руководство дающее характеристику этапов, наполнения, логики и требований к

фармацевтической разработке [36, 37, 126, 141, 186]. Научное обоснование использованных веществ и технологий является ключевой стадией успешной разработки ЛП (выбора оптимальной ЛФ, способной в полной мере раскрыть фармакологическое действие ЛП) в целях обеспечения желаемого профиля высвобождения ФС сообразных растворимости и абсорбции ФС. Подбор соответствующих фармацевтических факторов для оптимального раскрытия фармацевтического эффекта ЛП – основная задача биофармации [24, 115, 190, 234].

Первоначально биофармацевтические исследования были сосредоточены вокруг определения и изучения таких фармацевтических факторов, определяющих эффективность и безопасность ЛП, как: физико-химические характеристики ФС, путь введения, состав, вид и технология ЛФ [126]. Опираясь на вышеперечисленные фармацевтические факторы, ученые вычислили основные биофармацевтические свойства ФС, которые обуславливают создание безопасных и эффективных ЛП, к примеру – размеры частиц, растворимость, полиморфизм и кристалличность, оптическая изомерия, стабильность, и череда других. Целесообразно рассматривать в комплексе эти биофармацевтические свойства для каждой ФС, однако первостепенную значимость по силе влияния на БД проявляют растворимость и проницаемость, и именно соотношения двух этих факторов являются базисом биофармацевтической классификационной системы (Рисунок 1.2) [1, 24, 36, 37, 115, 190, 234].



Рисунок 1.2 – Биофармацевтическая классификационная система

БКС была предложена профессором Amidon с соавторами в 1995 г. и принята FDA в 2001 г. как рекомендация к разработке теста «Растворение», позже БКС стала важнейшим ориентиром и инструментом в фармацевтической разработке для прогнозирования БД ФС, а также обоснования процедуры «биоэквивалентности» (оценка взаимозаменяемости оригинального препарата и воспроизведенных лекарственных средств – дженериков) [110, 115, 118, 145, 148, 190, 234].

Информация о принадлежности ФС к определенному классу БКС позволяет, используя накопленные экспериментальные данные применять эмпирически обоснованные пути повышения/уменьшения растворимости и/или проницаемости ФС для обеспечения желаемого профиля высвобождения ФС из ЛФ и других фармацевтических характеристик, а также определять оптимальные ЛФ. БКС, основанная на важнейших свойствах ФС – растворимости и проницаемости, является инструментом для обоснования дизайна и технологии ЛП. Таким образом, БКС прошла путь от теоретических исследований в области физической химии до важнейшего контролирующего и прогностического инструмента современной медицины и фармации [36, 37, 115, 190, 234].

ФЗ обладает низкой растворимостью, как и 40% ФС на фармацевтическом рынке, при этом 30% из 40% относятся ко II классу (как и ФЗ), и только 10% – к IV классу БКС. Среди ведущихся новых исследований (на этапах разработки) количество ФС обладающих недостаточно растворимостью достигает 75-90% [115, 190, 196, 201, 228, 234, 237,]. В кругу новых разработок доля труднорастворимых субстанций II класса еще больше – до 70% [36, 37, 101, 115, 190, 234].

Известно, что взаимосвязаны растворимость и скорость растворения, проницаемость и БД ФС, что в свою очередь влияет как на величину высвобождения ФС из ЛФ, так и на всасывание, биотрансформацию и экскрецию вещества [1, 36, 42, 101, 121, 130, 135, 145, 181, 190, 196, 201, 228, 234, 237, 239].

Для II класса БКС, к которому относится ФЗ, характерны высокая проницаемость и низкая растворимость, из чего следует, что процесс растворения лимитирует адсорбцию (поступление в кровоток), следовательно, и БД ФЗ. То есть «для обеспечения требуемой БД (высвобождения) из готовой ЛФ вещества БКС II

ключевым является процесс растворения, характеризующийся количеством и скоростью перехода ФС в раствор» [64]

Процесс растворения зависит от трех основных факторов (Таблица 1.6):

Таблица 1.6 – Факторы растворения, их причины и способы повышения растворимости

| Факторы и их основания | Первичные способы | Общие методы |
|---|---|--|
| Площадь поверхности взаимодействия <i>Размер частиц</i> <i>Микрогеометрия</i> | Микронизация Неоднородность поверхности | «Химические»: модификации структуры ФС (получение эфиров, солевой формы ФС – комплексообразование) |
| Смачиваемость <i>Микрогеометрия (микрорельеф, шероховатость)</i> <i>Гидрофобность/ гидрофильность (гигроскопичность)</i> | Неоднородность поверхности Вещества, повышающие гидрофильность Аморфизация Солюбилизация | <i>Физико-химические:</i> сокристаллизация, введение в рецептуру ВВ липидной природы, использование соразтворителей <i>Технологические:</i> |
| Интенсивность массообмена в растворе <i>Насыщение раствора</i> <i>Однородность концентрации</i> | Перемешивание масс растворителя | эмульгирование, получение микро- и наночастиц, липосом, ТД, введение мукоадгезивных ВВ» [62] |

Из всего разнообразия физических, химических и технологических способов увеличения растворимости ЛФ эмпирически подтверждены и выверены оптимальные способы повышения растворимости, рекомендуемые для веществ II класса БКС: микронизация, аморфизация, солюбилизация, образование сокристаллов и образование ТД [36, 115, 190, 234].

Самый простой приём измельчение (микронизация) уменьшает размер частиц, что до определенного предела повышает площадь активной поверхности, контактирующей с разделом фаз «твердое ФС – жидкий раствор» (площадь соприкосновения) и значительно повышает проницаемость через биологические мембраны и, как следствие, БД [37, 55, 73, 95, 115, 126, 134, 162, 166, 173, 190, 234].

Однако не всегда микронизация ведет к прибавке скорости растворения и абсорбции ФС. Высокая дисперсность дает как следствие резкое усиление ван-дер-ваальсовых взаимодействий между неполярными молекулами, а это, в свою

очередь, способствует протеканию процессов как агрегации, так и агломерации, конденсации частиц, тем самым уменьшая скорость растворения и всасывания (сорбцию веществ на стенках измельчающей аппаратуры; химической и гидролитической деструкции, особенно деструкции газами). Также может в итоге привести к снижению фармакологической активности, и в дополнение – к высокой токсичности и элиминации [36, 115, 190, 234].

Аморфизация – перевод вещества из кристаллического в аморфное состояние позволяет также повысить площадь соприкосновения, смачиваемость и солюбилизацию.

Солюбилизация – возможна через повышение смачиваемости вещества растворителем путем добавления различных полимеров и ПАВ, которые распределяют в себе частицы вещества и за счёт физических сил повышают возможность к ней. Влияние на растворение различных солюбилизирующих агентов: ПАВ и комплексообразователей изучалось в 1960-х годах [1, 22, 24, 36, 46, 50 - 54, 59, 100, 115, 135, 190, 234].

Образование сокристаллов – сложный процесс, основанный на подборе таких параметров изготовления, что в узлах кристаллической решетки будут находиться сразу два вещества. Такие кристаллы сложно получить и стандартизовать, особенно из-за явления полиморфизма и метакристаллов, способных переходить из формы в форму при этом меняя свои физико-химические свойства [36, 37].

Для того, чтобы повысить БД труднорастворимых в воде ФС и преодолеть трудности использования ФС сверхтонкого измельчения, японские фармацевты Sekiguchi и Obi [223] в 1961 г. впервые предложили метод, который затрагивает два из трех параметров растворимости, введение ФС в твердые дисперсные системы – технологию «ТД»: активное вещество в диспергированном виде представлено в гидрофильном носителе (твердый молекулярный раствор ФС в полимере, отдаленно похожий на сокристаллы), в результате чего увеличивается поверхность контакта с растворителем и повышается его смачиваемость (за счёт аморфизации ФС), и следовательно – скорость растворения и растворимость [36, 37, 115, 190, 234].

1.3. Твердые дисперсии

1.3.1. Характеристика твердых дисперсий

Современное определение звучит так: «ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ФС и носителя, представляющие высокодиспергированную твердую фазу ФС или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя» [40, 46, 90, 98, 99, 106, 130, 135, 235].

На молекулярном уровне механизм получения ТД может быть представлен следующим образом: молекулы полимера-носителя интеркалируют в кристаллы ФС, приводя упорядоченную структуру кристалла ФС к дезинтеграции, далее поддерживая процесс аморфизации (переход вещества из кристаллического состояния в аморфное). При подобном положении возникает критическая разница между энтальпией кристаллической решетки и энтальпией сольватации в пользу процесса растворения кристалла, так как энергия на растворение кристаллической решетки не требуется [115, 190, 234]. Между полимером-носителем и ФС в аморфном состоянии образуются силы, обеспечивающие оптимальную конформацию полимер-ФС (водородные связи, вандерваальсовы силы, гидрофобно-гидрофильное притяжение, стерические затруднения адсорбции, жесткость полимера и распределение функциональных групп в полимере и др.), повышается смачиваемость, увеличивается площадь поверхности взаимодействия ФС с растворителем, следовательно, увеличивается скорость растворения и растворимость ФС [4, 44 - 54, 99 - 107, 115, 190, 226, 235, 243].

В гомогенном растворе ФС-полимер полимерные цепи представляют собой случайные клубки, которые взаимопроникают друг в друга и проходят через всю систему, а молекулы ФС беспорядочно распределены среди сегментов полимера. Формирование комплексов включения, трансформация в метастабильные полиморфные модификации активного кристаллического вещества вносят

существенный вклад в повышение растворимости ФС. Высокая вязкость ТД в стеклообразном состоянии стабилизирует структуру дисперсии. Для определения однородности ТД рассчитывают параметр взаимодействия молекул лекарства и полимерных сегментов χ – параметр Флори. Параметр Флори представляет собой разницу энергий между межвидовым контактным взаимодействием (т. е. ФС-полимер) и средним самоконтактным взаимодействием (ФС-ФС и полимер-полимер). От соотношения ФС/полимер, скорости растворения полимера и скорости кристаллизации лекарственного средства зависит аморфное и/или кристаллическое состояние ФС, от чего в свою очередь зависит концентрация свободной ФС [115, 190, 234, 240].

Полимеры (ПВП, ПЭГ, ГПМЦ и их производные) ингибируют кристаллизацию (осаждение) ФС и способны поддерживать сверхнасыщенную концентрацию *in vivo* и *in vitro* в течение длительного периода времени, обеспечивая оптимальное всасывание. Механизм «пружины и парашюта» лежит в основе солюбизации. То есть для ТД это означает, что ФС должно вначале пройти процесс растворения (совместно с растворимой полимерной матрицей) для формирования перенасыщенного раствора («пружины»), после чего сохраняется достаточно долго перенасыщение для того, чтобы произошло всасывание ФС («парашют»). Кристаллизация обыкновенно происходит в две стадии: сначала зарождение, затем рост кристаллов. На один или оба этих процесса могут влиять полимеры в ТД взаимодействуя с ФС или меняя свойства среды. Так присутствие полимера подавляет процесс образования точки кристаллизации, а адсорбция полимера на поверхности кристалла блокирует доступ молекул растворенного вещества («эффект отравления»), замедляя рост кристаллов. Водородные связи между молекулами ФС и полимерами не только увеличивают энергию активации кристаллообразования, а еще и уменьшают скорость роста кристаллов. Исследования показали, что чем выше липофильность полимера, тем более он может ингибировать/замедлять кристаллообразование и/или рост кристаллов, потому что полимер высокой липофильности эффективнее адсорбируется на поверхности кристаллов. Следует помнить, однако, о существовании верхнего

предела липофильности полимера, выше которого ингибирующий эффект теряется. Полимеры с относительно жесткой структурой могут легче адсорбироваться на поверхности кристаллов, препятствуя осаждению ФС [115, 190, 234].

1.3.2. Классификации твердых дисперсий, характеристика применения

Определен три классических классификационных системы ТД, определенных годом создания и совершенствованием инструментов исследования (Таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Классификации твердых дисперсий

| Классификация | Описание |
|---------------|--|
| 1970 г. | «Выделяет типы ТД: простая эвтектическая смесь, аморфное осаждённое ФС в кристаллическом носителе, твёрдый раствор, стекловидный раствор и стекловидная суспензия, комплекс ФС-носитель и комбинация вышеперечисленных» [64]. |
| 2007 г. | Определяет тип ТД в зависимости от материала носителя: кристаллические носители (сахар, мочевины), аморфные носители (как правило полимеры и их комбинации: ПВП, ПЭГ, циклодекстрины), ПАВ в комбинации с полимерами (инулин, полуксомер), носители с контролируемым высвобождением вследствие набухания полимера (ГПМЦ, ПВП, полиакрилаты) [158, 203, 228, 244]. |
| 2015 г. | «Актуальная классификация выделяет 6 классов в зависимости от физического состояния ФС и носителя: кристаллическое ФС, диспергированное в кристаллическом носителе; кристаллическое ФС в аморфном носителе (наиболее просто); аморфное ФС в кристаллическом носителе; аморфное ФС в аморфном носителе (которые широко распространены в фармацевтическом производстве и способны из-за образования водородных связей, вандерваальсовых сил значительно замедлять процессуальность осаждения активного вещества из раствора); ФС, молекулярно диспергированное в кристаллическом носителе; ФС, молекулярно диспергированное в аморфном носителе (значительно повышают растворимость и поддерживают высокий уровень физической стабильности)» [64]. |

Преимущества технологии ТД:

1) обладают высокими показателями растворимости и скорости растворения, связанными с улучшенной смачиваемостью, содержанием молекулярных по

размеру частиц ФС и большей площади поверхности ФС, дополнительно за счет высокой степени пористости содержащихся в ТД частиц;

2) позволяют в воде и биологических средах получать «пересыщенный» раствор, сохраняющий стабильность в течение времени, требуемого для абсорбции ФС;

3) обеспечивают возможность оптимизировать (замедлить или модифицировать) высвобождение ФС из ЛФ, позволяют производить ЛФ пролонгированного действия и с контролируемым высвобождением [155, 226].

4) располагают возможностью повысить срок годности или изменить условия хранения ФС [8], из-за «улучшенных показателей стабильности ЛП при хранении: устойчивости к световому воздействию, влажности, температуры (физических факторов среды)» [62];

5) «оптимизирует фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ФС в ЛФ» [62];

6) устраняют или ограничивают неблагоприятные побочные реакции, например, раздражающее и токсическое действие, вследствие снижения доз ФС (общей массы ФС) при сохранении интенсивности терапевтического эффекта (БД);

7) «способствуют коррекции органолептических свойств» [62];

8) «содействуют совершенствованию технологии производства путем оптимизирования и упрощения стадий технологического процесса благодаря модификации физико-химических характеристик ФС» [62];

9) допускают включение в одну ЛФ химически несовместимые ФС;

10) благоприятствуют созданию для данной ФС новых ЛФ [8, 20, 37, 124].

11) отличаются широкой сферой применения. ТД особенно хорошо использовать в работе с труднорастворимыми ФС с прочной кристаллической структурой, высокой тенденцией к кристаллизации (на что указывает высокая температура плавления) и плохой смачиваемостью для составов с большим содержанием ФС.

Ограничивают применение «ряд факторов, как контроль физико-химических свойств ТД и сложности включения их в состав ЛФ, высокая стоимость и

трудоёмкость при получении, препятствия к масштабированию производственного процесса» [62, 64] из-за относительной нестабильности ТД (со временем ТД поглощает влагу из атмосферы, это инициирует разрушение метастабильных кристаллических форм, образуются стабильные кристаллы, что ведет к уменьшению растворимости ФС) [190, 229, 232].

Анализ современных литературных данных выявил, что метод получения ТД, является одним из наиболее актуальных и перспективных методов оптимизации повышения растворимости и высвобождения ФС, в особенности для труднорастворимых веществ [4, 44 - 54, 46 - 99, 115, 190, 226, 234, 235, 243]. К тому же уже сейчас применение технологии ТД результативно используется для разработки высокоэффективных ЛП на коммерческих платформах, например, «противорвотных (Цесамет), противогрибковых (Споранокс), противовирусных (Калетра, Инцивек, Новир), антибиотиков (Гри-PEG), гиполипидемических (Крестор), гипогликемических (Резулин), антиангинальных и антигипертензивных (Афедитаб, Изоптин, Нивалдипин), противоопухолевых и иммуносупрессоров (Зелбораф, Зортресс, Програф) и препарата от муковисцидоза (Клайдеко). При получении данных ЛП использовались методы соосаждения, экструзии горячего расплава и распылительной сушки, в качестве полимеров-носителей в составе: ПВП, ПЭГ, ГПМЦ и их производные» [64].

Раскроем подробнее информацию, описывающую методы изготовления ТД, классификацию методов изготовления и подробное описание оптимальных вариантов технологий изготовления ТД, особенно пригодных, как методы изготовления ТД для ранее описанной группы ЛС – группы производных нитрофурана.

1.3.3. Методы изготовления твердых дисперсий

Варианты технологии ТД многочисленны и вариативны, и при этом наиболее распространены технологии, основанные на процессах плавления и растворения (Таблица 1.8) [203].

Таблица 1.8 – Классификации методов изготовления твердых дисперсий

| Технологии | Методы | Особенности технологии | Примечание |
|------------------------------------|---|---|---|
| Классические | «Метод совместного измельчения ФС и носителя, направленный химический синтез; осаждение из пересыщенных растворов ФС и носителя; электроспиннинг; сверхвысокочастотное излучение» [64155]. | Используются силы гравитации, химические и электрические, и звуковые. | Широкоиспользуемые классические методы. Имеют сложности с процессом дозирования. |
| Основанные на процессе плавления | «Такие методы как: агломерация расплава; экструзия горячего расплава; совместное плавление; Meltrex. Для охлаждения расплавленной смеси используют: распылительную кристаллизацию; размешивание на водяной бане; погружение в жидкий азот; сухой лёд; плёночное охлаждение; затвердевание в эксикаторе при комнатной температуре» [64]. | «Компоненты ТД подвергаются нагреву выше их температуры плавления (стеклования) с дальнейшим смешиванием и охлаждением» [64]. | «Метод плавления ограничен в использовании термолабильных веществ, к тому же высокая вязкость расплава создает трудность для равномерного распределения ФС в материале носителя-полимера» [64]. |
| Основанные на процессе растворения | «Технология сверхкритического флюида (Supercritical Fluid); метод соосаждения; и, в особенности, широко известный метод удаления растворителя» [64]. | «Компоненты ТД растворяются в общем растворителе с последующим соосаждением и получением твердого раствора» [64]. | Часто применяются на практике и обширно описаны в литературе. |

Наиболее подходящий из перечисленных методов получения ТД для данной работы был выбран метод удаления растворителя, впервые был описан в 1965 г. японскими учёными Tachibana и Nakamura, более детально характеристики метода представлены в Таблице 1.9.

Таблица 1.9 – Метод удаления растворителя в изготовлении твёрдых дисперсий

| Метод удаления растворителя | |
|------------------------------------|--|
| Технология | <p>ФС и полимер-носитель растворяют в общем летучем растворителе (подобранным с учетом их растворимости, полярности и т.д.); после растворитель удаляют, как следствие, происходит пресыщение раствора и одномоментное осаждение компонентов с образованием осадка – «твёрдого раствора» [158].</p> <p>«Наиболее часто для удаления растворителя используют распылительную сушку: растворы ФС и полимера мельчайшими каплями распыляются в поток нагретого газа, происходит быстрая отгонка растворителя, благодаря большой суммарной площади поверхности капель и стремительное образование мелких частиц ТД, при этом с помощью распылительного устройства» [64] можно модулировать размер этих частиц [203, 228].</p> |
| Примечание | <p>«В зависимости от способа его отгонки подразделяется на: распылительную сушку и/или лиофильную сушку; сушку в вакууме; сверхскоростную сушку (сублимация на криогенном субстрате)» [64].</p> <p>Важный момент технологии – подбор растворителя, подходящего как для ФС, так и для носителя с учетом их физико-химических свойств. «Растворитель обеспечивает полное и тесное взаимодействие ингредиентов ТД, что способствует на молекулярном уровне гомогенизации и дезинтеграции компонентов. В качестве низкокипящих растворителей применяют: этанол, метанол, хлороформ, ацетон и их смеси» [64].</p> |
| Преимущества и недостатки | <p>Необходимость предупреждения разделения фаз во время удаления растворителя, осложняет технологию, требуя особого контроля температуры и скорости выпаривания. Таким образом распылительная сушка позволяет моментально удалить растворитель, снижая риск разделения фаз и приводя к формированию гомогенной системы.</p> <p>Ещё преимуществом метода удаления растворителя является возможность включения в ТД термолабильных веществ, поскольку отсутствует необходимость в сильном нагревании, что позволяет избежать термического разложения полимера и ФС [64].</p> |

1.3.4. Выбор полимера

Выбор полимера-носителя в большой мере определяет итоговую эффективность ЛФ, так как полимер значительно влияет на свойства ТД. «Оптимальный носитель (нетоксичный и фармакологически инертный) обеспечивает стабильность и аморфность ФС в твёрдой фазе и при этом увеличивает скорость растворения и поддерживает необходимую концентрацию ФС в растворе, достаточную для протекания абсорбции» [6, 130].

При подборе полимера учитывают следующие факторы (Таблица 1.10) [40, 98, 150, 160, 188, 195, 197, 198, 200, 205 - 209].

Таблица 1.10 – «Факторы и их значение в выборе полимера-носителя» [64]

| Фактор | Значение |
|--|---|
| <i>Молярная масса</i> | Влияет на скорость растворения ФС. Обычно её увеличение дает повышение вязкости, и даже в ряде случаев формированию вязкого гелеобразного слоя, который препятствует высвобождению. Но увеличение вязкости способствует и супернасыщению, в результате задерживая высвобождение активного вещества. |
| <i>Вид полимера</i> | Влияет на размер частиц ТД, скорость и механизм высвобождения ФС |
| <i>Растворимость</i> | Влияет на растворение ТД в воде и поддержание супернасыщения |
| <i>Растворимость в растворителе</i> | Необходима для приготовления ТД методом растворения в общем растворителе |
| <i>Константа ионизации</i> | Определяет ионизированное состояние, растворимость, взаимодействие полимера и ФС, профиль высвобождения ФС |
| <i>Гидрофобность</i> | Влияет на взаимодействие в системе ФС-полимер, растворение ФС, конформацию и способность носителя замедлять кристаллизацию |
| <i>Температура стеклования (T_с)</i> | Полимеры-антипластификаторы с высокой T _с выступают в роли ограничителей молекулярной подвижности ФС в аморфном состоянии, стабилизируя ТД |
| <i>Термическая стабильность</i> | Необходима для получения ТД методами плавления, способствует стабильности готовой ТД |
| <i>Стабилизационный эффект полимера</i> | Осуществляется через следующие механизмы: взаимодействие ФС-полимер, уменьшение подвижности молекул ФС, антипластификация, повышение энергии активации образования центров кристаллизации |
| <i>Гигроскопичность полимера</i> | Содействует расслоению системы и кристаллизации ФС |
| <i>Наличие функциональных групп</i> | Определяет способность полимера к образованию молекулярных связей с ФС, а это может влиять на физическое состояние, растворимость и стабильность |
| <i>Конформация полимера</i> | Влияет на взаимодействие в системе ФС-полимер, на стабилизацию и поддержание уровня высокой концентрации ФС в растворе |
| <i>Способность поддерживать высокую концентрацию ФС в растворе</i> | Полимер может уменьшить осаждение ФС через увеличение вязкости, замедление кинетики кристаллизации, взаимодействия с молекулами ФС и абсорбции на поверхности зарождающегося центра кристаллизации, в результате чего препятствует росту кристаллов, нарушив образование кристаллической решётки |
| <i>Содержание полимера</i> | Между скоростью растворения и содержанием полимера до определённого предела существует прямая зависимость |
| <i>Поведение полимера в ходе дальнейших технологических этапов</i> | Наличие упругой деформации полимера, способной снижать энергию при таблетировании, препятствует фазовому разделению (кристаллизации), возникающему в аморфных ФС при прессовании из-за механической нагрузки вследствие повышения подвижности молекул, вызванной деформацией. Такая кристаллизация отличается пространственной неоднородностью. Это видно из того, что значительно выше степень кристаллизации на радиальной поверхности, в то время как аморфным остается ядро таблетки. |

Поиск оптимального варианта полимера и его количества многофакторный для теоретической оценки и в большей степени остается экспериментальным [62, 64, 175, 176].

Матрицеобразующими носителями ФС выступают полимеры и их комбинации: «сополимеры и полимеры N-винилпирролидона (поливинилпирролидон), винулацетата (поливинилацетаты, поливинилацетаты, поливиниловый спирт), акриловой и метакриловой кислот (метилметакрилат, этилцианоакрилат, карбопол, ареспол), молочной кислоты (лактоза), эфиры целлюлозы (метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза), производные акриламида (полиакриламид), оксиэтилена (полиэтиленгликоли), неорганические полимеры (аэросилы, бентониты), кремнийорганические полимеры (полиорганосилоксаны), циклодекстрины (β -циклодекстрин)» [32].

Анализ литературных источников позволяет сделать вывод, что для улучшения биофармацевтических характеристик ФС методом ТД самыми перспективными, применяемыми полимерными-носителями оказываются ПВП и ПЭГ с различными молекулярными массами [40, 65, 175, 176, 198, 244, 246, 229].

ПВП (поливинилпирролидон) – водорастворимый полимер, структурное звено – мономер N-винилпирролидона (C_6H_9NO). Представляет собой белый или бесцветный, прозрачный, термопластичный, гидрофильный, аморфный полимер со слабым специфическим запахом с различной молекулярной массой, не токсичен. Обладает высокой гигроскопичностью и при повышенной влажности легко вмещает до 40% собственной массы. Легко растворим в воде, хлороформе, этаноле, и большинстве органических растворителей. Растворы ПВП образуют прозрачную пленку при испарении растворителя. T_c – 90-156°C, $T_{пл}$ выше 265°C [4, 6, 65 - 93, 103, 193, 199, 231].

«ПВП описан в ВР (British Pharmacopoeia) и USP (The United States Pharmacopoeia). Существуют растворимые формы – «Поливидон»/«Повидон», так и нерастворимые – поперечносшитый «Кросповидон»/«Соповидон», соответственно» [64].

«Растворимые марки ПВП – Плаздоны (ISP, США), Коллидоны (BASF, Германия; Sigma-Aldrich, США; АК Синтвита, РФ) – дают водные растворы с $pH \approx 5$ и слабовыраженным специфическим вкусом [127, 251]. Молярная масса находится в диапазоне от 2500 до 3000000 г/моль, также классифицируются по значению К (константа Фикентчера), так, ПВП К17 имеет примерную молярную массу 12000, ПВП К25 – 30000, ПВП К30 – 50000» [64].

«Главная особенность ПВП – это способность образовывать водорастворимые комплексы с ФС (благодаря наличию в молекуле лактамного цикла), что позволяет повышать растворимость, а вследствие БД ФС» [62, 64]. ПВП К17 и выше образуют твёрдые растворы включения, так как с увеличением длины цепи молекулы ПВП повышается вязкость, а также снижается растворимость в воде, повышается термическую устойчивость ФС в составе ТД [150, 194, 209, 229]. Высокая T_c ПВП затрудняет получение ТД с ПВП методом плавления, а хорошая растворимость ПВП в большинстве органических растворителей благоприятствует использованию методов основанных на растворении [4, 96, 102, 139 167, 189, 230].

ПВП впервые в 1950 году использовался в виде заменителя плазмы крови, сегодня в медицине и народном хозяйстве используется как антисептик (Повидон-йод) и сорбент (Полисорб), искусственный заменитель синовиальной жидкости в суставах, может использоваться как однокомпонентный ЛП, так и в составе различных ЛФ. С его помощью можно вылечить заболевания, сопровождающиеся интоксикацией организма пациента, или использовать в качестве плазмозаменителя в инъекционных растворах или пролонгатора действия ФС. На сегодняшний день ПВП благодаря физико-химическим свойствам и относительно низкой себестоимости наиболее часто используется как ВВ в фармации.

«Преимущества универсальной растворимости ПВП в полноте раскрываются на этапе влажной грануляции, способность ПВП связывать и склеивать вносят свой вклад в процесс прессования при производстве таблеток, а способность к комплексообразованию применяется для повышения БД малорастворимых ФС, образования ТД. Готовые ЛФ, содержащие в качестве полимера в составе ПВП,

характеризуются высокой стабильностью, но следует обратить внимание на гигроскопичность полимера при определении условий хранения и подборе упаковки» [62, 64].

«Способность гидролизовать (сольватировать) нерастворимые ФС, улучшать распадаемость твердых ЛФ, поддерживать насыщенность раствора, ингибировать перекристаллизацию, адсорбироваться и образовывать комплексы включения с большинством ФС различного строения дает возможность использовать данный полимер как солюбилизатор, наполнитель, стабилизатор, разрыхлитель, плёнкообразователь, пролонгатор, связующий ВВ и корригента вкуса» [62, 64].

ПЭГ (полиэтиленгликоль) – полимер на основе «оксиэтилена, формула мономера: $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, молярная масса (м.м.) от 200 до миллионов г/моль, определяет физическое состояние в особенности вязкость. Обычно для изготовления ТД применяют ПЭГ с м.м. от 1500 до 20000 г/моль, в этом диапазоне молярных масс ПЭГ представляет собой твердую массу с достаточной растворимостью, но и низкой гигроскопичностью. T_c от -95°C до -17°C , $T_{\text{пл}}$ $55-65^\circ\text{C}$. ПЭГ неограниченно смешиваются с водными растворами, растворимы во многих органических растворителях, что позволяет получать ТД с ПЭГ методами растворения и расплавления. Не имеют вкуса и запаха» [62, 64, 155].

«ПЭГ в отличие от ПВП относится к группе полукристаллических полимеров, содержит кристаллические и аморфные домены, при этом их соотношение определяется способом получения образца и молярной массой. Так как T_c ПЭГ очень низкая, ПЭГ имеет возможность видоизменяться превращаясь в разные формы с различной стабильностью, что отражается на растворимости. ПЭГ трудно сохраняется в аморфном виде и часто процесс кристаллизации начинается уже в процессе получения ТД и продолжается при дальнейших операциях и хранении. ПЭГ в аморфном состоянии обладает лучшей способностью к взаимодействию с ФС, поэтому при осаждении кристаллической формы связи ФС:ПЭГ нарушаются, что может привести к кристаллизации ФС» [62, 64, 155].

Также как для ПВП для ПЭГ характерна общая для полимеров зависимость растворимости от молярной массы, чем выше молярная масса, тем более вязким

становится раствор и уменьшается растворение полимера-носителя и высвобождение ФС из ТД [120, 129, 175, 176, 188 – 197, 200, 206, 207].

Благодаря отсутствию «токсикологического эффекта (как и у ПВП), высокой гидрофильности ПЭГ широко применяется в фармацевтической промышленности в качестве солюбилизатора (комплексообразователя), гелеобразователя, стабилизатора, консерванта, загустителя и эмульгатора» [62, 64, 155].

Важно отметить, что морфология и скорость растворения ПЭГ и ПВП, а, следовательно, и получаемых на их основе ТД «зависят от комплекса факторов: молярная масса носителя, температура кристаллизации, метода получения, рН среды. Это важно поскольку означает, что процесс комплексообразования с участием ПЭГ и ПВП можно направленно регулировать путем изменения рН, температуры и используя ПЭГ различной молекулярной массы» [62, 64, 155].

Используя с целью улучшения растворимости и скорости растворения ФС «комплексы полимеров с ФС (ПВП-ФС; ПЭГ-ФС), изготовленные приемом ТД, можно создать ЛФ с повышенной БД и, как следствие, высокой терапевтической активностью субстанции» [62, 64].

Как уже говорилось, метод ТД действует на 2/3 факторов повышения растворимости (площадь активной поверхности и смачиваемость), если при этом ввести ТД в шипучую ЛФ – частицы углекислого газа будут инициировать активное перемешивание, а значит такая ЛФ будет действовать на все три фактора растворимости (площадь активной поверхности, смачиваемость и интенсивность массопередачи), увеличивая растворимость и скорость растворения ФС.

1.3.5. Методы оценки качества твердых дисперсий

Во время взаимодействия полимера и ФС на молекулярном уровне в ТД образуются межмолекулярные комплексы. В ТД гидрофобный ФС-полимер может менять свою аморфную структуру на кристаллическую. Для обнаружения

кристаллической решетки в ТД используют следующие физико-химические методы (Таблица 1.11) [29, 94, 142 - 144].

Таблица 1.11 – Физико-химические методы оценки взаимодействия ФС-полимер

| Метод | Значение |
|--|---|
| Рентгенофазный анализ | «Используем для качественного определения материала. Для материала с кристаллической структурой свойственны четкие дифракционные пики, а зубчатый неопределенный массив характерен для аморфной структуры» [72] |
| Инфракрасная (ИК) спектроскопия | Используется для поиска изменений в распределении энергии – корреляций вещества и полимера |
| Сорбция водяных паров | Используется для различения кристаллического и аморфного материала, в случае если их гигроскопичность различна |
| Изотермическая микрокалориметрия | «Используется для измерения энергии кристаллизации аморфного материала, который нагревают выше температуры его стеклования (T_c, T_g)» [72] |
| Растворяющая калориметрия | «Используется для измерения энергии растворения, которая зависит от степени кристалличности образца» [72] |
| Макроскопические методы | «Используются для установления механических свойств, которые отличаются для кристаллического и аморфного материала» [72] |
| Сканирующая электронная микроскопия | Используется для обнаружения морфологических различий аморфного и кристаллического комплекса ФС-полимер |
| УФ-спектрофотометрия | Используется для измерения концентрации растворенной ФС |
| Тест «Растворение» Кинетика растворения | Определение скорости и степени высвобождения ФС. В случае клейких и вязких масс или порошков, которые не подходят для таблетирования, проводят по модифицированным методикам измерения |

«Применяется комбинация, как правило, из двух или более методов для создания полноценной картины о структуре ТД. Описанные методы направлены на установление физического состояния (аморфное или кристаллическое) полимера-носителя и ФС и взаимодействия между ними, а также на получение данных о химической и физической стабильности ТД» [64].

1.4. Шипучие лекарственные формы

1.4.1. Характеристика шипучих лекарственных форм

Важным этапом развития фармацевтической технологии была разработка групп ЛФ с управляемым высвобождением или систем с регулируемой резорбцией. Быстрорастворимые системы доставки ФС разработаны в 1970-х годах и быстро завоевали рынок, став удобной альтернативой классическим таблеткам, капсулам и сиропам в особенности для детей и пациентов пожилого возраста. Среди быстрорастворимых систем особое место получили газообразующие (шипучие) ЛФ, где быстрая дезинтеграция происходит благодаря введению газообразующих компонентов. Особую популярность завоевали шипучие ЛФ благодаря привлекательности и удобству необычного способа применения, поскольку получение раствора сопровождалось выделением пузырьков углекислого газа, обеспечивающих интенсивное перемешивание раствора и необычное тактильное и вкусовое ощущение [142 - 144].

Шипучие ЛФ могут быть представлены в виде классических ЛФ – порошков, таблеток, гранул, капсул и т.д. – но с включением ВВ и технологических приемов, ускоряющих процессы растворения/диспергирования ФС и, как следствие, повышающих их БД [8, 24, 106, 127, 130, 135, 193, 225]. Особенно популярны шипучие ЛФ – шипучие таблетки, порошки и гранулы. При этом существует разделение на растворимые и диспергируемые формы: растворимые шипучие ЛФ образуют в воде прозрачный раствор полностью растворенной ФС, а диспергируемые – мелкодисперсную суспензию ФС и ВВ.

Принцип действия шипучих ЛФ заключается в быстром высвобождении ФС и ВВ при контакте ЛФ с водой благодаря реакции органических кислот с карбонатами или гидрокарбонатами щелочных металлов. При этом образуется угольная (карбоновая) кислота (H_2CO_3), которая сразу же разлагается на углекислый газ и воду (эта реакция возможна только в водной среде, при контакте

сухих порошков в ЛФ не протекает). Образуются пузырьки углекислого газа, способствующие массообмену в растворе и придающие специфический органолептический эффект «газировки» или «шампанского» [142 - 144].

Выделены и другие преимущества шипучих ЛФ, не исчерпывающиеся удобным и красочным способом применения и приятным привкусом за счет возможности введения корригентов вкуса.

1) Во-первых, ускорение процесса растворения ФС, что достигается в результате протекания кислотно-основной реакции с выделением углекислого газа, выступающего в роли супер-разрыхлителя.

2) Во-вторых, высокая стабильность и удобство при хранении и транспортировке по сравнению с жидкими ЛФ.

3) В-третьих, применение ФС в растворе с пузырьками углекислого газа обеспечивает быстрый старт, интенсивность и полноту фармакологического действия, а при приеме ФС внутрь – полноту и скорость всасывания, и уменьшение раздражающего действия по сравнению с приёмом классической таблетки для внутреннего применения [132, 140, 142 - 144, 215, 233].

Вышеперечисленные аспекты выделяют шипучие «ЛФ из других ЛФ. Например, в применении наиболее широко распространённых ЛФ, которыми являются таблетки и капсулы, от 26% до 50% пациентов испытывают трудности при проглатывании ЛФ. К тому же эти твёрдые дозированные ЛФ также имеют такие особенности как: замедленная абсорбция и отложенное начало действия» [64]. Если же вместо твердых ЛФ предположить использование жидких ЛФ пациенты и производители будут сталкиваться с проявлениями недостаточной стабильности жидких ЛФ при хранении и транспортировке [157]. Таким образом шипучие ЛФ способны представить достойную альтернативу, обладая рядом весомых преимуществ, таких как: высокая скорость растворения ФС, скорость и полнота проявления фармакологического эффекта, точность дозирования, возможность совмещения взаимореагирующих компонентов, микробиологическая и физико-химическая стабильность, экономическая целесообразность, простота и компактность хранения, а главное удобство применения. Перечисленные

характеристики обеспечивают фармацевтическую популярность и высокую приверженность пациентов к приёму шипучих ЛФ [142 - 144, 179, 183].

Несовершенством шипучих ЛФ является сложный производственный процесс и необходимость использования специальных упаковочных материалов с влагопоглотителем.

Учитывая многочисленные преимущества шипучих ЛФ, а также общий рост номенклатуры ФС, разрешенных к медицинскому применению, является целесообразным дальнейшее расширение ассортимента быстрорастворимых (шипучих) ЛП.

1.4.2. Вспомогательные вещества шипучих лекарственных форм

Шипучие гранулы и таблетки в основном состоят из газообразующей системы (ГС) и ФС. Газообразующие вещества составляют до 95% общей массы всей композиции (и даже более 98,5%, например, в шипучих таблетках дротаверина гидрохлорида) и являются основными ВВ в составе шипучих ЛФ. К примеру, на фармрынке присутствуют таблетки «Мукалтин», что имеют «83% ГС от массы одной таблетки (0,3 г), аспиринсодержащие препараты – до 90% ГС, витаминные и минеральные препараты, применение которых наиболее распространено в виде больших таблеток массой 3-4 г, где шипучая часть составляет до 95%» [11]. Такое преобладающее содержание ВВ определяется главенствующей ролью реакции газообразующих компонентов, хорошо заметной невооруженным взглядом благодаря выделению пузырьков углекислого газа, в повышении растворимости и скорости растворения ФС, а вследствие, и БД [142 - 144].

Газообразующая система. Содержит основной и кислотный компонент.

Основной компонент. В качестве основного компонента используются безводные (сухие) карбонаты и гидрокарбонаты (бикарбонаты) щелочных и щелочноземельных металлов и их смеси. Сухие, твердые соли карбонатов и гидрокарбонатов обеспечивают газообразование путем взаимодействия с

органическими кислотами (кислотным компонентом) в большинстве шипучих таблеток. Бикарбонаты более реакционноспособны и используются чаще, чем карбонаты [132, 140, 215, 233].

1. Бикарбонат (гидрокарбонат) натрия. Используется наиболее часто, по органолептическим свойствам – это белый кристаллический порошок без запаха с солевым, слабощелочным вкусом, негигроскопичен, недорог, на рынке присутствует в изобилии и доступен в пяти классах размера частиц от тонких порошков до сыпучих гранул. Растворимость в воде составляет 1 к 11 частям воды при 20°C. Гидрокарбонат натрия дает приблизительно 52% углекислого газа по весу. Это самая мягкая из щелочных солей, рН 8,3 в 0,85% водном растворе, широко используется в качестве антацида, самостоятельно или в комбинациях. Но при этом бикарбонат натрия характеризуется плохой сыпучестью и низкой прессуемостью.

На рынке доступны специальные модифицированные высушенные (распылительной сушкой) формы бикарбоната натрия, содержащие добавки ПВП и/или кремниевого масла. Такие формы обладают хорошей прессуемостью и стабильностью [140].

Поскольку шипучие таблетки, содержащие бикарбонат натрия очень нестабильны (так как содержат внутримолекулярную кристаллическую воду) и в присутствии небольшого количества влаги вступают в реакцию – для повышения стабильности бикарбонат натрия высушивают, чтобы устранить избыток влаги и избежать реакции. На рынке предлагается уже высушенный бикарбонат натрия Effer-Soda, к которому добавляют наружный слой карбоната натрия («оболочка-осушитель» составляет от 8 до 12% от общей массы шипучей соды), который защищает ядро бикарбоната натрия, поглощая влагу с образованием гидратной соли (сесквикарбонат натрия), которая стабильна до 70°C. При помещении шипучей таблетки или порошка в стакан с водой влага растворяет наружный слой карбоната натрия, и бикарбонат натрия высвобождается для реакции с кислотным компонентом [12].

2. Карбонат натрия. Также известен как кальцинированная сода, используется в качестве подщелачивающего агента благодаря высокому рН 11,5 в 1% водном растворе. Обладает высокой растворимостью в воде. Коммерчески доступен в безводной форме, а также в виде моногидрата или декагидрата. Безводная форма является предпочтительной из-за ее способности поглощать влагу, при этом превращаясь в кристаллогидрат задерживая влагу в молекулярном, предотвращая инициирование шипучей реакции. Поэтому карбонат натрия более бикарбоната устойчив к шипучей реакции и к тому же может использоваться в качестве стабилизирующего агента [132].

3. Бикарбонат калия и карбонат калия. Лучше растворимы, чем их натриевые аналоги, но также более дороги, коммерчески доступные формы также ограничены. Они используются, когда ион натрия нежелателен или должен быть ограничен, как в антацидных препаратах и в препаратах для людей, страдающих сердечными заболеваниями, в которых дозировка зависит от количества натрия, рекомендуемого для приема внутрь. Карбонат калия в шипучей ЛФ действует как осушитель предотвращая деградацию шипучего основания, становится гигроскопичен только при относительной влажности выше 2% и растворяется при относительной влажности более 40%. Бикарбонат калия поглощает значительное количество воды даже при относительной влажности 80% [215].

4. Сесквикарбонат натрия ($\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3\text{-2H}_2\text{O}$) или «трона» состоит из эквимолярных концентраций карбоната натрия и бикарбоната натрия и вдвое большего молярного количества воды. Растворим в воде и 2% растворе имеет рН 10,1. В основном используется в солях и бомбочках для ванн, для очистки городских и промышленных сточных вод, десульфизации газов промышленных предприятий, регулирования рН воды плавательных бассейнов. При этом смеси бикарбоната натрия и карбоната натрия более предпочтительны по сравнению с сесквикарбонатом натрия, и, кроме того, его дигидратная форма также имеет колебания стабильности [133].

5. Карбонат кальция. Осажденный карбонат кальция доступен в виде тонкого, белого, без запаха и вкуса порошка или кристаллов. Он негигроскопичен и

поглощает менее 1% влаги при 90% относительной влажности и 25°C. Карбонат кальция – это материал высокой плотности, который не очень хорошо прессуется, к тому же растворимость в воде составляет 1 к 50 000. Эти факторы ограничивают использование карбоната кальция в производстве шипучих таблеток. Аморфный карбонат кальция с лучшей растворимостью еще не доступен коммерчески, но его применение описано в литературе, с ним производят шипучие композиции, которые свободны от ионов натрия и очень приятны на вкус [75].

6. Глицинкарбонат натрия. Представляет собой комплекс глицина и карбоната натрия. Более растворим в воде и имеет меньшую щелочность, негигроскопичен, термостоек и стабилен. Карбонат глицина натрия гораздо более растворим в воде (70 г на 100 мл), чем бикарбонат натрия (примерно 10 г на 100 мл). Имеет хорошие характеристики прессуемости по сравнению с другими карбонатами, предпочтителен для использования в прямом сжатии. Недостатком является низкий выход углекислого газа, всего около 18% по массе. На каждый грамм бикарбоната натрия выделяется почти 270 мл углекислого газа, тогда как карбонат глицина натрия выделяет только примерно 95 мл углекислого газа на 1 г. Бикарбонат натрия также намного дешевле, чем карбонат глицина натрия.

Сообщается, что использование смеси некоторых кислот, таких как фумаровая кислота и яблочная кислота, с карбонатом глицина натрия позволяет получать шипучие таблетки прямым прессованием в нормальных термогигрометрических условиях и со стандартным оборудованием для таблетирования [215].

7. L-лизин карбонат и аргинин карбонат. Представляют собой белые кристаллические порошки, которые хорошо растворимы в воде. Обеспечивают источник аминокислоты для различных лекарственных целей, используются, когда присутствие ионов щелочных металлов нежелательно [71, 119].

Кислотный компонент. Тремя основными источниками кислотного компонента ГС являются: пищевые кислоты, кислотные ангидриды и кислотные соли, и их смеси [215].

1. Лимонная кислота является наиболее предпочтительной среди пищевых кислот, так как доступна в изобилии и относительно недорога, обладает хорошей растворимостью в воде (66% при 15°C, 100 мг/мл) и спирте (при 15°C в 100 частях 80% спирта растворяется 87 частей) и приятным цитрусовым вкусом, не имеет запаха. Выпускается в виде моногидрата и ангидрата (безводной формы), в виде бесцветных, полупрозрачных кристаллов, белого кристаллического порошка, а также в виде мелких гранулированных, свободно текучих порошкообразных форм различных размеров частиц (грубой, средней, тонкой). Однако лимонная кислота очень гигроскопична, и необходимо предпринимать меры предосторожности для предотвращения воздействия влаги во время производства и хранения.

Безводная форма лимонной кислоты менее гигроскопична, чем моногидратная форма и поэтому более предпочтительна, однако при этом возникают вопросы к качеству прессуемости.

Безводная форма имеет тенденцию к спеканию при хранении при относительной влажности выше 70%. При относительной влажности от 65 до 75% моногидрат лимонной кислоты поглощает незначительные количества влаги, но выше этих уровней влажности поглощаются значительные количества, тогда как ангидрат лимонной кислоты поглощает незначительные количества влаги при относительной влажности от 25 до 50% и значительные количества при относительной влажности от 50 до 75% с образованием моногидратной формы.

Моногидрат плавится при 100°C и выделяет кристаллизационную воду при 75°C, поэтому его можно использовать в качестве источника связующего при грануляции горячего расплава [220].

2. Винная кислота. Обладает терпким вкусом, не имеет запаха. Также часто используется в шипучих таблетках, так как легко доступна в продаже в виде бесцветных моноклинных кристаллов или в виде белого кристаллического порошка. Винная кислота лучше растворима, чем лимонная кислота (1 часть кислоты в менее чем 1 части воды), но также более гигроскопична, и при относительной влажности выше 75% – расслаивается. По силе сравнима с лимонной кислотой, но должна использоваться в более высоких количествах для

достижения эквивалентных концентраций кислоты в шипучей реакции, поскольку является дипротической, тогда как лимонная кислота трипротная. По прессуемости винная кислота также сравнима с лимонной кислотой [238].

3. Яблочная кислота. Выпускается в виде белого кристаллического порошка, имеет слабый запах и приятный мягкий кислый вкус, гигроскопична и легко растворима в воде. Характеризуется кислотной прочностью (силой) меньшей, чем лимонная кислота, но достаточно высокой, чтобы давать достаточную шипучесть в сочетании с источником карбоната. Можно использовать в шипучих композициях для более гладкого послевкуся, но ее цена выше, чем у лимонной кислоты [202].

4. «Аскорбиновая кислота (витамин С). Хорошо растворима в воде, менее гигроскопична, чем винная и лимонная кислоты, однако крайне быстро и легко окисляется воздухом, разлагается при нагревании и темнеет на свету» [64].

5. Фумаровая, адипиновая и янтарная кислоты плохо растворимы в воде, но не гигроскопичны, а значит, с целью получения прозрачного раствора могут использоваться лишь в небольших количествах, также они не так экономичны и менее доступны на рынке. Известно, что адипиновая и янтарная кислоты, а также соли фумаровой кислоты (фумарат натрия или калия) обладают смазывающими свойствами [179].

Сообщается о применении смеси лимонной и винной кислот, с целью получения гранулята с отсутствием липкости и достаточной механической прочностью [172, 193, 225].

6. Ангидриды кислот. Действуют как внутренние осушители и, таким образом, уменьшают тенденции к слеживанию. Но так как при попадании воды к кислотным ангидридам происходит химическая реакция гидролиза и превращение ангидридов в кислоты – в производственном процессе применение воды должно быть исключено. Однако если скорость гидролиза контролируется, они могут давать устойчивую шипучесть большого объема из-за непрерывной выработки кислоты. Лимонный и янтарный ангидрид являются самыми широко используемыми. Янтарный ангидрид применяется в композиции для пропитки

зубных протезов [179]. Глутаминовый ангидрид мало используют из-за характерного вкуса глутаминовой кислоты [148].

7. Кислотные соли. Часто используемые – мононатриевый фосфат, натриевый кислый пирофосфат, цитрат дигидрогена натрия – легко доступны и растворимы в воде, образуют раствор с кислой средой, и используются в производстве шипучих таблеток. Гидрохлориды аминокислот дороги и гигроскопичны.

Сульфит натрия или бисульфит натрия дает раствор с кислой реакцией среды, но он не подходит для приема внутрь, его можно использовать в шипучих препаратах, предназначенных для другого применения, например, таких как чистящие средства для сантехники. Сульфит натрия также является сильным восстановителем и, таким образом, несовместим с окислителями, так как происходит взаимная реакция [171, 204].

При оптимизации фармацевтической технологии производства ЛФ (таблетки и др.) задача обеспечения качества продукции решается в зависимости от свойств лекарственных и ВВ. Шипучие ЛФ, как например, таблетки имеют значимые особенности по многим параметрам отличающие их от традиционных: во-первых, это большие размеры таблетки (20-25 мм), во-вторых, по большая доля ГС в составе (до 95% и более ВВ), в связи с чем их технология в значительной степени зависит от свойств ВВ, а общеизвестные подходы к оптимизации их технологии уходят на второй план.

Так быстрорастворимые ЛФ (таблетки и гранулы) «могут включать до 10 различных групп ВВ: солюбилизаторы, связывающие, наполнители, комплексообразователи, разрыхлители (внутренние дегидратанты), антифрикционные вещества (скользящие, смазывающие, плёнкообразователи и антиадгезионные), пеногасители, стабилизаторы, корригенты запаха, цвета и вкуса, и др. К тому же в зависимости от цели применения одно и то же ВВ может использоваться с разными функциями, выступать в различных ролях» [64]. По этой причине выбор ВВ является комплексной задачей. Однако также рекомендуется, чтобы больший объем таблеткам давали кислотные и щелочные ингредиенты,

другие добавки следует свести к минимуму и добавлять только при необходимости. Разработка рецептуры композиции шипучих ЛФ должна преследовать **цель**: достижение максимальной БД (при быстром и полном высвобождении ФС) и стабильности ЛФ [143]. Поэтому изучение физико-химических и технологических характеристик ВВ, в особенности ГС, выбор условий введения ФС и других ВВ и условий их максимальной стабильности позволяет определить рецептуры и общие закономерности технологии получения шипучих ЛФ.

В композиции шипучих ЛФ ВВ должны легко смачиваться и иметь хорошую растворимость в воде. Если компоненты таблетки не растворимы, шипучая реакция будет затруднена, и таблетке потребуется дополнительное время для растворения, к тому же вместо раствора получится суспензия. Оптимально, когда все компоненты имеют одинаковые показатели растворимости, так как медленно растворяющееся вещество может препятствовать распаду таблетки и может образовываться медленно растворимый остаток [135].

Важнейшим вопросом рецептуры шипучих ЛФ является гигроскопичность. Чтобы избежать преждевременной шипучей реакции в таблетках, а значит низкой стабильности при хранении, нужно использовать вещества с низким содержанием влаги. Это связано с тем, что шипучая реакция также может быть инициирована небольшим количеством воды, связанной или адсорбированной на сырье. Сырье может быть использовано в безводном состоянии, но всё же гидратированные формы более предпочтительны, поскольку некоторое количество воды необходимо для связывания, полностью безводная смесь имеет плохую прессуемость.

Существует три варианта решения проблемы гигроскопичности, а именно переизбытка остаточной влажности путем введения ВВ (Таблица 1.12).

Таблица 1.12 – Пути решения проблемы гигроскопичности быстрорастворимых лекарственных форм

| Вариант 1 | Вариант 2 | Вариант 3 |
|--|--|---|
| Влага, которая выделилась из компонентов ЛФ, из воздуха, может быть осушена специальным адсорбентом. Осушитель располагается в крышке упаковки ЛП (к примеру, силикагель). Те шипучие ЛП, которые представлены на фармакологическом рынке, обыкновенно сложены в особые пеналы из полипропилена или алюминия. В их крышках заложен силикагель. | Введение гидрофобизаторов-плёнообразователей (желатин, парафин, ПВП, производные целлюлозы, и др.) в гранулят в растворе легколетучих неводных растворителей гранулирующей жидкости (ГЖ). Гидрофобизаторы – вещества, наносимые тоненькой пленкой (толщина которой составляет не более нескольких молекул) или равномерно распределенные среди частиц прессуемого материала, способны воспрепятствовать намоканию ЛП и мешают пройти естественной реакции между газообразующими компонентами. А также гидрофобизаторы умеют локально ограничивать участки массы с уже произошедшей химической реакцией. Кроме того, они могут препятствовать взаимодействию несовместимых компонентов. | Введение связывающих воду ВВ, что способствует к тому же скреплению прессуемого материала и предупреждает ломкость и хрупкость таблеток. Поэтому «введение связывающих веществ при прессовании гранулятов часто необходимо для достижения оптимальных технологических свойств гранулята (прочности таблеток) и повышения точности дозирования. В качестве связывающих ВВ успешно применяют ПВП различных молекулярных масс, шеллак, сополимеры ПВП с винилацетатом (коллидон VA 64, плаздон), декстраты, глюкозу, лактозу, производные целлюлозы (ГПМЦ, Na-КМЦ), сорбит (Parateck SI), колликут, маннит (Manogem)» [64] |

«Выбор связывающих веществ и их количеств – важный и сложный вопрос технологии поскольку одновременно должен одномоментно обеспечивать с одной стороны – хорошую растворимости в воде (быструю распадаемость), а с другой – достаточную стабилизирующую способность, которая предотвращает преждевременную реакцию шипучей системы, обеспечивающей хорошую связуемость и прессуемость гранулята» [64]. Недостаток связывающих ВВ будет проявляться сниженной стабилизирующей способностью – преждевременным протеканием реакции нейтрализации шипучей системы с выделением воды, а следственно низкой стабильностью при хранении, ломкостью и хрупкостью таблеток. Переизбыток связывающих ВВ – излишней прочностью, а вследствие, повышением времени распадаемости (растворения) таблеток и гранул, неполным высвобождением ФС, прилипанием прессуемой массы и таблеток к стенкам

матрицы и пуансонам. Поэтому вопрос добавления связывающих ВВ связан с нахождением оптимума их количества, баланса [142 - 144].

Таблица 1.13 – «Вспомогательные вещества в технологии быстрорастворимых лекарственных форм» [62, 64]

| Группа | | Представители |
|-------------------|---------------------------------|--|
| Наполнители | | лактоза (таблетоза 70, 80, 100), маннит, безводная глюкоза |
| Связывающие | | ПВП различных молекулярных масс, шеллак, сополимеры ПВП с винилацетатом (коллидон VA 64, плаздон), декстраты, глюкоза, лактоза, производные целлюлозы (ГПМЦ, Na-КМЦ), сорбит (Parteck SI), колликут, маннит (Manogem) |
| Дезинтегранты | | поперечносшитый ПВП различных марок (Polyplasdone XL, Kollidon CL и др.). |
| Солюбилизаторы | | лаурил-сульфат натрия, бензалкония хлорид, высшие жирные спирты и кислоты (олеиновая кислота), сложные эфиры гликоле и жирных кислот (твины, эмульгатор Т-2), полимеры: ПЭГи, ПВП, белки (желатин, желатоза, казеин, казеинат натрия), липиды (лецитин, бетаин, стерини), |
| Красители | | <i>минеральные пигменты в виде тонкоизмельчённых порошков</i> (белые – оксид железа, диоксид титана); <i>природного происхождения</i> (хлорофилл, каротиноиды); <i>синтетические красители</i> (жёлтый – тартразин, синий – индиго, красные – кислотный красный 2С, тропеолин, эозин). |
| Корригенты запаха | | эфирные масла, ментол, ванилин, цитраль, эссенции фруктов, концентраты фруктовых соков. |
| Корригентов вкуса | | сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит (Parteck SI), маннит, сахарин |
| Стабилизаторы | Полимеры | ПВП, МЦ, желатоза, Na-КМЦ, аэросил, твин-80 |
| | Влагопоглотители | безводные натрия карбонат, магния цитрат, натрия сульфат, |
| | Стабилизаторы pH | натрия гидрокарбонат, лимонная кислота, фосфатная и боратная буферные системы |
| | Антиоксиданты | аскорбиновая кислота, натрия сульфит, токоферолы, унитол |
| | Комплексообразователи | трилон-Б, ЭДТА |
| | Консерванты | бензойная и сорбиновая кислоты |
| Антифрикционные | Скользящие | бензоат натрия, тальк, крахмал, аэросил |
| | Смазывающие | ПЭГ-4000, твин-80, стеариновая кислота, стеарат магния и кальция, вазелиновое масло, лубриканты растительного происхождения |
| | Смазывающие, растворимые в воде | бензоат натрия, ацетат натрия, фумаровая кислота, ПЭГ выше 4000 г/моль, аланин и глицин, а также сорбат калия и кальция |
| | Пеногасители | стеараты растительного происхождения (марки Parteck LUB и Compritol 888 АТО), стеарил фумарат (Pruv) |
| | Антиадгезивные | ПЭГ-400, тальк, крахмал |
| | Плёнкообразователи | ПВП, МЦ, ацетилфталилцеллюлозы |

Переизбыток связывающих веществ может быть уравновешен добавлением разрыхлителей. Разрыхляющие вещества «(дезинтегранты) производят механическую деструкцию таблеток при попадании в жидкую среду и быстрое высвобождение ФС, их вводят в состав в количестве от 0,5 до 5,0% с целью улучшения растворения (распадаемости) ЛФ» [64]. Оптимальное количество дезинтегрантов определяются опытным путем, их вводят в состав гранул или добавляют после путём опудривания [106, 142, 243].

Переизбыток связывающих веществ может быть уравновешен также добавлением небольшого количества антифрикционных веществ, к тому же решающих проблему адгезии компонентов рецептуры к металлическим поверхностям пресс-формы, приводящей к получению недоброкачественных таблеток. Антифрикционные вещества актуальны на «стадии прессования таблеток с целью увеличения сыпучести гранулята и устранения трения, являющегося фактором налипания на пуансоны и стенки матрицы таблетлируемой массы, для того, чтобы оптимизировать расход энергии при прессовании, использовать пресс-инструмента с максимальной эффективностью, например, облегчения всасывания гранулята из загрузочной воронки в матричные гнезда» [64]. Сложные композиции шипучих таблеток могут включать антифрикционные (смазывающие, скользящие) ВВ, которые могут быть выбраны из полностью растворимых в воде соединений, образующих прозрачный раствор [142, 243]. При использовании липофильных лубрикантов возникает тонкий пенообразный слой нерастворимых частиц ФС. Решить проблему позволяет применение пеногасителей, при этом приоритет в «технологии шипучих ЛФ отдается растворимым в воде стеаратам растительного происхождения. Так, например, в сравнении со стеаратом магния натрий стеарил фумарат (Pruv) более перспективен для шипучих композиций, как более гидрофильный, относительно инертный, способный обеспечить при одинаковом давлении прессования более низкое усилие выталкивания и большую прочность таблетки» [64].

Для увеличения массы таблетки могут быть использованы наполнители, которые в шипучих ЛФ могут составлять до 30%, но их стараются не использовать, предпочитая, чтобы основную массу обеспечивала ГС [142].

Для улучшения солюбилизации гидрофобных веществ и повышения БД используют солюбилизаторы.

Стабилизаторы применяются для повышения стабильности ЛП, их физико-химических свойств, предохранения ЛФ от деструкции при взаимодействии с окружающей средой [106, 142].

«С целью улучшения товарного вида готовой ЛФ – органолептических свойств: цвета, вкуса и запаха – добавляют корригирующие вещества. Корригенты цвета используются для совершенствования товарного вида готовой ЛФ, защиты светочувствительных ФС, а также в особых случаях для обозначения принадлежности ЛП к группе средств высокого уровня токсичности (наркотических и снотворных). Для того чтобы скорректировать запах раствора, получаемого при растворении шипучих ЛФ, могут быть использованы корригенты запаха. Благодаря присутствию в составе органических кислот на вкус раствор более-менее приятен или нейтрален, для улучшения вкуса могут быть использованы подсластители, часто применяемые и в роли наполнителя, такие как, например, маннит» [64, 106].

«На фармацевтическом рынке присутствуют готовые смеси для производства шипучих ЛФ, предлагающие ввести в рецептуру нужное количество ФС и таким образом облегчающие разработку новых ЛП. Так на рынке представлена смесь Sorb-Cel (Blanver Pharmaquímica, Бразилия), содержащая в составе лимонную кислоту и гидрокарбонат натрия (в качестве ГС), а также ПВП, ПЭГ-4000, сорбитол и маннитол» [29, 64].

Следует отдельно отметить что, такие полимеры как ПВП и ПЭГ, которые могут использоваться в изготовлении ТД, также имеют «способность адсорбироваться и образовывать комплексные соединения с большим числом веществ, также гидролизовать нерастворимые ФС, улучшать распадаемость таблетированных ЛФ (при определенном процентном содержании), что

представляет возможность применять оба полимера по отдельности и вместе (ПВП и ПЭГ) в качестве солюбилизатора, комплексообразователя, стабилизатора, плёнкообразователя, разрыхлителя, наполнителя, связующего компонента и корригента вкуса» [64].

Так как преимущество и главная особенность шипучих ЛФ состоит в быстром растворении (или диспергировании) целесообразно особое внимание в подборе ВВ обратить на ВВ (связующие, наполнители, антифрикционные, корригенты и др.), суммарный эффект которых не должен препятствовать быстрому смачиванию водой, проникновению воды вглубь ЛФ и последующей шипучей реакции ГС по всему объему ЛП [4, 96, 102, 142].

В остальном ВВ в рецептуре шипучих ЛФ должны удовлетворять стандартным требованиям к «ВВ: химическая индифферентность, биологическая безвредность, доступность на рынке, микробиологическая чистота соответствующего класса и создание условий наступления надлежащего фармакологического эффекта ЛП. Выбор определенных ВВ и конкретизирование их содержания требует изучения (часто эмпирического), обоснования в каждом отдельном случае. Оптимальный комплекс ВВ способен придать ЛФ требуемые физико-химические и структурно-механические свойства, обеспечив положительное влияние на БД и технологичность производства» [64].

1.4.3. Производство шипучих лекарственных форм

Технология шипучих ЛФ определяется специфичной рецептурой их состава, физико-химическими и технологическими свойствами компонентов. Шипучие гранулы это упакованные в саше отдельно или совместно грануляты основного и кислотного компонентов с ФС и другими ВВ. Шипучие таблетки – многокомпонентные большого диаметра (до 5 см) и большой массы (до 5 г) обычно непокрытые оболочкой таблетки. В обеих ЛФ содержание влаги не должно превышать 2%, а время распадаемости – не более 5 мин в 200 мл воды [24].

Главная трудность при производстве шипучих ЛФ – это создать условия, при которых было бы «прекращено химическое взаимодействие при изготовлении и хранении ЛП солей щелочных металлов, органических кислот, входящих в состав ЛП. Даже небольшое количество влаги в массе таблетки способно спровоцировать реакцию между кислотными и основными компонентами шипучей системы. Таким образом, при протекании возможной химической реакции образуется вода, а это циклизует процесс – и в будущем очень влияет на качество таблеток, потому как приводит к их деструкции» [11, 39].

Подготовка оборудования и материалов. Одной из основных стратегий, используемых для преодоления проблемы гигроскопичности исходных материалов, является полностью закрытая система обработки материалов, которая включает в себя контейнеры средней грузоподъемности, док-станции и технологию сплит-клапанов, кроме того, рекомендуется низкое содержание влаги в вентиляционном воздухе. К тому же этот метод особенно полезен, если обрабатываются сильнодействующие ФС, требующие высокого уровня защиты оператора. Альтернативой является открытая обработка продукта, что позволяет использовать стандартное оборудование, но все же рекомендуется, чтобы вентиляционный воздух содержал минимальные уровни влажности [24].

Гранулирование и сушка – поскольку большинство таблеток прессуется высокоскоростными роторными таблеточными прессами, подаваемый в прессы материал должен иметь свойства, предотвращающие сегрегацию и обеспечивающие однородное заполнение штампов, чтобы получились таблетки одинакового веса. Самым распространенным подходом для получения материалов с данными характеристиками (помимо подбора рецептуры) является гранулирование сырья. К тому же для получения кондиционных ЛФ – гранул, которые бы соответствовали требованиям качества по показателям стабильности, зачастую используют методику влажного или сухого гранулирования [132, 140, 143, 215, 233].

Остаточная влажность значимый вопрос в технологии шипучих ЛФ. Изготовление гранулятов газообразующих компонентов и последующая их сушка

– особенный момент технологии, а именно точка обеспечения баланса в решении вопроса остаточной влажности. Нормы остаточной влажности определяются диапазоном от 0,5 до 2,0%, однако процентное содержание влаги выше 1,5% уже может стать причиной возможной реакции между газообразующими компонентами ГС. Таким образом, пересушенный гранулят плохо прессуется, а в гранулах с высокой влажностью активизируется реакция между газообразующими компонентами, что способствует «плавлению» ЛП при хранении. То есть эмпирически нормы влажности для шипучих ЛФ установлены в пределах от 0,5 до 1,5%.

Поскольку влажная грануляция инициирует шипучую реакцию, было рассмотрено несколько альтернатив.

Сухие методы – для получения твердых ЛФ регулярно используются сухие методы, такие как поршневое, прямое сжатие и роликовое уплотнение. Это предпочтительные способы получения шипучих препаратов, для которых не требуется дополнительная стадия сушки, потому как в них не используется жидкость. Ещё одно преимущество – снижение необходимости в оборудовании по причине ограниченного числа требуемых операций установки и, следовательно, упрощение вентиляции оборудования и/или объекта. В сущности, при верной автоматизации метода роликового уплотнения можно добиться высокой производительности. Но необходимо помнить, что при использовании сухих методов возрастает необходимость дорогостоящих ВВ и трудность введения ТД.

«Описан метод изготовления шипучих гранул путём плавления, при этом в качестве связующего компонента гранулирующей жидкости (ГЖ) используется кристаллизационная вода, выделяющаяся из моногидрата лимонной кислоты при нагревании. Описывают метод гранулирования из расплава как способ получения шипучих гранул. При этом в качестве связующей ГЖ используется вещество, плавкое в диапазоне температур от 50 до 80°C (например, ПЭГ-4000 и цетиловый спирт), а гранулы образуются при охлаждении до комнатной температуры смеси» [64].

Влажное гранулирование – может быть произведено тремя способами (Таблица 1.14):

Таблица 1.14 – Способы влажного гранулирования

| № | Способ гранулирования | Характеристика |
|---|-----------------------|--|
| 1 | Совместный | <p><i>Грануляция всех компонентов неводным раствором высокомолекулярных веществ (ВМВ).</i></p> <p>Совместное гранулирование предпочтительнее с точки зрения простоты и экономичности, этот метод может быть рекомендован только для сухих веществ нейтрального характера, но этим способом невозможно введение веществ нестабильных при действии кислот или щелочей.</p> |
| 2 | Раздельный | <p><i>Две отдельные стадии гранулирования: отдельно кислотных и отдельно основных (карбонатных) компонентов растворами ВМВ с последующей стадией сухого смешивания.</i></p> <p>Раздельный способ гранулирования как более многоплановый используется чаще. Он дает возможность «включать в состав таблетки несовместимые вещества, влагосодержащие компоненты (густые, жидкие и сухие растительные экстракты, гигроскопичные вещества, кристаллогидраты), и позволяет в обычных условиях хранить основные и кислотные грануляты до их смешения, без требования пониженной влажности воздуха» [11, 39]. Применяется обычное оборудование, используемое для гранулирования и сушки других материалов: гранулятор с высоким усилием сдвига (с последующей сушкой), в одном баке или в распылительном грануляторе с псевдоожиженным слоем.</p> <p>Недостатки: требуемое время работы и очистка, особенно если для двух грануляций недоступны две параллельные линии (длительность процесса, двухпоточная схема). Процесс смешивания может стать критическим этапом и повлиять на однородность таблеток, поскольку не все ингредиенты рецептуры соединяются в один гранулят, как в обычном процессе влажного гранулирования, к тому же возможна мозаичность и мраморность внешнего вида таблетки.</p> |
| 3 | Комбинированный | <p><i>Общая грануляция газообразующих компонентов (с целью пассивации их поверхности) неводным раствором ВМВ и отдельная грануляция остальных компонентов раствором ВМВ в соответствующем растворителе с нейтральным наполнителем.</i></p> <p>Комбинированный способ позволяет повысить стабильность входящих ингредиентов, минимизируя влияние влажности окружающей среды. Однако он имеет недостатки, присущие раздельному способу.</p> |

В технологии шипучих ЛФ определяющим фактором при выборе того или иного способа гранулирования является сохранение стабильности ФС при введении в производственную массу газообразующих компонентов (Рисунок 1.3) [132, 140, 143, 215, 233].

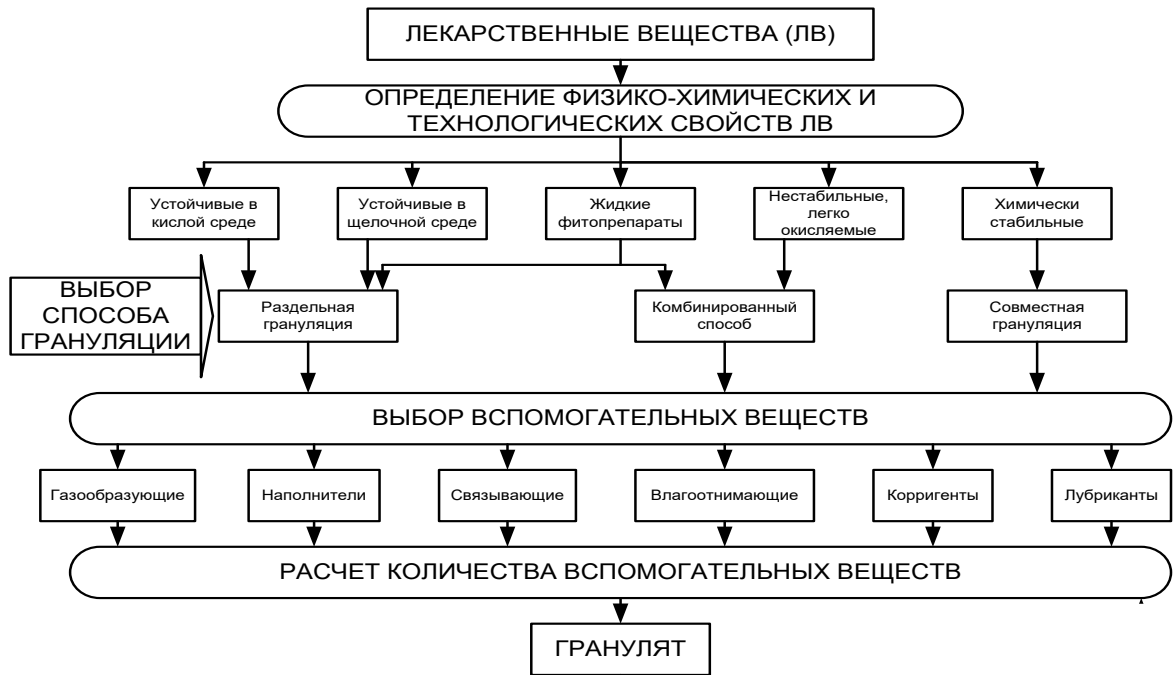


Рисунок 1.3 – Основные этапы разработки гранулятов: выбор ВВ и способа гранулирования

Одна из задач настоящей работы – выбор способа производства шипучих гранул и таблеток ФЗ, обеспечивающего максимальную стабильность субстанции в процессе производства и хранения. С учетом изученных физико-химических и технологических свойств ФЗ и его дисперсий был выбран метод раздельного гранулирования [132, 140, 143, 215, 233].

Выбор ГЖ – в качестве ГЖ могут быть использованы: вода очищенная, этанол, метиленхлорид, ацетон и др.

Вода очищенная – можно использовать как жидкость для процесса гранулирования. Добавлять следует малое количество, инициирующее предварительную шипучую реакцию, что приведет к выделению некоторого количества углекислого газа и к образованию воды. Она, действуя как ГЖ, произведет ещё больше воды и углекислого газа. В определенный момент цикл должен быть остановлен, затем начинается процесс удаления воды и сушка. Протекание данного процесса возможно с применением гранулятора с высоким усилием сдвига с последующей сушкой, когда материал выгружается в заранее нагретую сушилку с псевдооживленным слоем в конце процесса гранулирования. Самым важным этапом является разгрузка и перенос, потому этот метод отлично

работает для партий небольших и средних размеров; но для больших размеров партий существует возможность проблемы чрезмерной протяженности времени операции.

Второй вариант – использование одной емкости, где процесс гранулирования может быть прерван при переключении на режим сушки. А сушка может быть усилена при помощи двойной рубашки и вакуумной системы, или с помощью микроволновой или газовой технологии. Этот вариант подходит для небольших и средних партий, но не приемлем для больших партий из-за плохого соотношения объема и поверхности.

К тому же при использовании в качестве ГЖ воды (воды очищенной (ВО) или водных растворов связующих ВВ) есть опасность преждевременного растворения ТД и протекания процесса рекристаллизации ФС, в следствие чего положительный эффект метода ТД нивелируется, и происходит снижение растворимости и концентрации ФС, и как следствие отрицательное влияние на фармакологическую активность, также возможно образование нерастворимого осадка, то есть происходит явное нарушение технологического процесса. Повышенная влажность также становится заложенной в будущее проблемой, поскольку способствует реакции нейтрализации между компонентами ГС, что негативно сказывается на стабильности производимых шипучих ЛФ [144.]

Органические растворители. Поскольку шипучая реакция начинается только в том случае, если материалы вступают в контакт с водой, а не с органическими растворителями, то возможно их использование – в качестве ГЖ (спирт, ацетон, хлороформ). Способ обладает рядом преимуществ, которые обусловлены меньшей теплотой испарения по сравнению с водой, возможностью сушки при более низких температурах, высокой производительностью, и свободным использованием разнообразных ВВ для достижения желаемых характеристик продукта. Единственный недостаток этого способа – необходимость использовать более сложное оборудование для обработки жидкостей. Если использовать псевдооживленный слой, потребуется сложная система обработки выхлопных газов, потому как существует необходимость обработки смеси

органического пара и большого количества неконденсирующегося технологического газа.

Шевченко А.М. исследовал влияние трех различных способов гранулирования на стабильность получаемых гранул с различными ГЖ. Выявлено, что спиртовые растворы ГЖ предпочтительнее водных, однако требовалось большое количество спирта. Определено, что грануляты, разделным способом приготовленные, обладали более высокой газообразующей способностью, чем аналогичные по составу, но приготовленные методом при совместного гранулирования. Наиболее приемлемые результаты с точки зрения защиты взаимодействующих компонентов, времени растворения и качества растворов, получены при комбинированном способе грануляции спиртовыми растворами ПВП среднемолекулярного, коллидона 25 и плаздона 8630 [142 - 144].

Грануляция распылением в псевдооживленном слое. Представляет собой уникальный процесс, который характеризуется тем, что грануляция и сушка происходят одновременно. Это действие сводит к минимуму реакцию предварительного газообразования через обеспечение постоянного низкого уровня влажности. Также при использовании для сушки псевдооживленного слоя легко добиться при хранении низкого конечного уровня влажности. Недостатком является то, что требуется больше ГЖ, чем в процессе с высоким усилием сдвига. Данный способ является предпочтительной для изготовления шипучих гранул и гранулятов для последующего получения шипучих таблеток путем прессования.

Прессование шипучих таблеток отличается от прессования обычных таблеток размером пуансонов. Шипучие таблетки обычно довольно большие, что часто приводит к их недостаточной твердости и, следовательно, сломанным или поврежденным таблеткам. Это, в свою очередь, приводит к плохому выходу, а также к необходимости остановки пресса или упаковочной линии. Одним из способов преодоления этой проблемы является увеличение времени выдержки путем модификации узла предварительного сжатия таблеточного пресса.

При работе без смазывающих ВВ ухудшение характеристик текучести материала может быть устранено с помощью системы подачи порошка

постоянного уровня. Система состоит из поворотного клапана, гарантирующего постоянное давление порошка на станции принудительной загрузки, которая в сочетании с двумя подающими колесами с независимым приводом обеспечит точное заполнение матрицы пуансонов.

Вторая проблема заключается в том, что таблетки могут прилипнуть к стенкам матрицы или к торцам пуансона. Эта проблема может быть решена с помощью системы смазки торца пуансона и стенки матрицы, которая позволяет добавлять очень небольшое количество твердой или жидкой смазки к торцам пуансона и стенкам матрицы непосредственно перед их контактом с гранулами.

Упаковка. Для упаковки используются тубусы или трубки-пеналы. Стандартные упаковочные материалы, используемые в упаковке пищевых продуктов или некоторых нутрицевтиков, где срок годности не является критическим, неприемлемы для фармацевтических продуктов. В упаковке могут быть использованы алюминий и полипропилен, которые имеют низкую проницаемость воды. После того, как гранулы спрессованы в таблетки, площадь поверхности материала значительно уменьшается, что означает, что скорость, с которой влага поглощается из воздуха, также уменьшилась. Следовательно, осушение воздуха окружающей среды теперь менее критично. При этом если десять или более отдельных таблеток упакованы в один тубус, когда пациент откроет его (в упаковку можно добавить очень сухой воздух), чтобы вынуть первую и последующие таблетки, окружающий влажный воздух войдет внутрь упаковки и будет инициировать разрушение оставшихся шипучих таблеток. Чтобы предупредить потерю качества и стабильности ЛФ в большинство крышек трубок-пеналов (тубусов) вкладывают влагопоглощающие агенты, например, силикагель.

Следует отметить, что «хранение и изготовление шипучих гранул и таблеток с точки зрения микробной контаминации характеризуется рядом преимуществ. В первую очередь, физические параметры технологических процессов прессования таблеток и сушки гранулятов (в основном, показатели температуры и давления) часто инициируют гибель микроорганизмов» [64] – с одной стороны, в то время как с другой стороны – меры, принятые для защиты от попадания влаги и

нивелирования гигроскопичности ВВ обеспечивают низкую влажность, что препятствует росту микроорганизмов. К тому же упаковка ЛП обеспечивает защиту от микробного загрязнения [106]. Важно, даже необходимо для предотвращения микробного загрязнения проводить контроль условий производства и персонала на предмет микробиологической чистоты (микробной обсемененности).

Несмотря на трудности в разработке и производстве, на практике шипучие таблетки себя зарекомендовали как очень удобная лекарственная форма, ведь их ассортимент на рынке фармакологии постоянно расширяется [142 - 144].

Выводы к главе 1

1. ФЗ является одним из перспективных противомикробных препаратов для решения важнейшей задачи медицины и фармации – поиска эффективных антимикробных средств и борьбы с антибиотикорезистентностью ввиду низкой и крайне медленно развивающейся резистентностью микроорганизмов к нему вследствие специфического механизма и широкого спектра действия.

2. Использование ФЗ для наружного применения ограничено в связи с низкой растворимостью в воде (1:25000) и необходимостью длительного нагревания при получении раствора. На рынке РФ Зарегистрирована одна ЛФ ФЗ, таблетки 50 мг, как системный препарат для ЖКТ. При этом возможности раствора ФЗ, применяемого для профилактики и лечения различных повреждений кожи, слизистых полости рта и горла, заболеваний мочеполовой системы путем орошения, не применяются ввиду отсутствия на рынке ЛФ – раствора ФЗ или ЛФ, способствующей получению раствора ФЗ. Предмет диссертационного исследования – разработка состава и технологии изготовления шипучих ЛФ ФЗ (гранул и таблеток) позволит расширить рыночные перспективы ФЗ.

3. Метод ТД позволяет повысить растворимость и скорость растворения ФС в воде, в то же время способствуя повышению высвобождения ФС из твердых ЛФ.

4. Шипучие ЛФ – одни из наиболее востребованных ЛФ, вследствие того, что позволяют быстро (до 5 мин) получить раствор ФС, также они относительно просты в изготовлении, удобны в применении, экономически доступны. Расширение их номенклатуры, за счет создания новых ЛП – актуальная задача.

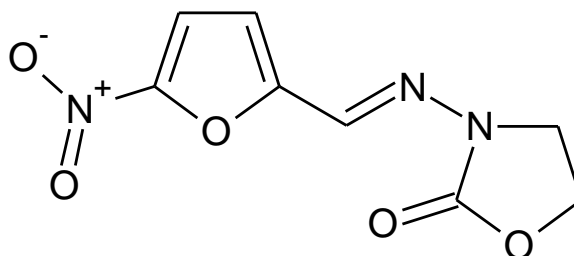
5. Исходя из анализа и обобщения литературных данных, можно сделать вывод о том, что создание шипучих твердых ЛФ (гранул и таблеток) на основе ТД ФЗ для получения раствора для наружного применения является актуальной задачей научного исследования.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

На основании анализа печатных работ, источников литературы и патентных документов в качестве ФС для проведения эксперимента было выбрано производное нитрофурана – ФЗ.

Действующее вещество. Фуразолидон (Furazolidonum) (ГФ XIV, ФС.2.1.0203.18) [29], ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия.



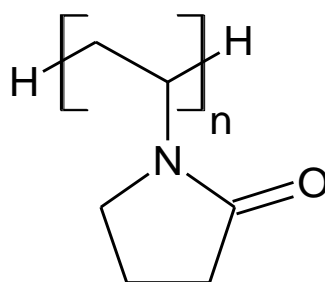
3-[[5-Нитрофуран-2-ил)метилен]амино}-1,3-оксазолидин-2-он, брутто-формула $C_8H_7N_3O_5$, молярная масса 225,16 г/моль.

Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок, без запаха, не гигроскопичен. Растворимость в воде – практически нерастворим. Растворимость в спирте этиловом 96% – практически нерастворим. Растворимость в диметилформамиде – мало растворим, в ацетоне – очень мало растворим. Температура плавления ($T_{пл}$): 253-258°C

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности: годен до 01.2022 г.

Вспомогательные вещества. С целью повышения скорости растворения и растворимости ФС в воде было решено использовать технологию ТД, в качестве полимеров-носителей избрали различные ПВП и ПЭГ.

ПВП-10000±2000; -24000±2000, (Polyvinylpyrrolidone-10000±2000) (PVP) (USP 40) [241], «Sigma-Aldrich», США, **12600±2700** (ООО «АК Синтвита», РФ).

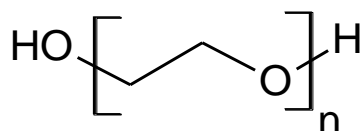


Поли-N-винилпирролидон, брутто-формула $(C_6H_9NO)_n$, $n \approx 33-68$.

Гигроскопичный порошок с желтоватым оттенком. Растворимость в воде, спирте этиловом, метаноле и хлороформе – легко растворим, практически нерастворим в эфире. $T_{пл}$: 150-180°C.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности: годен до 05.2023 г.

ПЭГ-400, -1500, -2000, -3000, -6000 (Merck, Германия) (Polyethylene glycol-400,-1500,-2000,-3000,-6000) (PEG) (USP 40, ТУ 2483-007-71150986-2006).



ПЭГ – продукт полимеризации окиси этилена с этиленгликолем. Общая брутто-формула ПЭГ: $HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$, $n \approx 33-68$ в зависимости от молекулярной массы полимера (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – «Виды ПЭГ, молекулярная масса, характеристика» [62]

| Вид ПЭГ | Молярная масса, (г/моль) | Характеристика |
|----------|--------------------------|---|
| ПЭГ-400 | 380-440 | Прозрачная, или слегка мутная бесцветная, или желтоватая жидкость со слабым характерным запахом |
| ПЭГ-1500 | 1400-1600 | Воскообразные чешуйки белого цвета со слабым характерным запахом |
| ПЭГ-2000 | 1900-2200 | |
| ПЭГ-3000 | 3000-3700 | |
| ПЭГ-4000 | 3900-4200 | |
| ПЭГ-6000 | 6000-17500 | |

«ПЭГ легкорастворимы в воде, с увеличением молекулярной массы полимера растворимость падает. ПЭГ растворимы в бензоле, четыреххлористом углероде, хлороформе, диметилформамиде, ацетонитриле и других органических соединениях. $T_{пл}$: 65-72°C» [53, 55].

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности: годен до 01.2022 г.

В работе использовались и другие реактивы и ВВ, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих НД.

Карбонат натрия безводный (х.ч.) (ГФ XIV, ОФС.1.3.0001.15 [497-19-8], ГОСТ 83-79, ICSC: 1135, «Купавнареактив», Россия).

Белого цвета порошок или кристаллы бесцветные, гигроскопичен. В воде легко растворим, в спирте 96% практически нерастворим. Потеря в массе при высушивании при температуре около 300°C должна быть не более 1%. Хранят в воздухонепроницаемой упаковке.

На воздухе поглощает водяной пар и углекислоту с образованием кислой соли гидрокарбоната натрия, слеживается при хранении на открытом воздухе.

Лимонная кислота (ГФ XIV, ФС.2.1.0024.15, «АльбаХим», Россия).

Прозрачные бесцветные кристаллы или белый, или почти белый кристаллический порошок или бесцветные гранулы. Выветривается в сухом воздухе. Очень легко растворима в воде, легко или очень легко растворима в спирте этиловом 96%.

Винная кислота (ГФ XIV, ОФС.1.3.0001.15; ГОСТ 5817-77, «АльбаХим», Россия).

Порошок белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы, растворимые в воде, в спирте этиловом 96%.

Яблочная кислота (ГФ XIV, ОФС.1.3.0001.15; ГОСТ 32748-2014, «АльбаХим», Россия).

Кристаллический белый порошок без запаха или гранулы растворимые в воде, в спирте этиловом 96%.

Бензоат натрия (ГФ XIV, ОФС.1.1.0006.15; ФС 42-2458-94, «Tengzhou Tenglong Chemical», Китай).

Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом, сладковато-соленого вкуса. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте этиловом 90%, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Вазелиновое масло (ГФ XIV, ФС.2.2.0004.15, ООО АО «Реахим», Россия).

Бесцветная маслянистая жидкость без запаха.

Глицерин (ГФ XIV, ФС.2.2.0006.15, USP 40, Eur. Ph. 8, ООО «АкриХимФарм», Россия).

Густая жидкость без цвета и запаха, гигроскопична. Смешивается с водой, этанолом 96%, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

Натрия гидроксид (ГФ XIV, ОФС.1.3.0001.15, ООО «РусХим», Россия).

Белые куски разной формы, имеющие на изломе кристаллическую структуру. Очень легко растворим в воде. Легко растворим в спирте этиловом 96%, растворим в глицерине.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Обращаться с осторожностью.

Спирт этиловый 96% (Этанол) (Ethanol) (ГФ XIV, ФС 2.1.0036.15, ООО «Константа-Фарм М», Россия).

Прозрачная бесцветная подвижная жидкость с характерным спиртовым запахом. Во всех соотношениях смешивается с водой, хлороформом, ацетоном и глицерином.

Вода очищенная (ВО) (ГФ XIV, ФС.2.2.0020.18).

Прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса. Значение рН находится в диапазоне 5,0-7,0.

Для проведения сравнительного анализа высвобождения и эффективности ФЗ в различных ЛФ, использовали промышленно выпускаемый ЛП ФЗ:

Таблетки ФЗ 50 мг (ОАО «Авексима», Россия). Форма выпуска: таблетки 50 мг, блистеры по 10 шт, картонная пачка.

Состав одной таблетки:

ФС: ФЗ – 0,05 г

ВВ: крахмал картофельный – 0,02 г; кальций стеарат (кальций стеариновоокислый) – 0,001 г; сахар (сахароза) - 0,01 г; твин-80 (полисорбат) - 0,0002 г; лактоза (сахар молочный) – 0,0188 г.

2.2. Методы исследования растворов фуразолидона и его твердых дисперсий

Исследования проводились на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), за исключением случаев, специально указанных в методиках.

2.2.1. Приготовление твердых дисперсий

Как уже было упомянуто выше, физико-химические свойства АФС и полимеров определяют выбор технологии получения ТД. Так, в нашем случае, метод измельчения не может быть применен ввиду использования таких полимеров как ПВП и ПЭГ, которые при измельчении частично плавятся и меняют свою консистенцию, что приводит к трудноизмельчаемости обрабатываемой массы. В свою очередь метод плавления также нецелесообразно применять, так как $T_{пл}$ АФС ФЗ держится на уровне 253-258°C, а при нагревании до этой температуры полимеров ПВП и ПЭГ вызывает их деструкцию. Таким образом для получения ТД рассуждением от обратного был выбран метод удаления растворителя.

«Метод удаления растворителя» использовали в изготовлении образцов ТД с ПЭГ и ПВП. «Учитывая растворимость ФЗ и полимеров в качестве общего растворителя возможно использование различных органических растворителей – этанол, ацетон, изопропанол хлороформ, ацетонитрил. Из представленных вариантов был выбран наименее токсичный и наиболее доступный растворитель – этанол 96%» [99, 235].

Рассчитанные количества ФС и полимера растворяли в общем растворителе, затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане «при температуре $75\pm 2^\circ\text{C}$ до постоянной массы при интенсивном перемешивании использовали

водяную баню UT-4301E (Китай, Ulab) и вакуумный мембранный насос фирмы KNF Neuberger GmbH, Германия)» [64, 64].

Технология приготовления смесей для сравнения. Смеси ФЗ и ПВП совместного измельчали в ступке в течение 1 мин в тех же количествах, что и в соответствующих им ТД.

2.2.2. УФ-спектрофотометрия

ФЗ – АФС предлагаемых составов – может быть исследован качественно и количественно методом УФ-СФМ. УФ-спектр ФС ФЗ содержит два выраженных максимума поглощения (пика): первый – при длине волны 261 ± 2 нм, и второй – при 367 ± 2 нм. Целесообразно, ввиду присутствия поглощения со стороны ВВ на спектре при длине волны 261 ± 2 нм, и отсутствия при длине волны 367 ± 2 нм, определение оптической плотности растворов ФЗ по второму пику при длине волны при 367 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения стандартно использовали ВО.

Таким образом качественно и количественно исследовали субстанцию ФЗ и ТД с ФЗ и полимерами методом СФМ в УФ-области. При этом отбирали пробы и получали необходимые их разведения, при длине волны 367 ± 2 нм измеряли оптическую плотность полученных растворов. Используя калибровочный график (см. Приложение А) рассчитывали концентрацию ФЗ в исследуемом растворе в конкретный момент времени.

УФ-СФМ проводили, используя спектрофотометр UNICO, модель 2800 (ЮНИКО 280X SpectroQuest, USA), и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм.

«Перед началом работы также исследовали влияние спирта и ВВ на интенсивность и смещение пиков (максимумов спектра поглощения) ФЗ» [62]. Для этого дополнительно исследовали в диапазоне от 190 до 500 нм с шагом в 2 нм спектры поглощения ФЗ, снятые в водных и водно-спиртовых растворах. При этом было определено, что смещение максимумов поглощения не превышало 2 нм и сохранялась зависимость оптической плотности раствора от концентрации

растворенного ФЗ: $D(\text{раствора}) = f \times C(\text{ФС})$. То есть максимумы спектров поглощения ФЗ в водных и в водно-спиртовых растворах совпадали [99, 235].

Калибровочный график ФЗ. «Измеряли оптическую плотность растворов, которые получали растворением навески ФЗ в точно отмеренном, достаточном для растворения, количестве ВО. На основании результатов измерений строили график зависимости оптической плотности (D) исследуемого раствора от концентрации (C) ФЗ в нём. Далее с помощью разведений изготавливали 10 стандартных растворов ФС ФЗ и измеряли по отношению к воде поглощение при длине волны 367 ± 2 нм» [64, 65]. Исследовали пять концентраций ФЗ, определяли среднее значение поглощения для каждой концентрации ФС ФЗ и строили по ним точки графика $D=f(C_{\text{ФС ФЗ}})$.

Установлено, «значение показателя поглощения растворов ФЗ (при соответствующей аналитической длине волны) с равной концентрацией оставалось постоянным.» [64, 65]

2.2.3. Изучение растворимости и кинетики растворения

Предварительные попытки исследования БД ФС из ТД проведенные «по методике ОФС.1.4.2.0014.15 теста «растворение» на приборе «Вращающаяся корзинка» показали, что «условия растворения стандартной методики для изучения растворимости и скорости растворения ТД, представляющих собой вязкие и липкие массы, мягкой, воскообразной консистенции, или их порошки, не приемлемы и требуют принципиальной модификации методики» [103, 37].

Следовательно, разработали модифицированную методику изучения растворимости и скорости растворения ФС ФЗ и её ТД, которая предполагала взятие навески ФС и ТД для изучения с таким расчетом, чтобы образовался насыщенный раствор ФС. При этом температуру опыта ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) поддерживали постоянной с помощью магнитной мешалки (RCT BASIC (ИКА, Германия) дополнительно оборудованной приспособлением для термостатирования

(регулируемым подогревом). При этом образцы растворяли в 150 мл ВО при постоянном равномерном перемешивании (скорость оборотов мешалки 200 об/мин), а для исследования кинетики растворения ФС через определенные интервалы времени (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин) отбирали по 5 мл раствора, восполняя ВО среду до 150 мл сразу после отбора пробы. При необходимости пробу фильтровали через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон» [99, 235].

После проведения сравнительного анализа было установлено, что результаты, полученные по разработанной модифицированной методике аналогичны результатам, получаемым по стандартной фармакопейной методике ОФС.1.4.2.0014.15.

2.2.4. Определение подлинности

Подлинность ФЗ устанавливали с помощью УФ-СФМ и качественной реакции.

Определение подлинности ФЗ методом УФ-СФМ. Таблетку или одну дозу гранул, при комнатной температуре растворяли в 100 мл ВО, раствор перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость 200 об/мин), для фильтрования отобранных проб использовали шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон. В кювету помещали 4 мл полученного раствора и снимали УФ-спектр. Растворы ФЗ должны иметь типичный для НФ максимум поглощения 367 ± 2 нм [99, 235].

Определение подлинности ФЗ методом мокрой химии. Реакция подлинности на ФЗ – появление бурого окрашивания при взаимодействии с натрием гидроксидом.

Для проведения реакции навеску ТД, таблетку или одну дозу гранул ФЗ растворяли в 100 мл ВО. Раствор перемешивали на магнитной мешалке MSH basic

(ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость оборотов мешалки 200 об/мин). Отбирали пробу объемом 10 мл, смешивали с 10 мл смеси ВО – раствор натрия гидроксида 30% (3:2) и нагревали. Наблюдала появление бурого окрашивания [99, 235].

2.2.5. Микрорентгенографический анализ

Исследование проводили, используя цифровой микроскоп Levenhuk D50LNG (Китай) при 4-х и 20-ти кратном увеличении одновременно с программным обеспечением Levenhuk TourView для Windows. Микропрепараты готовились в соответствии с ГФ XIV «Оптическая микроскопия» ОФС.1.2.1.0009.15 и «Порошки» ОФС.1.4.1.0010.15.

Образцы порошков ФЗ и полимеров. Небольшое количество изучаемого порошка исходной (немикронизированной) и микронизированной субстанции ФЗ, для микроскопии наносили на предметное стекло в каплю вазелинового масла, накрывали покровным стеклом и микроскопировали на светлом фоне микроскопа (световое микроскопирование).

Образцы ПВП-24000, смеси ФЗ и ПВП-24000, ТД. На предметное стекло наносили в соответствующих пропорциях каплю раствора ФС (в используемом для приготовления его ТД растворителе – этиловом спирте 96%) и полимера в общем растворителе (этаноле) и микроскопировали после удаления растворителя. Аналогично отдельно были изучены этанольные растворы ПВП-24000. На предметное стекло наносили каплю этанольного раствора ПВП-24000 и микроскопировали после удаления растворителя и/или затвердевания.

Перекристаллизованная субстанция ФЗ. Дополнительно рассматривали перекристаллизованный ФЗ после полного растворения и удаления растворителя (этанола). На поверхность предметного стекла наносили несколько капель раствора ФС в этаноле и после удаления растворителя микроскопировали под покровным стеклом [50, 99, 235].

2.2.6. Изучение оптических свойств

Для изучения были отобраны следующие образцы (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Растворы для изучения оптических свойств

| Раствор | Приготовление | Описание раствора | Фильтрование |
|---|--|--|---|
| <i>Насыщенный раствор ФЗ в ВО при комнатной температуре</i> | Смешивали 0,0450 г ФС с 200 мл ВО в течении 5 мин при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ на магнитной мешалке при скорости перемешивания 200 об/мин | Желтый мутный/флуоресцирующий раствор, содержащий обильную взвесь частиц нерастворённой ФС | – |
| <i>Профильтрованный раствор ФЗ в ВО при комнатной температуре</i> | | Желтый прозрачный раствор | Перед исследованием насыщенный раствор ФЗ в воде при комнатной температуре фильтровали через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм (нейлон). |
| <i>ПВП-24000 в ВО</i> | Растворялось 0,2700 г ПВП в 200 мл ВО при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ | Прозрачный, неокрашенный раствор | |
| <i>ТД ФЗ:ПВП-24000 (1:6 по массе)</i> | Смешивали порошок ТД, содержащий 0,0450 г ФЗ и 0,2700 г ПВП в 200 мл ВО в течении 5 мин при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$. | Прозрачный, окрашенный в жёлтый цвет раствор | |

2.2.7. Определение pH

Согласно ГФ XIV, ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия» методом потенциометрии лабораторным иономером «И-160МИ» (ООО «Измерительная техника», Россия) путем погружения электродов в изучаемый раствор измеряли pH. Одну дозу гранул или таблетку растворяли в 100 мл ВО, раствор перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость 200 об/мин) при температуре от 20 до 25°C ($n=5$). Калибровку приборов проводили стандартными буферными растворами ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» [50, 99, 235].

2.2.8. Рентгенофазовый анализ

В лаборатории №17 ФГУП Всероссийского научно-исследовательского института авиационных материалов «ВИАМ», г. Москва рентгеновским дифрактометром ДРОН-4 (НПП «Буревестник», Россия) согласно ОФС 1.2.1.1.0011.15 (ГФ XIV) исследовали исходную субстанцию ФЗ, ПВП и их ТД при следующих условиях (Таблица 2.3) [50, 54, 99, 235].

Таблица 2.3 – Условия рентгенструктурного исследования

| Параметр | Условия |
|--|-----------------------------|
| Излучение | Cu K α |
| Режим работы (напряжение и ток трубки) | U=30 кВ и I=20 мА |
| Съемка | Съемка без вращения |
| Режим сканирования | По программе EXPRESS |
| Диапазон съемки по 2 θ | 10 – 50° |
| Шаг съемки | 0,02° |
| Время набора импульсов | 3 с |
| Монохроматор | Пирографит |
| Наполнитель при изготовлении образцов | Вазелиновое приборное масло |

2.3. Методы исследования показателей качества

Исследования проводились на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), за исключением случаев, специально указанных в методиках.

2.3.1. Определение содержания фуразолидона в лекарственных формах

Точно измеренную таблетку или одну дозу гранул без остатка растворяли при постоянном равномерном перемешивании в 100 мл ВО (точно взятом объеме). При этом температуру опыта (37±1°C) поддерживали постоянной с помощью магнитной мешалки с регулируемым подогревом. Отобранную пробу полученного

раствора фильтровали через шприцевые насадки Minisart (размер пор 0,45 мкм, материал – нейлон). Определяли концентрацию ФЗ в пробе методом СФМ в УФ-области (см. п. 2.2.2.). Предварительно экспериментально доказали отсутствие влияния ВВ, включённых в состав разработанных исследуемых ЛФ (шипучих гранулах и таблетках), на результат количественного определения ФЗ методом УФ-СФМ. С этой целью измерили оптическую плотность растворов плацебо, разработанных ЛФ в аналогичных условиях. Определено, растворы, содержащие ВВ в количествах, соответствующих тем, что фиксируются при растворении разработанных ЛФ, при рабочей длине волны 367 ± 2 нм, такой же как при втором пике (максимуме) поглощения водного раствора ФЗ результатом имеют оптическую плотность не более 0,0100 (без разведения). Что значит, что оптическая плотность водных растворов разработанных ЛФ в данной области УФ- спектра, а в особенности при максимуме поглощения ФЗ при длине волны 367 ± 2 нм (втором пике поглощения) может надежно применяться для вычисления концентрации ФЗ, так как определяется именно содержанием ФЗ в растворе [99, 107, 109, 235].

2.3.2. Гранулы

2.3.2.1. Получение гранулятов

На базе Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) ФГАОУ ВО РУДН проводили получение гранулятов, при этом в работе использовали установку для грануляции BOSCH «Mycrolab» (Германия), представляющую технологию «кипящего слоя». Объем загрузки: 50-1000 г [109].

2.3.2.2. Методики определения технологических характеристик гранулятов

Согласно ОФС.1.4.1.0004.15 «Гранулы» проводили исследование полученных гранул по испытаниям: описание, размер гранул (фракционный состав), потеря в массе при высушивании, распадаемость, герметичность упаковки. Так как грануляты планировали использовать для изготовления таблеток путем прессования, проводили исследование на сыпучесть согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» методами определения угла естественного наклона, насыпного объема и сыпучести, высчитывая коэффициент прессуемости, индексы Карра и Хауснера [29, 109].

Описание. Согласно ОФС.1.4.1.0004.15 «Гранулы» описывали цвет, форму и поверхность путем визуального осмотра невооруженным глазом 20 доз гранул из саше [29, 109].

Определение фракционного состава. Определяли согласно ОФС.1.1.0015.15. «Ситовой анализ» на просеивающей машине AS 200 control (Retsch, Германия). 100 г массу навески исследуемого гранулята просеивали через набор из пяти сит диаметром отверстий 2; 1,25; 0,71; 0,315; 0,1 мм, собранных в порядке уменьшения отверстий. Навеску клали в самое крупное сито, находящееся сверху конструкции и весь набор сит встряхивали на протяжении 5 мин (по таймеру). Далее конструкцию разбирали, снимая сита одно за другим и содержимое каждого встряхивали на лист гладкой белой бумаги. Если масса гранулята, проходящего через сито при дополнительном встряхивании на протяжении 1 мин (отсев), представляла собой по массе в процентном отношении меньше 1% материала, оставшегося на сите – просеивание считали законченным. Полученный отсев переносили на верхнее сито шаг за шагом разбираемого анализируемого набора сит. Материал, оставшийся на исследуемом сите, взвешивали. При оценке результатов содержание фракций различной крупности выражали в процентах от массы образца [29, 109].

Определение насыпного объема. Проводили согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков», в работе использовали тестер уплотнения модели SVM 223 (Erweka, Германия). «Точную навеску (взвешенную с точностью до 0,001 г) исследуемого гранулята помещали без уплотнения в сухой цилиндр, с расчётом, чтобы насыпной объем был в пределах от 50 до 250 мл. Цилиндр закрепляли в подставке тестера уплотнения и устанавливали насыпной объем до уплотнения (V_0) с точностью до ближайшего деления. После с помощью тестера выполняли 10, 500 и 1250 соскоков цилиндра и регистрировали объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} с той же точностью» [64, 70]. Если V_{500} и V_{1250} отличались более чем на 2 мл, выполняли еще 1250 соскоков цилиндра [29, 109].

Полученные результаты использовали для расчётов параметров, представленных в Таблицах 2.4 и 2.5.

Таблица 2.4 – Формулы для оценки сыпучести и прессуемости

| Параметр | Описание |
|---|--|
| Насыпной объем (V), мл | до уплотнения V_0 |
| | после уплотнения V_{500} или V_{1250} |
| Способность порошка к уплотнению ($V_{сп}$), мл | разность объемов $V_{сп} = (V_{10} - V_{500})$ |
| Насыпная плотность (P), г/мл | до уплотнения $P_0 = m/V_0$ |
| | после уплотнения $P_{1250} = m/V_{1250}$ |
| Коэффициент прессуемости ($K_{пр}$) | $K_{пр} = 100 \times ((V_0 - V_{1250}) / V_0)$ |
| Индекс Хауснера (H) | $H = P_{1250} / P_0$ |
| Индекс Карра (J) | $J = 100 \times (P_{1250} - P_0) / P_{1250}$ |

Таблица 2.5 – Оценка качества прессуемости по индексам Хауснера и Карра

| Индекс Карра/ $K_{пр}$ | Оценка прессуемости | Индекс Хауснера |
|------------------------|---------------------|-----------------|
| 10 | Очень хорошая | 1,00-1,11 |
| 11-15 | Хорошая | 1,12-1,18 |
| 16-20 | Средняя | 1,19-1,25 |
| 21-25 | Удовлетворительная | 1,26-1,34 |
| 26-31 | Плохая | 1,35-1,45 |
| 32-37 | Очень плохая | 1,46-1,59 |
| Больше 38 | Очень, очень плохая | Больше 1,60 |

Определение сыпучести. Согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» устанавливали с помощью тестера GTL (Erweka, Германия) как время

(в секундах), в течение которого определенная масса вещества протекает через отверстие определенного размера.

Закрывали выходное отверстие сухой воронки тестера и помещали навеску исследуемого гранулята, (взятую с точностью $\pm 0,5\%$), также без уплотнения, с учетом, чтобы объем навески гранулята занимал не менее 80-90% от свободного объема воронки тестера. Затем выходное отверстие воронки тестера открывали и одновременно с этим засекали время, на протяжении которого весь образец (навеска) гранулята пройдет через отверстие (повторность определений $n=3$ или больше при необходимости).

Зафиксированные показания сыпучести отображали в секундах (точность до 0,1 с), отнесенных к 100 г образца, указывали тип тестера и номера насадки. Результат определения является калькулированное среднее значение всех определений сыпучести с условием, что все результаты отклоняются от среднего значения менее чем на 10% [29, 109].

Определение угла естественного откоса. В обратной зависимости от собственно сыпучести находится угол естественного откоса, который характеризует способность порошкообразного материала при дозировании равномерно заполнять матричный стакан и показывает потенциальную сыпучесть материала, согласно ОФС.1.4.2.0016.15 определяется как угол склона горки порошка (угол между образующей конуса из сыпучего материала и горизонтальной плоскостью). В практике часто вычисляется по образующемуся конусу порошка или гранулята после пропускания его через воронку тестера при определении сыпучести.

Для исследования заранее определяли объем гранулята, который заполнит горизонтальную плоскость (кольцо, материал - металл) с образованием горки. После установленный объем гранулята засыпали в воронку, находящуюся на расстоянии строго 15 см высоты падения порошка, активировали устройство и открывали заслонку. «К конусу гранулята, истёкшему из отверстия воронки подводили угломер и по градуированной шкале определяли угол естественного

откоса. Измерения проводили пятикратно ($n=5$) в трёх плоскостях, результат выражали в виде среднего значения (в угловых градусах)» [29, 109].

Однородность дозирования. Проводили испытание для шипучих таблеток и саше с шипучими гранулами (твердые ЛФ в однодозовых упаковках) согласно ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования».

Потеря в массе при высушивании. Согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» исследование проводили на влагомере МА35М («Sartorius Weighing Technology», Германия).

До начала работы влагомер прогревали, тарировали, проводили градуировали влагомера (не более 15 мин – время, определенное на установление рабочего режима). Высушивание навески исследуемого образца (1,0 г) проводили при 100-105°C, фиксируемое постоянство веса массы изучаемой навески указывает конец высушивания, показатели влажности регистрируют по индикации на экране влагомера [29, 109].

Определение распадаемости. Испытывали полученные образцы гранул согласно ОФС.1.4.1.0004.15 «Гранулы». Одну дозу растворяли в 200 мл ВО и, если гранулы растворялись в воде после прекращения наблюдаемого интенсивного выделения пузырьков газа – гранулы считались распавшимися и прошедшими испытание, если фиксированное время от начала растворения не превышало 5 мин для каждой дозы из шести повторностей ($n=6$) [29, 109].

Изучение герметичности упаковки. Шипучие гранулы хранят в герметичной упаковке (саше), обеспечивающей защиту от проникновения влаги. Согласно ОФС.1.4.1.0004.18 «Определение герметичности упаковки» используют метод индикаторного (красящего) раствора. Образцы саше погружают в эксикатор, заполненный водой, подкрашенной 0,0005% раствором метиленового синего Р. В испытательной камере (эксикаторе) создают давление 40-60 кПа, после чего останавливают вакуумный насос и сбрасывают давление до атмосферного. Выдерживают при атмосферном давлении в течение 30 мин. Образцы достают из эксикатора, обмывают водой и оценивают визуально. При обнаружении красителя внутри образца, упаковка считается негерметичной [109].

2.3.3. Таблетки

2.3.3.1. Получение модельных таблеток

Получение модельных таблеток проводили на аппарате ручной гидравлический «Пресс испытательный», марки ПРГ производства ВНИР (Россия). При различных величинах давления прессования (кН) на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 25,0 мм [29, 107].

2.3.3.2. Методики определения технологических характеристик таблеток

Согласно ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» полученные модельные шипучие таблетки подвергли испытаниям: описание, однородность массы, однородность дозирования, распадаемость, истираемость таблеток, прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании [29, 107].

Описание. Согласно ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» описывали цвет, форму и поверхность при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток.

Определение прочности таблеток на раздавливание. Проводили согласно ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание». Использовали тестер сжатия TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), что фиксирует давление на боковую грань (в кг), разрушающее таблетку. Результаты выводились на экран и дополнительно распечатывались на чековой ленте [29, 107].

Истираемость таблеток. Проводили согласно ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток». Тестер истираемости РТ F30ERA (Pharma Test, Германия), условия: время вращения барабана 5 мин, скорость вращения барабана тестера 20 об/мин. 10 образцов таблеток взвешивали с точностью до 0,001 г, затем клали в барабан, закрывали крышкой, спустя 5 мин теста таблетки вынимали из барабана, обеспыливали и также взвешивали с точностью до 0,001 г. Испытание считали пройденным, если потеря в массе не превышала 3% [29, 107].

Однородность дозирования. Испытание проводили согласно ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования» для шипучих таблеток.

Потеря в массе при высушивании. Проводили аналогично шипучим гранулам.

Определение распадаемости. Проводили согласно ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки». При этом одну шипучую таблетку (одну дозу) клали в стакан с 200 мл ВО при температуре в диапазоне 15-25°C, с поверхности таблетки начинали формироваться и отделяться пузырьки газа, таблетка распадалась на фрагменты. Таблетку считали растворившейся, когда после завершения выделения пузырьков газа вокруг таблетки или ее фрагментов, вся масса таблетки растворялась в воде, и агломераты частиц отсутствовали. Образцы таблеток считались прошедшими испытание, если фиксированное время от начала растворения не превышало 5 мин для каждой дозы из шести повторностей (n=6) [29, 109].

Определение массы содержимого упаковки. Исследовали образцы шипучих таблеток согласно ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки» [29, 107].

Изучение герметичности упаковки. Аналогично методике указанной в разделе Главы 3.2.2.

2.4. Исследование стабильности разработанных составов

С целью изучения стабильности и сроков годности образцы гранул и модельных таблеток на их основе были заложены на хранение согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [29, 107, 109].

Упаковка. Образцы гранул хранили в однодозовой упаковке (саше) из комбинированного материала. Образцы таблеток в пластиковых пеналах из полипропилена хранили, с водопоглотителями крышками укупорежными.

Согласно ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» [29, 107, 109].

Долгосрочные испытания. Проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60\pm 5\%$. Контрольные точки: в день изготовления и в процессе хранения через каждые 3 мес. в течение первого года хранения и через каждые 6 мес. в течение 2 года (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес. хранения) [29, 107, 109].

Ускоренные испытания. Проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$ в термостате Bio TDB-100 (фирма Biosan, Латвия). Контрольные точки в день изготовления (0 мес) и в процессе хранения на 3 и 6 мес [29, 107, 109].

Испытания в контрольных точках. Образцы гранул анализировали по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание, рН, потеря в массе при высушивании, распадаемость.

Для таблеток исследовали показатели: описание, однородность, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, распадаемость, рН раствора, количественное и качественное определение ФС [29, 107, 109].

Выбор температуры для метода ускоренного хранения. Метод ускоренного хранения характеризуется использованием повышенной (по сравнению с стандартной комнатной температурой хранения) температуры, под влиянием которой в испытываемых образцах ускоряются физико-химические процессы, которые во протекая во времени приводят к нежелательным изменениям качества, а благодаря повышенной температуре проявляются в ускоренном темпе (режиме) [29, 107, 109]. Таким образом метод ускоренного хранения позволяет за меньший интервал времени установить срок годности ЛП, который рассчитывается по формуле:

$$C = K \times C_0, \text{ где коэффициент соответствия } K = A^{t_3 - t_{xp}/10} \quad (1)$$

C – срок годности;

t_{xp} – температура хранения;

C_0 – экспериментальный срок годности;

t_0 – температура экспериментального хранения;

A – температурный коэффициент скорости химической реакции принят равным 2.

Рекомендуют предельную t_0 для твердых ЛФ в термостате – 60°C. Однако предварительные испытания показали, что ВВ полимер ПВП при такой температуре спекается, происходит изменение агрегатного состояния ВВ, при этом крайне страдают показатели качества шипучей таблетки: механическая прочность на сжатие и распадаемость увеличивались в 2-3 раза, что в совокупности неприемлемо, а значит рекомендуемая t_0 в 60°C не подходит для исследования разработанных шипучих таблеток методом ускоренных испытаний. При снижении t_0 до 40°C спекание ПВП не происходило, и поэтому «ускоренное старение» разработанных быстрорастворимых «шипучих» ЛФ проводили при температуре 40°C [29, 107, 109].

2.5. Исследование микробиологической активности

Исследование проводили в лаборатории микробиологических исследований ФГБНУ ВИЛАР.

В опытах *in vitro* изучая бактериостатическую активность использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в модификации С.А. Вичкановой [116]. Среда – мясо-пептонный бульон (МПБ), готовый к применению (филиал «МЕДГАМАЛ» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия, Москва).

Тест-микроорганизмы: патогенные грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Proteus vulgaris* ATCC 6896; грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* 209-P (ATCC 6538) (ГИСК им. Л.А. Тарасевича).

При изучении субстанции ФЗ навеску препарата 4 мг взвешивали на лабораторных весах CAS CAUX 120, переносили в стерильную пробирку и стерилизовали в течение 1 ч 96% этиловым спиртом (смачивали поверхность

субстанции). Затем в эту пробирку добавляли питательную среду (МПБ) в количестве 4 мл, необходимым для создания исходной концентрации препарата – 1000 мкг/мл.

При исследовании экспериментальных шипучих гранул и таблеток, содержащих ТД ФЗ, составов № 1 и № 2 и плацебо гранул и таблеток (предварительно измельченных) помещали одну их дозу в колбу и добавляли 64 мл очищенной стерильной воды, создавая таким образом концентрацию ФЗ в растворе – 62,5 мкг/мл. Затем брали 2 мл этого раствора, помещали в первую пробирку и добавляли 2 мл питательной среды, создавая концентрацию в первой пробирке 31,2 мкг/мл. Для плацебо – разведение 1:2 в первой пробирке (2 мл раствора плацебо + 2 мл питательной среды).

При изучении антимикробной бактериостатической и активности ВВ бензоата натрия навеску препарата 32 мг переносили в стерильную пробирку и стерилизовали в течение 1 ч 96% этиловым спиртом. Затем в эту пробирку добавляли соответствующую питательную среду МПБ в количестве 4 мл, необходимым для создания исходной концентрации препарата – 8000 мкг/мл.

Готовили ряд опытных пробирок с 2 мл питательной среды (МПБ). Затем, путем последовательного разведения образцов в питательной среде в 2 раза приготавливали ряд убывающих концентраций (разведений). Последняя пробирка с чистой средой (без добавления раствора) служила контролем. После этого все пробирки (опытные и контрольные) засеивали культурами микроорганизмов.

Взвеси грамположительных и грамотрицательных бактерий готовили в изотоническом растворе натрия хлорида по бактериальному стандарту мутности ОСО 42-28-85-2020 (10 МЕ) (10^9 микробных тел/мл) (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Из первой пробирки, содержащей 10^9 микробных тел/мл, путем десятикратных разведений в изотоническом растворе натрия хлорида готовили ряд убывающих концентраций микроорганизмов: 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 . Затем, в каждую опытную пробирку, вносили по 0,2 мл взвеси, содержащей 10^4 микробных тел/мл (рабочая микробная нагрузка). Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч. Опыты проводили в трех повторностях.

Бактериостатический эффект определяли по минимальному подавляющему рост бактерий разведению изучаемого образца, при котором визуально не наблюдали роста микроорганизмов [44, 116].

2.6. Определение микробиологической чистоты

Согласно ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» разрабатываемые ЛФ относятся ко 2 классу микробиологической чистоты как препараты применяемы местно, наружно и интравагинально, для введения в полости уха и носа. Требования ко второму классу микробиологической чистоты представлены в Таблица 2.6.

Таблица 2.6 – Требования ко 2 классу микробиологической чистоты лекарственных форм в 1 г (мл) препарата

| Показатель | Нормы |
|---|------------------------------|
| Общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) | не более 10 ² КОЕ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Отсутствие |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Отсутствие |
| <i>Enterobacteriaceae</i> , устойчивые к желчи | Отсутствие |
| <i>Candida albicans</i> | Отсутствие |

Микробиологическую чистоту определяли методами, указанными в ОФС – метод диффузии в агар или метод мембранной фильтрации Навеску 10,0 г образца перенесли в 100 мл буферного раствора. Предварительно проводили определение антимикробного действия в условиях испытания на микробиологическую чистоту. Первое из последовательных разведений препарата, в котором отсутствует антимикробное действие, используют для посева на соответствующие питательные среды. Далее проводили количественное и качественное определение микроорганизмов: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно), а также испытания на отсутствие *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, устойчивых к желчи, *Candida albicans* [29].

2.7. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка проводилась на основании ГФ XIV, ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента», а также ОФС 1.1.0013.15 «Валидация аналитических методик» ($p = 95\%$, $n = 5$) с использованием методов вариационной статистики при помощи пакета офисных программ «Microsoft Office, 2010 и 2013», а также табличного процессора «Microsoft Excel» и SigmaPlot 12.5 [29].

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ФУРАЗОЛИДОНА

3.1. Исследование высвобождения фуразолидона из твёрдых дисперсий

Технологический приём изготовления ТД применяется с целью повышения растворимости и скорости растворения ФЗ, как практически не растворимого в воде и спирте этиловом 96% ФС

В ходе проведенных исследований установлено, что растворимость и скорость растворения ФЗ в ТД повышаются в сравнении с ФС ФЗ или простыми смесями ФС ФЗ с полимерными носителями, что подтверждает решающее значение вклада в повышение растворимости именно метода ТД. Полученные экспериментально данные свидетельствуют о том, что основными факторами, оказывающими ключевое влияние на эффективность ТД, характеризующуюся качеством характеристик высвобождения ФС ФЗ из ТД являются: во-первых, «природа полимера, во-вторых соотношение ФС и полимера и, в-третьих, технология получения ТД» (Таблица 3.1) [46, 54 - 99, 235].

Определен рост растворимости и скорости растворения ФЗ в воде по отношению к аналогичным показателям его субстанции. Повышение растворимости ФЗ рассчитывалось как отношение концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ТД ФЗ, к концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении его субстанции в момент времени 60 мин от начала растворения. Таким образом «повышение растворимости ФС из ТД устанавливали спустя 60 мин после старта растворения, рассчитывая по следующему соотношению» [64]:

$$\text{Увеличение растворимости ФС} = \frac{C_{60} (\text{ТД насыщ. раствор})}{C_{60} (\text{ФС насыщ. раствор})} \quad (2)$$

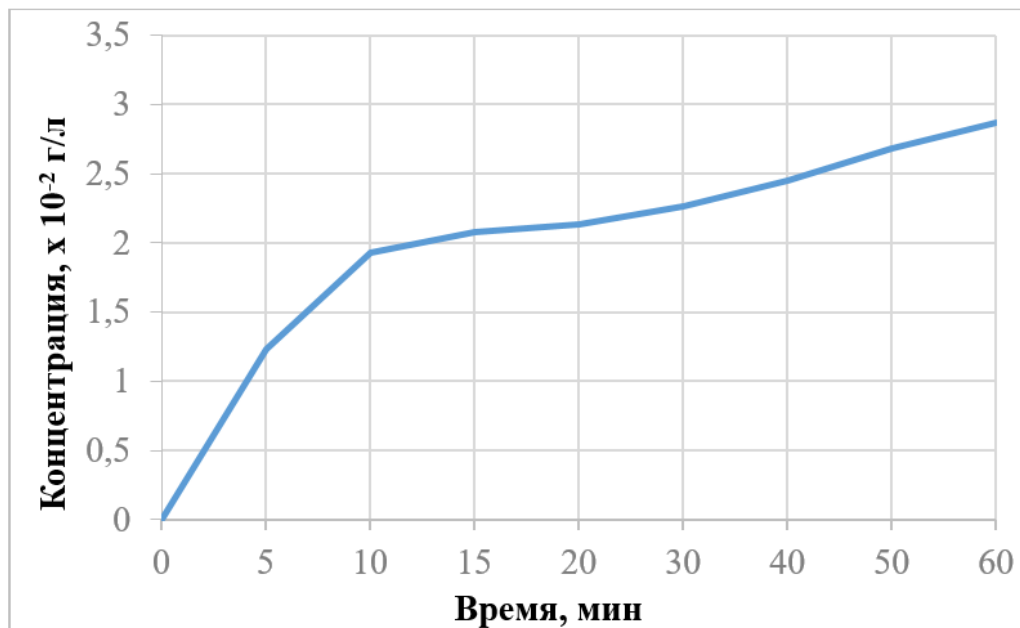
«Увеличение скорости растворения ФС определяли через заданные временные интервалы (5, 10 мин) от начала растворения (x) по формуле» [64]:

$$\text{Увеличение скорости растворения ФС} = \frac{C_x (\text{ТД раствор})}{C_x (\text{ФС раствор})} \quad (3)$$

Изучая растворение навески образцов брали в количествах, достаточных для получения насыщенных растворов ФС. Относительная погрешность средних значений концентрации ФЗ, приведенных в Таблица 3.1 и на Рисунок 3.1-3.7, варьировалась от 1,3 до 4,6% [46, 54 - 69, 99, 235].

3.1.1. УФ-спектрофотометрия в растворе

На графике представлены результаты эксперимента по снятию кинетики растворимости субстанции ФЗ (Рисунок 3.1):



— субстанция ФЗ

Рисунок 3.1 – Изменение концентрации субстанции ФЗ в воде очищенной (в течение 60 мин)

Наблюдается повышение растворимости (растворение) исходной ФС ФЗ в воде до выхода на плато с концентрацией около $2,00 \times 10^{-2}$ г/л на 10 минуте

эксперимента, далее следует еще более медленное повышение концентрации ФЗ в растворе до конечной точки эксперимента – через 60 мин от момента начала процесса растворения – где фиксируется максимальное значение концентрации ФС ФЗ – $2,87 \times 10^{-2}$ г/л. Таким образом 67% повышения концентрации при растворении приходится на первые 10 мин, после чего обнаруживается плато еще более медленного растворения и повышения концентрации [46, 54 - 69, 99, 235].

3.1.2. Влияние природы полимера

Изучены ТД ФЗ полимеров ПВП и ПЭГ (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты изучения растворения фуразолидона с полимерами ПВП и ПЭГ различных молекулярных масс в соотношениях от 1:2 до 1:10 по массе

| Состав образца | Масса образца ФС: полимер (г) | Среднее значение концентрации фуразолидона в растворе образца ($\times 10^{-2}$ г/л) от начала растворения; n=5 | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|
| | | Время отбора пробы, мин | | | | | | | |
| | | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| Фуразолидон (ФЗ) | 0,045 | 1,23 | 1,93 | 2,08 | 2,13 | 2,26 | 2,45 | 2,68 | 2,87 |
| ТД с ПВП-10000 (1:2) | 0,045:0,900 | 1,50 | 1,83 | 2,11 | 2,28 | 2,49 | 2,76 | 2,95 | 3,10 |
| ТД с ПВП-10000 (1:4) | 0,045:0,180 | 3,26 | 3,64 | 3,66 | 3,69 | 3,78 | 3,98 | 4,12 | 4,24 |
| ТД с ПВП-10000 (1:6) | 0,045:0,270 | 3,00 | 3,46 | 3,53 | 3,59 | 3,68 | 3,75 | 3,79 | 3,80 |
| ТД с ПВП-10000 (1:8) | 0,045:0,360 | 2,31 | 2,55 | 2,73 | 2,81 | 2,99 | 3,08 | 3,17 | 3,36 |
| ТД с ПВП-10000 (1:10) | 0,045:0,450 | 2,48 | 2,66 | 2,67 | 2,70 | 2,78 | 2,86 | 2,92 | 3,10 |
| ТД с ПВП-12600 (1:2) | 0,045:0,900 | 2,31 | 2,72 | 2,85 | 2,87 | 2,89 | 3,03 | 3,10 | 3,23 |
| ТД с ПВП-12600 (1:4) | 0,045:0,180 | 2,89 | 3,23 | 3,37 | 3,50 | 3,66 | 3,82 | 4,03 | 4,07 |
| ТД с ПВП-12600 (1:6) | 0,045:0,270 | 3,74 | 3,81 | 3,86 | 3,93 | 4,02 | 4,08 | 4,09 | 4,11 |
| ТД с ПВП-12600 (1:8) | 0,045:0,360 | 2,45 | 2,87 | 2,97 | 3,07 | 3,32 | 3,53 | 3,67 | 3,86 |
| ТД с ПВП-12600 (1:10) | 0,045:0,450 | 2,23 | 2,41 | 2,54 | 2,67 | 2,92 | 3,07 | 3,21 | 3,25 |
| ТД с ПВП-24000 (1:2) | 0,045:0,900 | 2,60 | 3,01 | 3,15 | 3,23 | 3,46 | 3,75 | 3,88 | 3,93 |
| ТД с ПВП-24000 (1:4) | 0,045:0,180 | 2,84 | 3,00 | 3,08 | 3,14 | 3,23 | 3,41 | 3,53 | 3,72 |
| ТД с ПВП-24000 (1:6) | 0,045:0,270 | 3,65 | 3,92 | 4,00 | 4,09 | 4,17 | 4,30 | 4,44 | 4,74 |
| ТД с ПВП-24000 (1:8) | 0,045:0,360 | 2,44 | 2,86 | 2,93 | 2,95 | 2,99 | 3,12 | 3,32 | 3,44 |
| ТД с ПВП-24000 (1:10) | 0,045:0,450 | 2,69 | 3,01 | 3,15 | 3,26 | 3,49 | 3,73 | 3,87 | 3,93 |
| ТД с ПЭГ-6000 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,46 | 2,64 | 2,73 | 2,75 | 2,84 | 2,88 | 2,89 | 2,92 |
| ТД с ПЭГ-4000 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,21 | 2,48 | 2,64 | 2,78 | 2,96 | 3,06 | 3,10 | 3,14 |
| ТД с ПЭГ-3000 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,01 | 2,25 | 2,33 | 2,44 | 2,56 | 2,64 | 2,72 | 2,87 |
| ТД с ПЭГ-2000 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,32 | 2,46 | 2,54 | 2,64 | 2,75 | 2,89 | 2,96 | 2,98 |
| ТД с ПЭГ-1500 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,12 | 2,33 | 2,42 | 2,54 | 2,65 | 2,71 | 2,78 | 2,94 |
| ТД с ПЭГ-400 (1:6) | 0,045:0,270 | 2,91 | 3,15 | 3,18 | 3,22 | 3,31 | 3,35 | 3,35 | 3,38 |
| Субстанция ФЗ перекристаллизованная | 0,045 | 1,09 | 1,48 | 1,71 | 1,83 | 2,02 | 2,26 | 2,44 | 2,56 |
| Смесь ФЗ:ПВП-24000 (1:6) | 0,045:0,270 | 1,60 | 2,09 | 2,23 | 2,36 | 2,54 | 2,67 | 2,75 | 2,86 |

ФЗ лучше растворяется в виде ТД (в сравнении с субстанцией ФЗ), в среднем его растворимость возрастает от 1,01 до 1,65 раза в зависимости от молекулярной массы полимера и соотношения компонентов ТД, как видно из полученных данных, представленных в Таблица 3.1:

Результаты измерений концентрации ФЗ в растворах при изучении его растворимости в виде порошка, смеси с ПВП и ТД с ПВП и ПЭГ представлены на Рисунок 3.1-3.7.

Выбор полимера для приготовления ТД является ключевой задачей изготовления ТД, поскольку является определяющим фактором состава, влияющим на повышение растворимости и скорость растворения ФС происходящее благодаря включению ФС в систему ФС:полимер [46, 54 - 69, 99, 235]. Как видно из таблицы, ТД с ПВП показывают лучшие результаты, чем ТД с ПЭГ. Вследствие чего в качестве оптимального полимера-носителя пристальное внимание было уделено разным видам ПВП по молекулярной массе [50, 69, 99, 235].

3.1.3. Влияние соотношения субстанция:полимер

На основании проведенных ранее исследований Краснюком И.И. (мл.) и соавт. [65 - 93, 103] в качестве полимеров носителей были выбраны марки ПВП: - 10000; -12600; -24000 в соотношениях по массе от 1:2 до 1:10.

ТД ФЗ с ПВП представляют собой гомогенные, твердые, стеклующиеся в процессе получения массы, желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета, склонные к слипанию [50, 69, 99, 235].

Изучение высвобождения ФЗ из ТД с ПВП-10000. Представлены кривые растворения ФС и его ТД с ПВП-10000 в соотношениях по массе от 1:2 до 1:10 (Рисунок 3.2).

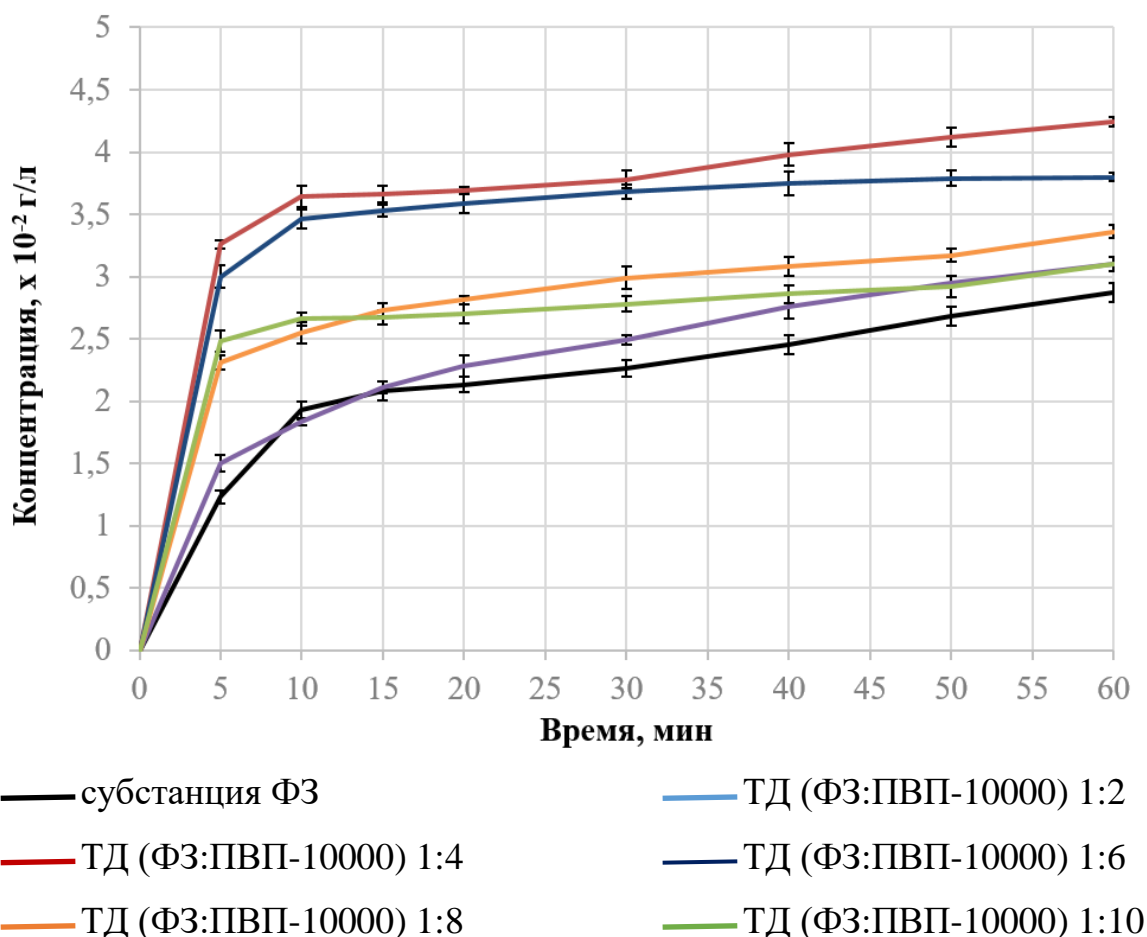


Рисунок 3.2 – Влияние ПВП-10000 на растворимость ФЗ из ТД

При содержании ФЗ в ТД в количестве 0,045 г в соотношении с полимером 1:2 растворимость ФС повышается в 1,08 раза. При увеличении соотношения между ФС и полимером до 1:4 по массе происходит рост растворимости ФС в 1,47 раза – концентрация ФЗ в растворе ТД к 60 мин опыта достигает $4,24 \times 10^{-2}$ г/л, в то время как концентрация ФС в аналогичный момент времени составила $2,87 \times 10^{-2}$ г/л. К 5 мин эксперимента концентрация ФЗ из ТД (ФС:ПВП-10000) в соотношении 1:4 по массе в растворе составляет $3,64 \times 10^{-2}$ г/л и затем постепенно возрастает достигая значения $4,24 \times 10^{-2}$ г/л к 60 мин растворения. Увеличение содержания ПВП-10000 в составе ТД не приводит к дальнейшему росту растворимости ФС. Так, при соотношении ФС:ПВП-10000 1:6 по массе растворимость ФС возрастает в 1,32 раза (концентрация к 60 мин эксперимента составила $3,8 \times 10^{-2}$ г/л), при соотношении 1:8 по массе в 1,17 раза (концентрация к 60 мин – $3,36 \times 10^{-2}$ г/л), при

соотношении 1:10 по массе в 1,08 раза (концентрация к 60 мин – $3,1 \times 10^{-2}$ г/л) [99, 235].

Изучение высвобождения ФЗ из ТД с ПВП-12600. Использование в качестве полимера-носителя ПВП-12600 не приводит к статистически значимому росту растворимости ФС по сравнению с аналогичными значениями для ТД с ПВП-10000 (Рисунок 3.3).

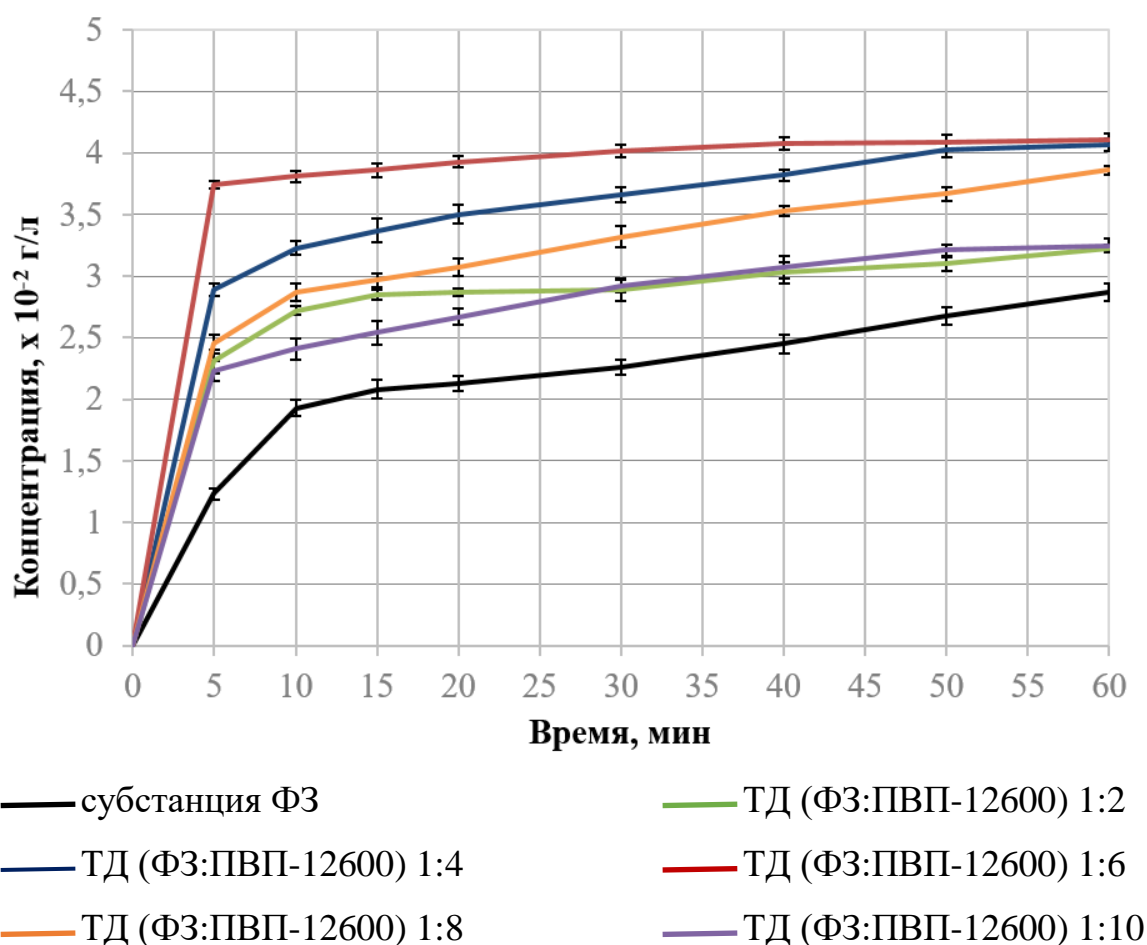


Рисунок 3.3 – Влияние ПВП-12600 на растворимость ФЗ из ТД

Наименьший рост растворимости ФС наблюдается из ТД с соотношением между ФС и полимером 1:2 по массе – в 1,12 раза. Рост содержания полимера в составе ТД позволяет повысить растворимость в 1,42 раза (для соотношения 1:4 по массе) и 1,43 раза (соотношение 1:6 по массе), соответственно. Дальнейший рост содержания полимера в составе ТД приводит к уменьшению роста растворимости ФС. Так, в растворе ТД (ФС:ПВП-12600) (соотношение 1:8 по массе) достигается

концентрация ФЗ $3,86 \times 10^{-2}$ г/л, а из ТД с ПВП-12600 (соотношение 1:10 по массе) в аналогичный момент времени концентрация ФС составила $3,25 \times 10^{-2}$ г/л, что соответствует росту растворимости по сравнению с субстанцией ФЗ в 1,34 и 1,13 раз, соответственно [99, 235].

Изучение высвобождения ФЗ из ТД с ПВП-24000. На Рисунок 3.4 представлены кривые растворения из ТД, содержащих в качестве полимера-носителя ПВП-24000. Введение в состав ТД полимера в соотношениях 1:2 и 1:4 по массе к ФС приводит к росту растворимости в 1,37 и 1,29 раз соответственно [99, 235].

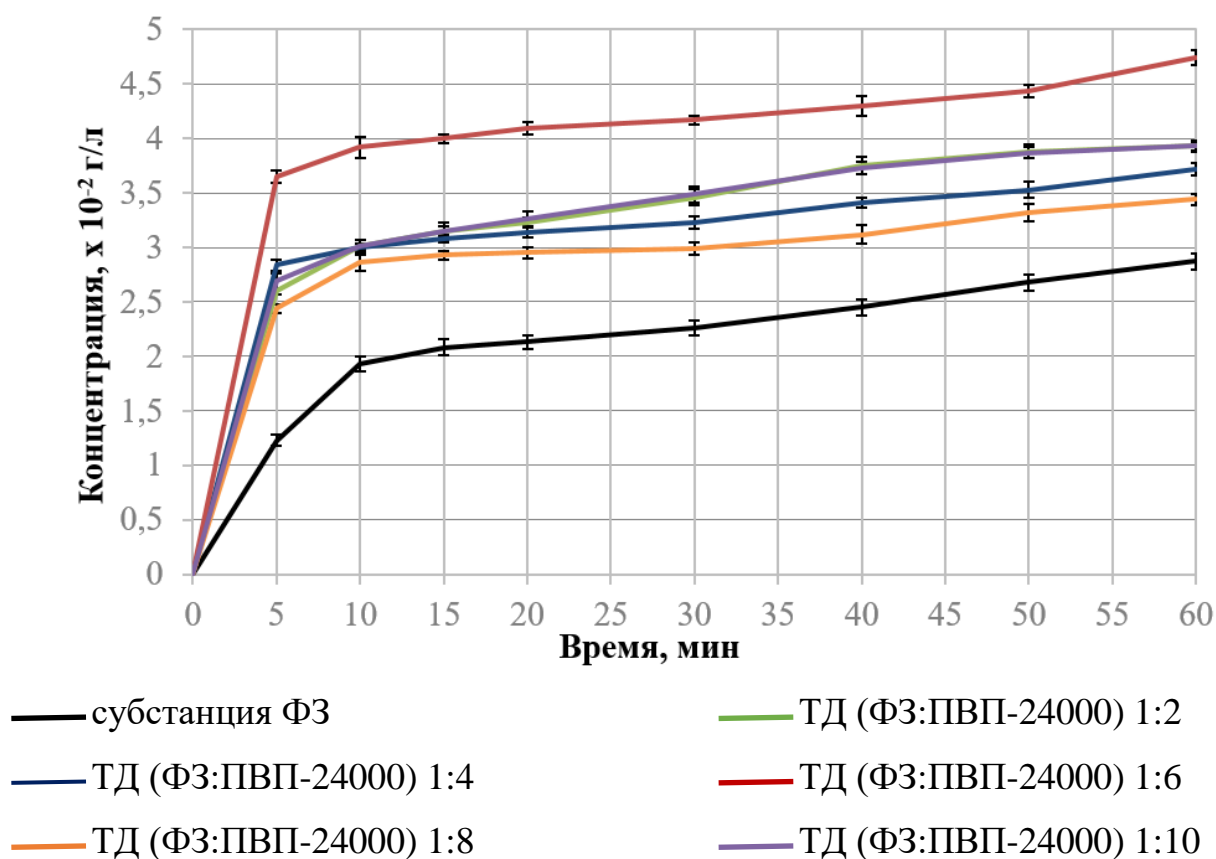


Рисунок 3.4 – Влияние ПВП-24000 на растворимость ФЗ из ТД

Наибольшее увеличение растворимости ФЗ наблюдается из ТД с ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе. Уже на 5 мин опыта концентрация ФС в растворе составляет $3,65 \times 10^{-2}$ г/л по сравнению с $1,23 \times 10^{-2}$ г/л для исходной субстанции в аналогичный момент времени. В ходе эксперимента концентрация ФС

увеличивается и к 60 мин достигает $4,74 \times 10^{-2}$ г/л, то есть растворимость возрастает в 1,65 раза по сравнению с ФС. Увеличение содержания полимера в составе ТД до соотношения 1:8 и 1:10 по массе не приводит к дальнейшему росту растворимости ФЗ – повышая её в 1,20 и 1,37 раз, соответственно [99, 235].

Сравнение высвобождения ФЗ из ТД с ПВП -10000, -12600, -24000.

Установлено, что ТД также оказывают влияние на скорость растворения ФЗ. Так, в сравнении с субстанцией ФЗ скорость растворения ФЗ из ТД: ФС:ПВП-10000 в соотношении 1:4 по массе, ФС:ПВП-12600 и ФС:ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе возрастает в первые 5 мин эксперимента в среднем в 2,88 раза; в 1,96 раза к 10 мин опыта; в 1,68 раза и в 1,83 раза к 15 мин и 20 мин, соответственно. Наибольшее увеличение растворения и скорости растворения показывает ТД с полимером-носителем ПВП-24000 (Рисунок 3.5) [99, 235].

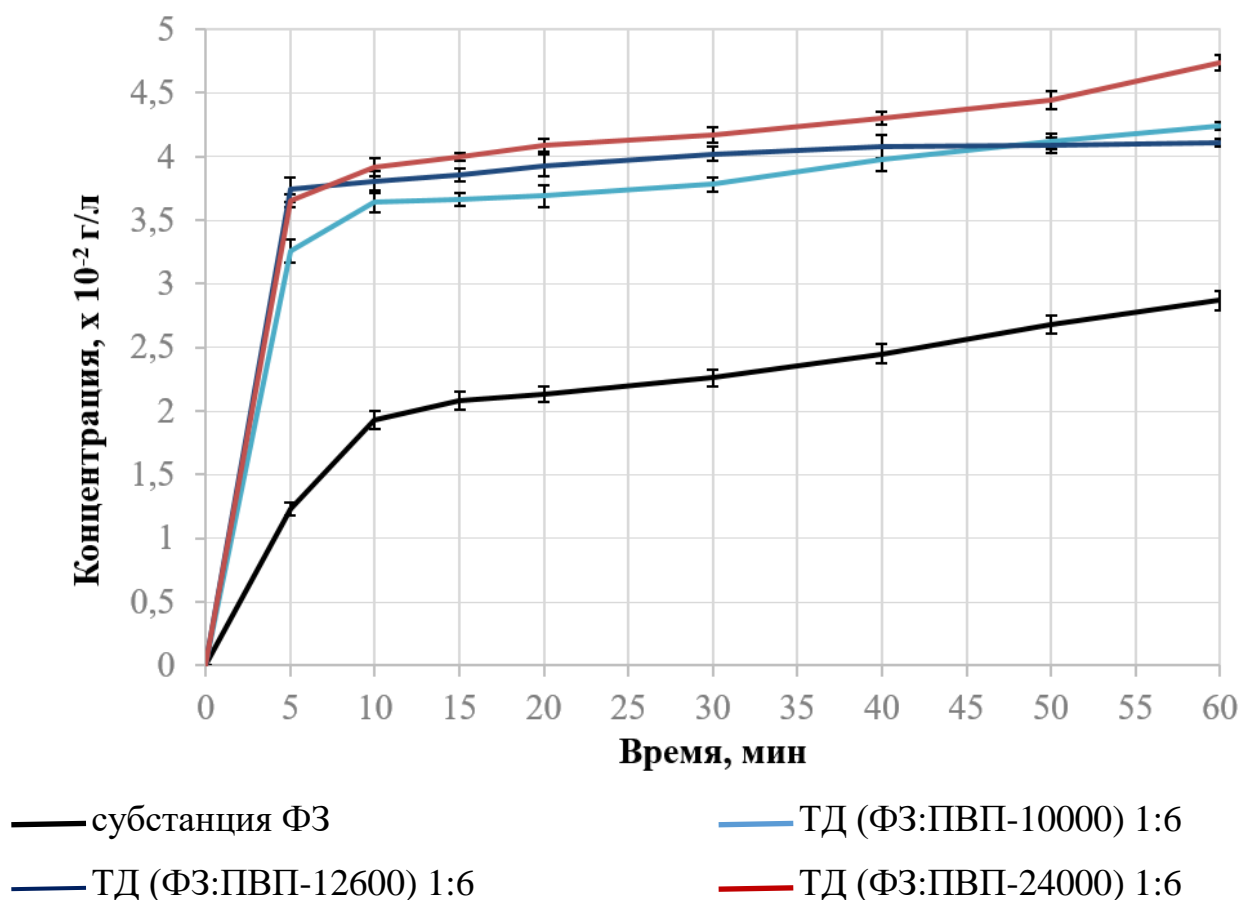


Рисунок 3.5 – Влияние типа полимерного носителя ПВП и соотношения фуразолидон:полимер на растворимость

Таким образом, можно сделать вывод о том, что влияние содержания ПВП различных молекулярных масс носит выраженный характер на рост растворимости ФЗ. Для каждого отдельного случая есть общие тенденции иногда носящие трудно описываемый характер. Это связано с тем, что на концентрацию ФЗ в растворах ТД влияют во времени различные процессы – кристаллизация (выпадение в осадок), солюбилизация, образование комплексов различной природы, образование коллоидного раствора, коллоидная защита и высаливание [99, 235].

Изучение высвобождения ФЗ из ТД с ПЭГ- 400, -1500, -2000, -3000, -4000 и -6000. На основании исследований [65 - 93, 103] принято решение исследовать ТД ФЗ, где в качестве полимера используется ПЭГ различных молекулярных масс. На основании предыдущих исследований ТД с ПВП выбрано соотношение ФЗ и ПЭГ 1:6, показавшее наилучшие результаты для ПВП Таблица 3.1 и Рисунок 3.6 [46, 54]:

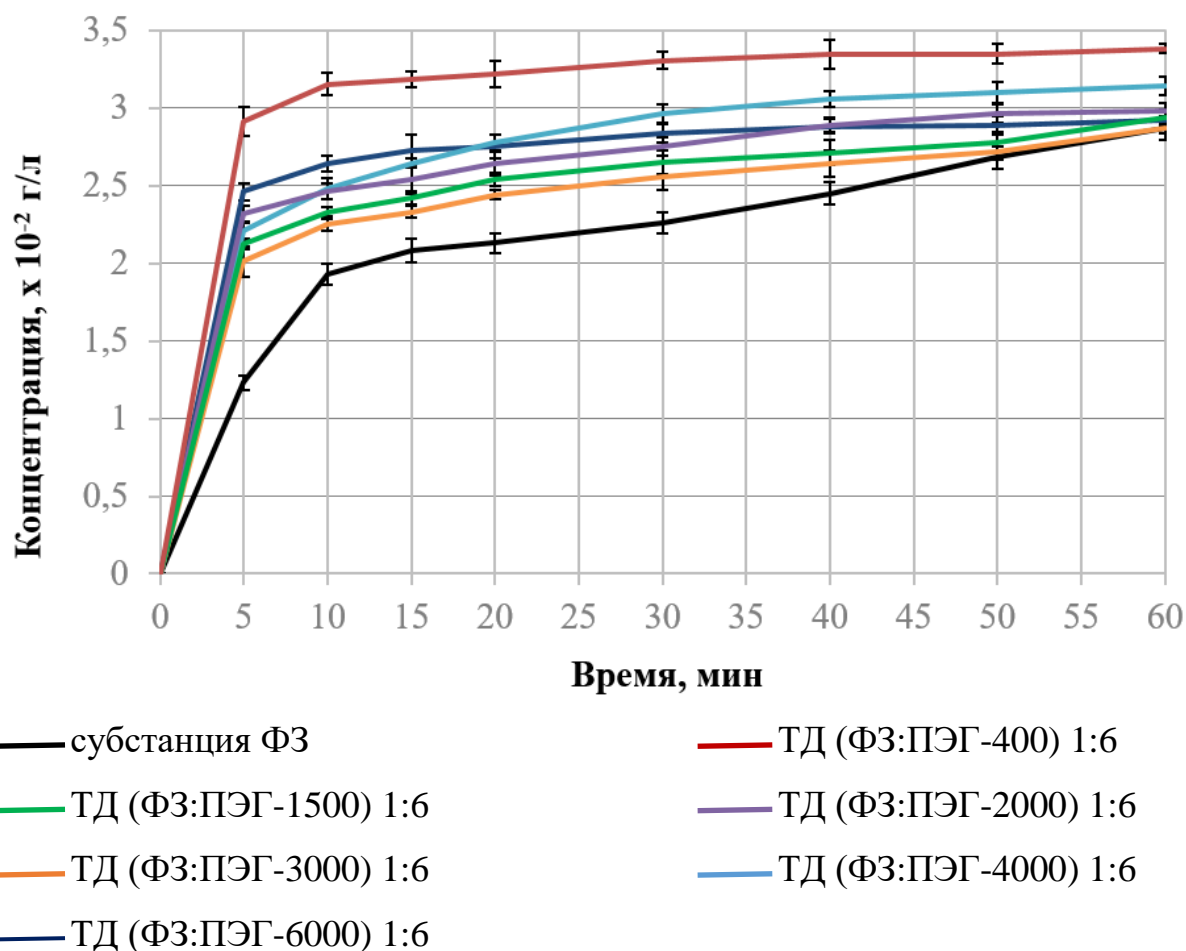


Рисунок 3.6 – Влияние типа полимерного носителя ПЭГ на растворимость ФЗ из ТД

Исследование проводилось с целью обоснования возможности использования ПЭГ с молекулярной массой -400, -1500, -2000, -3000, -4000 и -6000 г/моль для улучшения растворимости ФЗ, путем получения ТД. В случае большего повышения растворения в сравнении с ТД с ПВП были бы проведены опыты и с другими соотношениями от 1:2 до 1:10 [46, 54].

Получены ТД ФЗ с ПЭГ с различной степенью полимеризации в соотношении 1:6 по массе. ФЗ из ТД с ПЭГ-1500, -2000, -3000, -4000 и -6000 растворяется лучше исходной ФС, однако между собой ТД не показывают значительную разницу в динамике, лучший результат показывает ТД с ПЭГ-400. Через ч от начала растворения концентрация субстанции ФЗ – $2,87 \times 10^{-2}$ г/л, концентрация раствора ТД ФЗ с ПЭГ-400 – $3,38 \times 10^{-2}$ г/л. Растворимость ФЗ из ТД незначительно возрастает от 1,02 (ТД с ПЭГ-1500 и ПЭГ-6000) по 1,04 раза (ПЭГ-2000), по 1,09 раза (ПЭГ-4000) и до 1,18 (ПЭГ-400) в точке 60 мин. Однако метод ТД значительно ускоряет растворение ФЗ в первые 40 мин. «Получение ТД с ПЭГ-6000 и ПЭГ-400 повышает скорость растворения в первые 5 мин в 2,0 и 2,4 раза. Получение ТД с ПЭГ-6000 и с ПЭГ-400 ускоряет растворение ФЗ в первые 15 мин 1,3 и в 1,53 раза. Растворимость ТД ФЗ с ПЭГ резко повышается в точке 5 мин на 63-136%, а затем к 60 мин снижается до 0-18% по сравнению с ФС. Вместе с тем с 10 до 50 мин наблюдается устойчивая разница в растворимости приблизительно в 20-60% в пользу ТД. По представленным данным видно, что ПЭГ в меньшей степени по сравнению с ПВП влияют на повышение растворимости ФЗ» [46, 54].

ТД ФЗ с ПЭГ представляют собой однородные, гомогенные, твердые, стеклющиеся в процессе получения склонные к слипанию массы, желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета [46, 54].

3.1.4. Влияние технологии твердых дисперсий

«Определено, что введение ФС ФЗ в состав ТД значительно повышает растворимость и скорость растворения ФЗ в воде. При растворении ТД на

протяжении всего эксперимента уровень концентрации ФЗ в большинстве случаев выше, чем в ситуации растворении исходной субстанции ФЗ» [64].

С целью обоснования ведущей роли использования технологического приема ТД изучена – состав, обеспечивающий наибольшее повышение растворимости ФС – смесь ФЗ и ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе. Максимальная концентрация ФС в растворе смеси достигнута к 60 мин и составила $2,86 \times 10^{-2}$ г/л, что практически идентично $2,87 \times 10^{-2}$ г/л – концентрации раствора субстанции ФЗ на 60 мин эксперимента. Перекристаллизация ФЗ приводит к незначительному уменьшению растворимости ФС в 0,89 раза. При сравнении профилей растворения субстанции ФЗ и его смеси с ПВП-24000, начиная с момента времени 50 мин (от начала растворения), отличия в ходе кривых практически отсутствуют. Вследствие этого можно сделать вывод о том, что основную роль в повышении растворимости и скорости растворения ФЗ играет получение ТД методом «удаления растворителя» (Таблица 3.1 и на Рисунок 3.7) [99, 235]:

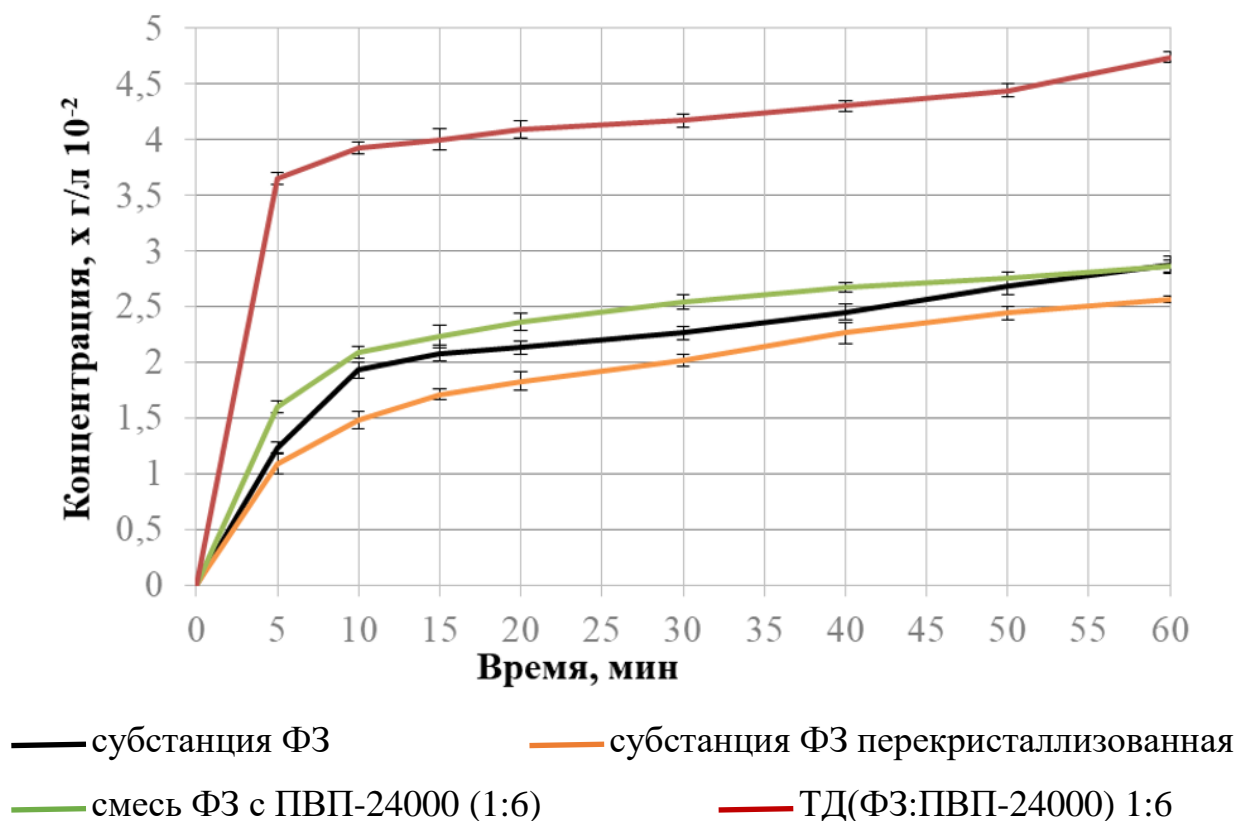


Рисунок 3.7 – Влияние технологии ТД на растворимость ФЗ

3.2. Результаты физико-химических исследований твердых дисперсий

Итоги кинетических исследований фиксируют увеличение, однако не дают полной картины, чтобы объективно представить причины и способы увеличения растворимости, скорости растворения ФС.

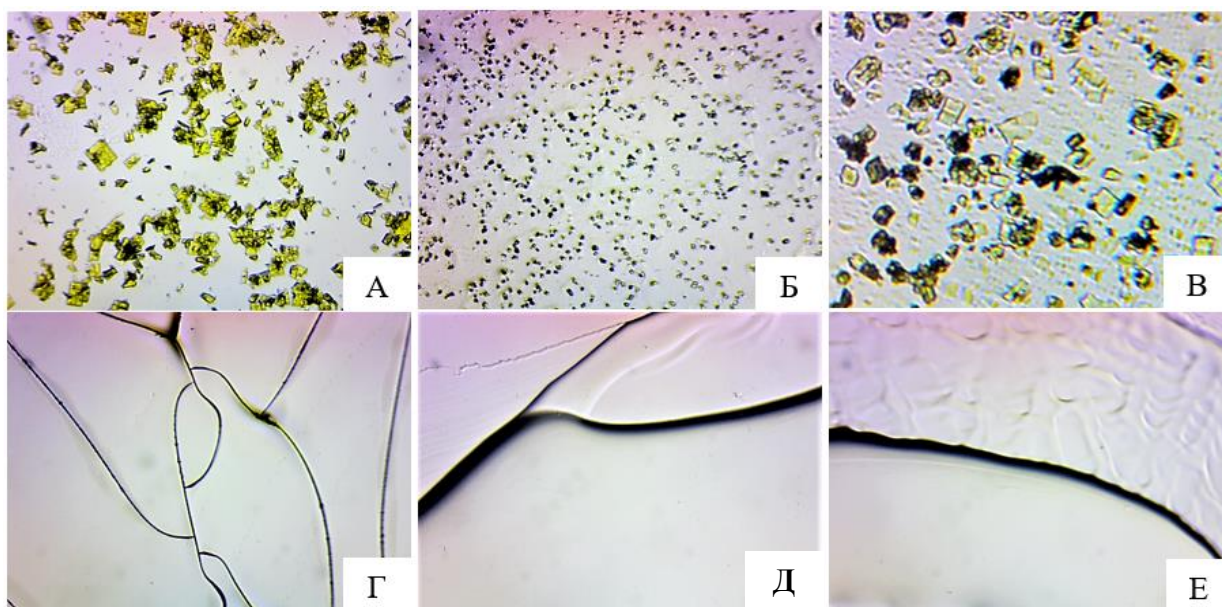
С целью выявления факторов и предполагаемых механизмов повышения данных свойств субстанции ФЗ из ТД проводили следующие физико-химические исследования: микрокристаллоскопический анализ, рентгенофазовый анализ, исследование оптических свойств растворов.

3.2.1. Микрокристаллоскопический анализ

С целью выявления механизмов, лежащих в основе повышения растворимости ФЗ из ТД использовали микрокристаллоскопический метод анализа (Рисунок 3.8). В соответствии с данными микроскопии изучаемые объекты (на светлом фоне микроскопа при световом микроскопировании) представляют собой следующее:

- исходный порошок субстанции ФЗ – множество мелких прозрачных желтых с зеленоватым оттенком кристаллов с выраженной прямоугольной формой. Предположительно исходный порошок субстанции ФС ранее не подвергался измельчению ($\times 4$, Рисунок 3.8 А);
- субстанция ФЗ перекристаллизованная – в поле зрения микроскопа наблюдается множество мелких кристаллических объектов ($\times 4$, Рисунок 3.8 Б). Размер частиц меньше, чем у исходной ФС. При большем увеличении ($\times 20$, Рисунок 3.8 В) становится видно, что картина перекристаллизованной ФС полностью идентична исходному веществу – множество мелких прозрачных желтых с зеленоватым оттенком кристаллов с выраженной прямоугольной формой;
- ПВП-24000 – после удаления этанола представляет собой бесцветный, волнистый слой прозрачной пленки, лопающейся по краям ($\times 4$, Рисунок 3.8 Г);

- ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6 по массе в поле зрения не наблюдается никаких отдельных кристаллических объектов. ТД представляет собой полностью идентичную чистому полимеру картину – прозрачный, бесцветный или желтоватый слой вязкой массы без каких-либо включений, растекающийся по предметному стеклу и застывший в виде однородной, растрескивающейся пленки ($\times 4$, Рисунок 3.8 Д, Е). ТД представляет собой раствор ФС в матрице полимера.



А – субстанция ФЗ ($\times 4$);

Б – субстанция ФЗ перекристаллизованная ($\times 4$);

В – субстанция ФЗ перекристаллизованная ($\times 20$);

Г – ПВП-24000 ($\times 4$);

Д, Е – ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6 ($\times 4$).

Рисунок 3.8 – Результаты микроскопии

Таким образом, основываясь на результатах микрокристаллоскопического анализа можно сделать вывод о том, что причинами наблюдаемого увеличения растворимости ФЗ из ТД с ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе является потеря кристаллического строения – дезинтеграция молекул ФС в ПВП, а также получение твердого раствора ФЗ в ПВП еще до стадии растворения в воде и солубилизирующее действие ПВП в процессе растворения [50, 99, 235].

3.2.2. Результаты рентгенофазового анализа

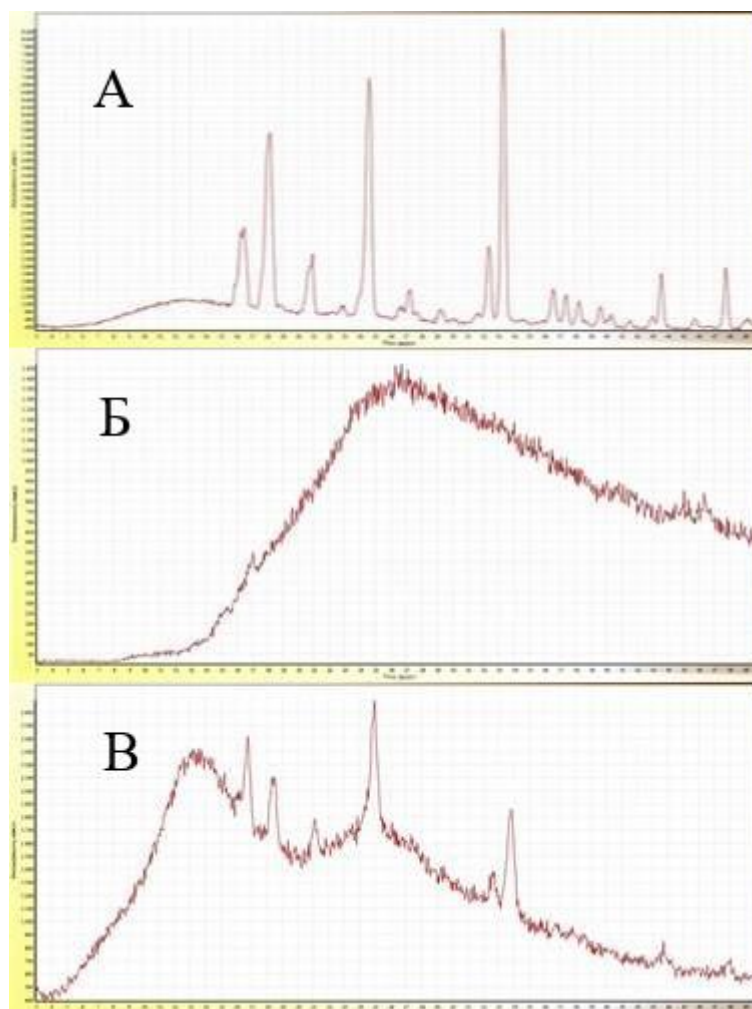
«ТД – это комплексные системы, состоящие из ФС и носителя, где существуют твердая диспергированная фаза вещества или, по-другому, твердый раствор с образованием комплексов с матрицей-носителем» [50, 136]. «В ходе образования ТД обычно происходит полная или частичная аморфизация (потеря кристалличности ФС) с образованием новой фазы, что выражается в изменении характера и интенсивности дифракционных пиков ФС в ТД относительно исходной субстанции. Цель исследования методом рентгеновской дифрактометрии в определении фазового состава ТД ФЗ, а именно в установлении наличия или отсутствия кристаллической структуры ФС в составе ТД при сравнении с рентген-дифрактограммой исходной субстанции. Исходя из контекста данного исследования проводилось сравнение дифракционных картин, получаемых воздействием рентгеновских лучей на образцы: субстанции ФС, субстанции полимерного носителя ПВП-24000 и ТД (ФЗ:ПВП-24000) в соотношении 1:6 (по массе)» [54]. Результаты приведены на Рисунок 3.9:

1) «рентген-дифрактограмма субстанции ФЗ (Рисунок 3.9 А) имеет чётко выраженный спектр в виде ряда характеристических максимумов (пиков) – результат совокупности дифракции» [64] X-лучей на кристаллической структуре ФС;

2) в рентгенограмме используемого полимера (ПВП-24000) (Рисунок 3.9 Б) отсутствуют выраженные пики, ввиду чего по внешнему виду спектра можно сделать предположение о его аморфной структуре.

3) рентгенограмма ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6 по массе (Рисунок 3.9 В) является суммой пиков компонентов. Картина дифракции X-лучей, которая характерна для ПВП, с частичным или полным исчезновением дифракции на кристаллах ФС, позволяет сделать вывод о преобладающей потере ФЗ кристаллического строения (аморфизации) и об образовании твердых растворов ФЗ в «матрице полимера. При этом интенсивность пиков ФЗ в ТД значительно снижена. ТД, предположительно,

представляет собой комбинированную систему – раствор ФЗ в полимере и коллоидную фазу ФС, распределённую в матрице ПВП (твёрдый коллоид)» [54].



А – рентгенограмма исходной субстанции фуразолидона;

Б – рентгенограмма ПВП-24000;

В – рентгенограмма ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6.

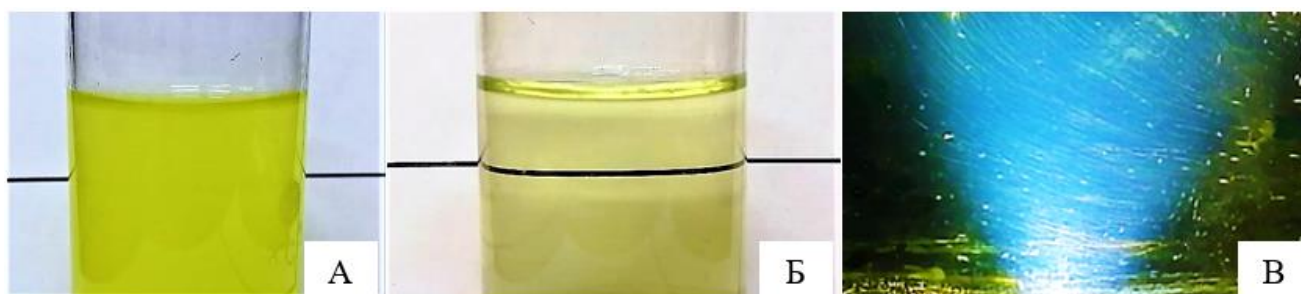
Рисунок 3.9 – Рентгенограммы образцов

Следует отметить, что полная потеря кристалличности не обязательна для улучшения растворимости, достаточно уменьшения степени кристаллизации. ФС после перекристаллизации и ТД в целом сохранила свою кристаллическую решетку.

Результаты рентгеновской дифрактометрии дополняют данные микрорентгенографического анализа и согласуются с ними [54].

3.2.3. Изучение оптических свойств растворов

Одним из факторов, обуславливающих повышение растворимости из ТД является переход ФС в водную среду в виде коллоидного раствора. Для подтверждения этого предположения изучили явление рассеивания света растворами ФС, ТД и ПВП-24000. Исходный раствор ТД (ФС:ПВП-24000) в соотношении 1:6 по массе представляет собой мутную, желтую, грубодисперсную систему (суспензию) – Рисунок 3.10 А [50, 99, 235].



А – исходный раствор ТД (ФС:ПВП-24000) в соотношении 1:6 по массе;
 Б – отфильтрованный раствор ТД (ФС:ПВП-24000) в соотношении 1:6 по массе;
 В – явление эффекта Фарадея-Тиндаля в растворе ТД (ФС:ПВП-24000) в соотношении 1:6 по массе при пропускании света.

Рисунок 3.10 – Рассеивание света раствором ТД (ФС:ПВП-24000) 1:6

После фильтрования (через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм, фильтрующий материал нейлон) раствор ТД представляет собой прозрачный раствор желтоватого цвета (Рисунок 3.10 Б). При пропускании тонкого луча света через раствор ТД в темноте отчётливо наблюдалось явление эффекта Фарадея-Тиндаля – светящийся в темноте сине-зеленым цветом конус рассеянного света (Рисунок 3.10 В). В аналогично подготовленных растворах ФС и ПВП-24000 конус Тиндаля не наблюдается [50, 99, 235].

Полученные результаты свидетельствуют об образовании коллоидно-дисперсного состояния ФС при растворении его ТД.

Выводы к главе 3

Изучено влияние ТД на процесс растворения ФЗ. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения ФЗ из ТД (положительное влияние технологии ТД). «Самое важное воздействие на растворение оказывают:

- природа полимерного носителя;
- технология получения ТД;
- соотношение полимерного носителя и ФС в ТД» [64].

- Установлено, что оптимальная технология получения ТД ФЗ, обеспечивающая наибольшее повышение растворимости и скорости растворения ФС, включает:

- приготовление ТД методом «удаления растворителя» под вакуумом при постоянном перемешивании при температуре $75\pm 2^\circ\text{C}$ (водяная баня);

- использование в качестве общего растворителя спирта этилового 95% при получении ТД;

- выбор оптимального в качестве полимерного носителя ПВП;
- выбор оптимального ПВП в качестве полимерного носителя ПВП-24000;
- получение ТД (ФЗ:ПВП) в соотношении 1:6 (по массе).

1. «На основании результатов комплекса проведенных физико-химических исследований полученных ТД, можно предположить, что вклад в повышение растворимости и скорости растворения ФЗ из ТД вносят:

- дезинтеграция молекул ФС в ПВП. Распределение молекул ФС между разветвлениями и частями структуры полимера-носителя;

- аморфизация ФС. Создание ТД ФС на основе полимера-носителя ведет к потере кристаллического строения за счет включения в систему ФС-полимер, переводя ФС в аморфное состояние» [64];

- образование твердого раствора ФЗ в матрице полимерного носителя (ПВП).
Что представляет собой физическое взаимодействие, не влияющее на химическую структуру ФЗ;

- «солублизирующие ФС действием полимерного носителя в процессе растворения» [64];

- образование коллоидного раствора. Переход вещества в раствор в виде коллоидной структуры, стабилизированной молекулами полимера, что подтверждается наличием явления рассеивания света и опалесцирующего конуса Фарадея-Тиндаля в растворах, содержащих ТД ФЗ.

2. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- ТД, предположительно, представляет собой комбинированную систему – раствор ФЗ в полимере и коллоидную фазу ФС, распределённую в матрице ПВП (твёрдый коллоид);

- раствор ТД представляет собой комбинированную систему, состоящую из истинного раствора ФС в виде молекул и коллоидного раствора, солублизированного молекулами полимера;

- улучшение растворимости основано на физическом взаимодействии ФС и полимерного носителя в отсутствие влияния на химическую структуру ФЗ;

- свойства ФЗ, как ФС субстанции не изменяются при создании ТД, модифицируются лишь растворимость и скорость растворения ФС.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ГРАНУЛ

4.1. Разработка состава шипучих гранул фуразолидона

Обоснование выбора ФС. При анализе патентов и научных статей российского и зарубежного происхождения были выявлены тенденции актуализации препаратов нитрофуранов благодаря низкой резистентности к ним микроорганизмов. Осуществленный анализ отечественной и зарубежной литературы продемонстрировал, что ФЗ перспективен и эффективен в терапии широкого ряда заболеваний, в том числе инфекционно-воспалительных. ФЗ рекомендуют как препарат выбора в лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний путем полоскания и орошения раствором 0,004% (Глава 1.1) [107, 109].

Обоснование выбора концентрации ФС. Концентрация 0,004% как терапевтическая описана в литературе для данной ФС (1:25000) [44, 163, 168, 214, 236, 253]. Однако ограниченная растворимость – ФЗ практически не растворим ни в воде, ни в спирте – ограничивает применение и создание новых ЛФ. Для ФЗ, как для ЛВ II класса БКС, выбран путь повышения растворимости методом изготовления ТД. В вышеприведенной главе 3 описаны исследования различных ТД ФЗ. Метод ТД позволяет повысить скорость растворения труднорастворимых веществ, в данном случае ФЗ, и разработать новые ЛФ, не заявленные в номенклатуре ранее. На рынке РФ присутствует единственная ЛФ ФЗ – таблетки 50 мг для внутреннего применения, не предназначенные для получения растворов. Отсутствие на современном российском фармацевтическом рынке ЛФ ФЗ, позволяющих получать раствор 0,004%, рекомендуемый к применению в медицинской и ветеринарной практике, делает весьма актуальной разработку состава и технологии шипучих ЛФ ФЗ. В ходе данного научного исследования планируется создать на основе ТД ФЗ две шипучие ЛФ – гранулы и таблетки – для получения водного раствора ФЗ 0,004% [107, 109].

В соответствии с рекомендациями ICH Q8 – Pharmaceutical Development для наиболее оптимального управления процессом разработки, необходимо определить критические параметры рецептуры и процесса производства, влияющие на ключевые характеристики ЛФ [216]. В таком случае информация, полученная в ходе разработки, в дальнейшем определяет требования к показателям качества и становится частью системы непрерывного контроля качества производства ЛП.

Для шипучих гранул ключевой характеристикой является распадаемость (время растворения). Распадаемость может зависеть от ряда факторов, таких как: растворимость ФС, количества и соотношение кислотного и основного компонентов шипучей системы в составе, однородность и сыпучесть гранулятов. Таким образом, для гранул критическим параметром производства является метод и сам процесс грануляции, определяющий однородность и сыпучесть получаемых гранул, при этом первостепенную важность имеют критические параметры рецептуры. Критическими параметрами рецептуры для шипучих гранул ФЗ являются: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ФС; количество и соотношение газообразующих компонентов [36, 37, 107, 109, 186, 217].

Выбор компонентов ГС. В производстве шипучих ЛФ преобладающую долю состава «занимает ГС (до 95% общей массы). Соотношение кислого и щелочного компонентов находится в пределах от 1:2 до 2:1. Фармацевтической практикой выявлено, что данные соотношения оптимальны, поскольку обнаруживают лучшее положительное влияние на растворимость ФС, а также обеспечивают наиболее благоприятные технологические характеристики разрабатываемых ЛФ» [64]. Теоретически соотношение конкретно для каждой пары основного и кислотного компонентов предполагают по стехиометрии реакции нейтрализации между ними, основываясь на знаниях о одноосновных и многоосновных кислотах и основаниях. На практике теоретическое предположение проверяют эмпирически и доводят до нужной рН среды, поскольку на этот

показатель влияет не только полнота реакции основного и кислотного компонентов, но также другие ВВ [95, 134].

При разработке составов шипучих гранул использовали термостабильные безводные компоненты шипучей системы, что повышает стабильность и срок хранения разработанных составов. В качестве основного компонента применяли NaCO_3 безводный, а винную, яблочную и лимонную кислоты – в качестве кислотного компонента. Гидрокарбонаты не применяли в качестве основного компонента шипучей системы вследствие их нестабильности при нагревании (начиная с 60°C), и наличия связанной (кристаллизационной) воды, уменьшающей стабильность и срок хранения шипучих ЛФ [109].

В ходе скрининга ВВ были изучены различные комбинации и массовые соотношения органических кислот (винной, яблочной, лимонной) с карбонатом натрия. Основными критериями при скрининге служили такие показатели качества ЛФ, как распадаемость, рН водного раствора и сыпучесть. Составы, содержащие лимонную кислоту теряли сыпучесть с течением времени при хранении и были исключены из дальнейших исследований. Поскольку рецептура составов помимо шипучей системы содержит ФС и ВВ (ПВП-24000 и бензоат натрия), которые также способны влиять на показатель рН – в каждом случае соотношение кислотного и основного гранулятов определялось экспериментально. Для этого отмеривали навеску основного гранулята с требуемым содержанием ФЗ (4 мг), добавляли соответствующий номеру состава кислотный гранулят в половину массы навески основного гранулята и растворяли смесь, после, используя аналитические весы и рН-метр, шагом в 0,005 г кислотного гранулята доводили значение рН до устойчивого значения 6,0. Для разработанных составов были выбраны следующие соотношения основного и кислотного компонентов: карбонат натрия:кислота винная – 1,000:1,345 (состав № 1), карбонат натрия:кислота яблочная – 1,000:1,135 (состав № 2), карбонат натрия:кислота лимонная 1,000:1,160 (состав № 3). В данных соотношениях растворение смеси даёт раствор со значением $\text{pH} \approx 6,0 \pm 0,5$, комфортным для наружного применения по причине соответствия нормальной кислотности кожи и слизистых на различных участках тела ($\text{pH} 4,5-6,5$) [154]. К

тому же слизистые мочеполовых путей лучше реагируют на препараты с рН, смещенным к кислой среде [27].

Выбор метода гранулирования и ГЖ. Для предотвращения преждевременной реакции нейтрализации в шипучей системе, приводящей к снижению качества готовых гранул, увеличению брака, сокращению сроков хранения и другим нежелательным последствиям (изменение цвета, прозрачности водных растворов таблеток, увеличение продолжительности технологического процесса), грануляты было решено получать отдельным влажным гранулированием в псевдооживленном слое. Метод позволяет производить влажное гранулирование компонентов «шипучей» системы во взвешенном слое, встраивая процесс получения ТД методом удаления растворителя в процесс гранулирования, получая оптимальные симметричные и однородные гранулы отдельно кислотного и основного гранулята, что даёт возможность регулирования рН готовых ЛФ.

В качестве ГЖ для технологии влажного гранулирования в псевдооживленном слое часто используется ВО или водные растворы связующего компонента, однако в нашем случае было решено отказаться от этого распространенного пути в виду влекомых негативных последствий, таких как растворение ТД, возможность рекристаллизации ФС из ТД, снижение растворимости и концентрации ФС, образование осадка в получаемом растворе, а также повышенная влажность и, как следствие, цепная реакция между компонентами ФС, а значит нестабильность производимых ЛФ при хранении, нарушение технологического процесса, брак и прочее (описано в Главе 1) [144].

Возможно также использование таких известных и часто используемых растворителей, как ацетон и хлороформ, однако их высокая токсичность стала обоснованием решения в пользу этилового спирта 96%.

Таким образом грануляты получали отдельным влажным гранулированием в псевдооживленном слое, используя в качестве растворителя ГЖ спирт этиловый 96%.

Таким образом всецело реализуются концепция и преимущества метода «удаления растворителя» в получении ТД и минимизируется возможность

нахождения остаточных растворителей в готовой ЛФ. При этом стадия гранулирования включает в себя технологический процесс по получению ТД, позволяя опустить процессы стандартизации и оценки качества промежуточного продукта (ТД), что снижает число технологических операций, уменьшает нагрузку на оборудование, время производства и материальные затраты, а также упрощает процесс разработки, позволяя легко провести дозирование и эмпирически подобрать рН. «Становится возможной организация высокоэффективного производства благодаря технологическим преимуществам данного метода грануляции в псевдооживленном слое, что заключается в уникальном совмещении в одном аппарате одновременных процессов» [64, 94]: получения ТД, смешивания компонентов, гранулирования и сушки производимых гранулятов. Это способствует созданию непрерывного производства с высокой производительностью и оптимизированными затратами [107, 109, 144].

Выбор количественного содержания ПВП. Эксперименты, результаты которых представлены в главе 3, установили – наиболее выраженное повышение растворимости ФЗ из ТД осуществляется в ситуации, когда ФС и ПВП-24000 находятся в соотношении равном 1:6 (по массе) и более. Тогда ПВП максимально проявляет способность гидратировать (сольватировать) нерастворимые ФС, улучшать распадаемость твердых ЛФ, поддерживать насыщенность раствора, ингибировать перекристаллизацию, «адсорбироваться и образовывать комплексы включения с большинством ФС различного строения, что позволяет использовать данный полимер в качестве солюбилизатора и стабилизатора, разрыхлителя, плёнкообразователя, пролонгатора, связующего ВВ и даже корригента вкуса» [64].

Поэтому помимо введения ПВП в состав ТД ФЗ как солюбилизатора полимера-комплексобразователя и стабилизатора, ПВП также может выступать в роли связующего вещества в составах гранул и таблеток. ПВП обладает универсальной растворимостью, в том числе и в воде, и в спирте, и вместе с тем, стабилизирующей способностью, достаточно оберегающей взаимодействующие компоненты ГС от преждевременной реакции, такие способности ПВП полностью отвечают требованиям предъявляемым к связывающим веществам для шипучих

ЛФ, и в частности в полноте раскрываются на этапе влажной грануляции при добавлении ПВП в ГЖ. Также связывающие (склеивающие) способности ПВП вносят свой вклад при прессовании шипучих таблеток, увеличивая прочность и стабилизируя при дальнейшем хранении. При этом некоторую гигроскопичность полимера при хранении можно нивелировать особенностями упаковки. Учитывая оптимальные характеристики ПВП, было решено использовать его не только в составе ТД, но и, чтобы не усложнять рецептуру ЛФ, в дальнейшей разработке ЛП (в особенности в процессе гранулирования в составе ГЖ) с целью достижения оптимальных технологических показателей [4, 28, 96, 102, 139].

Для установления оптимального количества ПВП в составе шипучих ЛФ были изучены различные литературные источники, а также ранее проведенные исследования [99, 134, 142, 144, 235], согласно вышеприведенным исследованиям, приготовление ГЖ с количеством ПВП «более 5-15% приводит к комкованию (склеиванию) гранулируемых порошков, завышенной адгезии к стенкам оборудования, а также часто нуждается в увеличении объемов растворителя (в данном случае – этанола), что может приводить к увеличенной продолжительности процесса гранулирования. Также значительное содержание ПВП в составе ЛФ может приводить к увеличению массы и размера гранул, а главное быть причиной излишней прочности таблеток и гранул, что отражается в увеличении времени их растворения. В случае же содержания ПВП от 1 до 5% от массы ЛФ вышеперечисленные трудности не обнаруживаются и, вязкость и объем ГЖ не оказывают отрицательного влияния на протекание процесса гранулирования» [64] (то есть скорость и формирование частиц), что благоприятствует удовлетворительным технологическим свойствам получаемых гранулятов. Таким образом, установлено, что для твердых шипучих ЛФ с ТД оптимальное суммарное количество ПВП, содержащегося в составе ТД и включенного в качестве связующего ВВ для обеспечения удовлетворительной механической прочности таблеток и гранул, должно находиться в интервале от 1 до 5% [142]. Ранее экспериментально установленные оптимальные для ТД отношения ФЗ:ПВП (не менее 1 к 6 по массе) при введении ТД в ЛФ (в виду малой дозы ФЗ – 0,004 г)

трансформировали в оптимальное для таблеток и гранул соотношение 1:15 (не менее). При этом достаточное для необходимой прочности содержание ПВП в шипучих ЛФ составляет – 1,60-1,75% по массе (Таблица 4.1). Грануляты винной, яблочной и лимонной кислот гранулировали 3% раствором ПВП-24000.

«В процессе гранулирования введение ТД в ЛФ происходит в момент распыления раствора ГЖ (содержащей в составе все компоненты ТД) в псевдооживленном слое, при этом на гранулируемых частицах основного компонента (в нашем случае безводного карбоната натрия) образуется тонкое «покрытие-прослойка» из ТД (ФЗ:ПВП-24000). Растворение смеси полученных кислотного и основного гранулятов производит бурную дезинтеграцию гранул, покрытых «прослойкой» из ТД (ФЗ:ПВП-24000), этот процесс, характеризующийся бурно выделяющимися пузырьками углекислого газа, обеспечивает интенсивное высвобождение ФЗ из ЛФ и ТД. Дезинтеграция ГС обеспечивает форсированное растворение ФС по сравнению с неизмельченной ТД, что выражается в значительном росте скорости растворения без участия нагревания или прилагаемых механических усилий, а также в поддержании достигнутого уровня терапевтической концентрации ФЗ в растворе для наружного применения» [64] – 0,004% (здесь вклад вносит также и содержание в ЛФ как солюбилизатора и стабилизатора – ПВП) [107, 109].

Скользящие ВВ. В противовес связывающему действию ПВП предложено использовать скользящее ВВ для предупреждения склеивания (агломерации), получаемых гранул и облегчения процесса прессования (препятствия налипания частиц на стенки матрицы и пуансонов, с целью обеспечения равномерного массового потока прессуемой субстанции). В шипучих ЛФ основные требования к ВВ – полная растворимость в воде, поэтому часто используемые скользящие ВВ, такие как тальк и стеарат магния не были использованы ввиду своей плохой растворимости. Был выбран бензоат натрия – доступное на рынке и отличающееся хорошей полной растворимостью скользящее ВВ, образующее прозрачный раствор. На основании литературных данных выбрано количественное содержание скользящего ВВ в количестве 2% от опудриваемой массы [107, 142, 144].

Составы разработанных шипучих гранул ФЗ. С учетом выбора терапевтической концентрации ФС, ТД ФЗ и проведенного скрининга ВВ разработаны и получены составы гранул № 1, 2 и 3 (Таблица 4.1). В разработке выверены и оптимизированы влияющие на распадаемость – ключевую характеристику ЛФ – критические параметры рецептуры: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ФС; количество и соотношение газообразующих компонентов.

Таблица 4.1 – Составы разработанных гранул с твердой дисперсией фуразолидона

| Ингредиент | Состав № 1 | | Состав № 2 | | Состав № 3 | |
|--|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | на 1 дозу гранул | | на 1 дозу гранул | | на 1 дозу гранул | |
| | г | % | г | % | г | % |
| Фуразолидон | 0,004 | 0,105 | 0,004 | 0,114 | 0,004 | 0,114 |
| ПВП-24000 (в основном и кислотном грануляте) | 0,061/ 0,006 | 1,605/ 0,158 | 0,061/ 0,005 | 1,743/ 0,143 | 0,061/ 0,005 | 1,735/ 0,139 |
| Натрия карбонат безводный | 1,558 | 41,000 | 1,574 | 44,971 | 1,562 | 44,451 |
| Винная кислота | 2,095 | 55,132 | – | – | – | – |
| Яблочная кислота | – | – | 1,786 | 51,029 | – | – |
| Лимонная кислота | – | – | – | – | 1,812 | 51,561 |
| Натрия бензоат | 0,076 | 2,000 | 0,070 | 2,000 | 0,070 | 2,000 |
| Итого масса: | 3,800 | 100,000 | 3,500 | 100,000 | 3,514 | 100,000 |

Составы № 1-3 «допускают совместное присутствие щелочного и кислотного компонентов в дозе ЛФ. Это обусловлено тем, что в состав включены именно безводные ингредиенты, то есть кристаллизационная вода, инициирующая при совместном хранении реакцию нейтрализации (как случается в гидрокарбонатах), отсутствует» [64, 111]. «Поэтому одна доза ЛФ гранулы представляет собой смесь кислотного и щелочного гранулятов в 1 упаковке (саше)» [109].

4.2. Технология получения гранулятов

Основной и кислотные компоненты составов № 1, 2 и 3 (Таблица 4.1) отдельно гранулировали нагретым до $75\pm 2^\circ\text{C}$ спиртовым раствором ФЗ и ПВП-

24000 в случае основного гранулята и 3% спиртовым раствором ПВП-24000 в качестве ГЖ в случае кислотных гранулятов. Таким образом «ФС вводился в состав основного компонента в виде ТД – аналога субстанции ФЗ с модифицированными биофармацевтическими свойствами (повышенной растворимостью)» [64].

Можно выделить три основные «стадии получения гранулятов:

1. Компоненты ТД (ФЗ и ПВП-24000) полностью растворяли в ГЖ (спирт этиловый 96%);

2. Порошок безводного натрия карбоната загружали в камеру аппарата для гранулирования в псевдооживленном слое, внутрь подавали ГЖ. ТД, образующуюся в процессе грануляции и высушивания распыляемой ГЖ (получение ТД методом удаления растворителя), равномерно распределяли на поверхности частиц порошка основного компонента, подвергаемого грануляции;

3. В процессе смешивания основного и кислотного гранулятов вводили скользящее ВВ – бензоат натрия в количестве 2% от массы смеси. Бензоат натрия является оптимальным скользящим веществом, что растворим в воде, так что при растворении разработанных ЛФ образуются прозрачные растворы» [64].

Параметры настройки гранулирующей установки – стандартные.

4.3. Анализ технологических характеристик гранулятов

Качество таких шипучих ЛФ, как гранулы и таблетки, а также выбор состава ВВ главным образом определяются комплексом технологических и физико-химических свойств гранулятов. В связи с тем, что планировалась разработка шипучих таблеток, на основе изготовленных гранул, то для полученных гранулятов и ЛФ гранулы определяли: «количественное и качественное содержание ФЗ, внешний вид, фракционный состав гранул, остаточную влажность, рН раствора, распадаемость, сыпучесть гранул (сыпучесть, плотность насыпную, угол естественного откоса, насыпной объем, коэффициент прессуемости, коэффициент

Карра и Харриеса)» [29, 109]. В Таблице 4.2 представлены показатели качества изготовленных гранулятов.

Таблица 4.2 – Показатели качества разработанных гранулятов №1-4 и составов гранул №1-3 на момент изготовления

| Показатели | | Грануляты | | | | Составы | | |
|--|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|--|-------------------|-------------------|
| | | № 1 | № 2 | № 3 | №4 | № 1 | № 2 | № 3 |
| Внешний вид | | Гранулы светло-желтого цвета | Гранулы белого цвета | | | Смесь гранул белого и светло-желтого цвета | | |
| Однородность | | + | + | + | + | + | + | + |
| Подлинность | | + | Отсутствие аналитического эффекта | | | + | + | + |
| Содержание ФЗ, n=5 | (г/л) | 0,040 ±0,001 | – | – | – | 0,040 ±0,001 | 0,040 ±0,001 | 0,040 ±0,001 |
| | (%) | 0,0040 ±0,0001 | – | – | – | 0,0040 ±0,0001 | 0,0040 ±0,0001 | 0,0040 ±0,0001 |
| Насыпной объем, n=3 (мл) | V ₀ | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | V ₁₀ | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 |
| | V ₅₀₀ | 90 | 92 | 92 | 93 | 91 | 90 | 92 |
| | V ₁₂₅₀ | 88 | 90 | 90 | 91 | 89 | 88 | 90 |
| Способность к уплотнению, (мл) | | 7 | 5 | 5 | 4 | 6 | 7 | 5 |
| Насыпная плотность, (X _{ср} ±ΔX, n=3), (г/мл), (г/см ³) | до уплотнения | 0,89 ±0,03 | 0,77 ±0,02 | 0,78 ±0,03 | 0,76± 0,04 | 0,83 ±0,02 | 0,81 ±0,02 | 0,83 ±0,03 |
| | после уплотнения | 1,01 ±0,05 | 0,85 ±0,03 | 0,87 ±0,04 | 0,84 ±0,03 | 0,93 ±0,03 | 0,92 ±0,03 | 0,93 ±0,02 |
| Коэффициент прессуемости, (%) | | 12 | 10 | 10 | 9 | 11 | 12 | 10 |
| Индекс Хауснера | | 1,135 | 1,100 | 1,115 | 1,115 | 1,120 | 1,136 | 1,120 |
| Индекс Карра | | 11,88 | 9,41 | 10,35 | 9,52 | 10,75 | 11,96 | 10,75 |
| Сыпучесть (X _{ср} ±ΔX, n=3), (г/с) | | 14,90 ±0,11 | 11,03 ±0,07 | 11,06 ±0,04 | 11,13 ±0,05 | 13,01 ±0,09 | 12,90 ±0,07 | 12,02 ±0,08 |
| Угол естеств. откоса (X _{ср} ±ΔX, n=5), (°) | | 35±2 | 25±2 | 25±2 | 25±2 | 30±2 | 32±2 | 33±2 |
| Потеря в массе при высушивании (X _{ср} ±ΔX, n=5), (%) | | 1,15 ±0,12 | 1,04 ±0,11 | 0,61 ±0,09 | 1,12 ±0,11 | 1,11 ±0,10 | 1,07 ±0,09 | 1,13 ±0,12 |
| *Подлинность (наличие ФЗ) определяется по УФ-СФМ и качественной реакции на ФЗ с 30% раствором NaOH | | | | | | | | |

Как видно из приведенных данных (Таблица 4.2) анализируемые гранулы составов № 1-3, а также основной и кислотные грануляты № 1-4 обладают удовлетворительными технологическими характеристиками. Все образцы

обладают высокими показателями насыпной массы, сыпучести, минимум в два раза превышающей требуемые значения (не менее 4-5 г/с), что в перспективе, обеспечит хорошие показатели скорости объемного потока таблеточной массы в прессовании. Угол естественного откоса также охарактеризовал исследуемые составы как хорошо сыпучие, так как его значения для всех образцов находились в интервале 20-35°. Потеря в массе при высушивании (остаточная влажность) – критический показатель для стабильности шипучих гранул и таблеток, определяющий возможность преждевременного начала реакции нейтрализации шипучей системы – менее 1,5%, что оптимально для шипучих ЛФ [29, 109]. Такие технологические показатели качества гранул составов № 1-3 как сыпучесть, влажность, насыпная масса, удовлетворяют требованиям нормативной документации (НД), обуславливая удовлетворительную прессуемость. Коэффициент прессуемости, индекс Хауснера и индекс Карра показывают результат характеризующий сыпучесть как «хорошая» или «очень хорошая».

Состав № 3 на момент изготовления по технологическим параметрам показывал удовлетворительные результаты, однако в процессе хранения (через неделю после изготовления) гранулы слеживались (слипались), происходила потеря сыпучести, также при таблетировании не удавалось получить таблетки с достаточной прочностью (таблетки ломались и липли к пуансонам). Поэтому состав № 3 был исключен из дальнейшего эксперимента.

4.3.1. Оценка внешнего вида

Разработанные составы гранулятов № 1-4 получены в результате гранулирования исходных ФС ГЖ представлены на рисунке 4.1. Следует отметить, что основной гранулят представляет собой светло-желтые мелкие сферические слабо гигроскопичные частицы, оттенок которых обусловлен наличием ФЗ. «Частицы кислотных гранулятов – мелкие сферические, белого цвета. Гигроскопичность ряда гранулятов (винной, яблочной и лимонной кислот)

выражена только в случае включения лимонной кислоты, состав с которой был исключен из эксперимента ввиду повышенной липкости и выраженной гигроскопичности» [109].

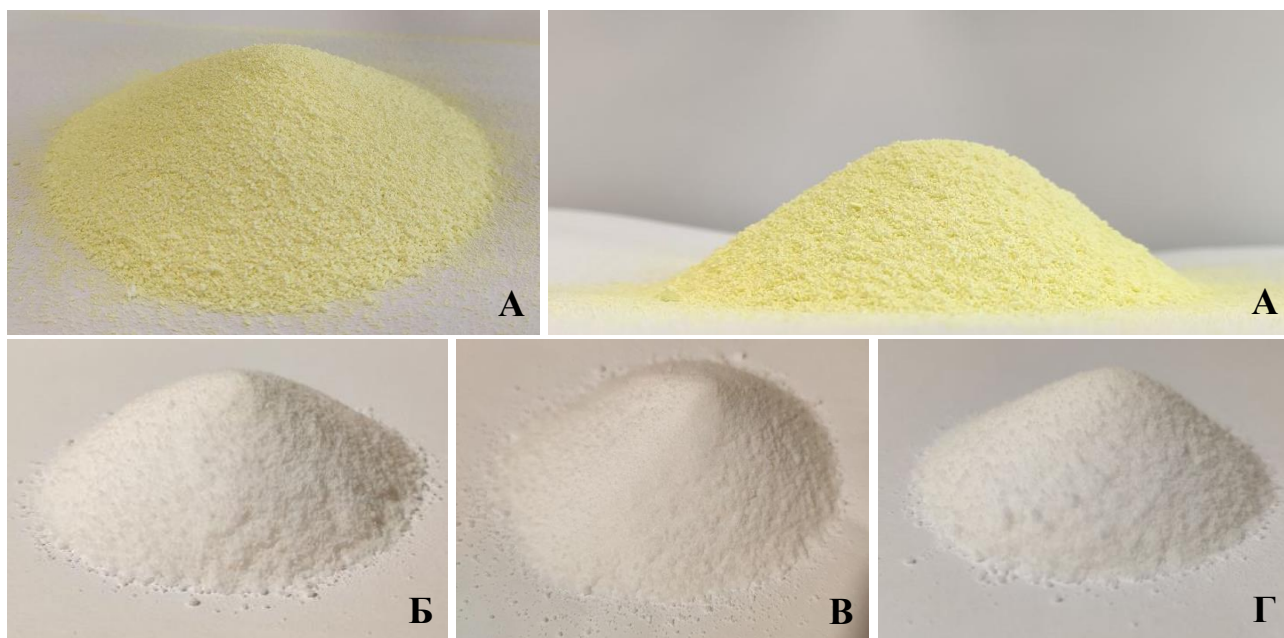


Рисунок 4.1 – Общий вид полученных основного (А) и кислотных гранулятов на основе: винной (Б), яблочной (В) и лимонной (Г) кислот на момент изготовления

4.3.2. Определение степени сыпучести

«Степень сыпучести определяется формой и дисперсностью частиц, фракционным составом системы и остаточной влажностью и отражает способность гранул сыпаться («течь») с определенной скоростью под действием силы тяжести»[29]. Подвижность гранул играет важную роль при регулировании скорости и объема потока подаваемой массы при дозировании гранул в саше. При прессовании таблеток должная сыпучесть обеспечивает равномерное заполнение матричного отверстия.

Показатели, определяемые с целью охарактеризования «степени сыпучести порошкообразных субстанций (также гранулы и грануляты) включают: сыпучесть (как скорость протекания гранул через отверстие), угол естественного откоса,

насыпной объем до и после уплотнения и рассчитываемые по этим показателям коэффициент сыпучести, индексы Хауснера и Карра» [64].

Определение сыпучести. «Варьируют степень сыпучесть порошкообразных субстанций различия формы и размеров частиц, а также электроемкости и влажности материала. Так, наименьшая сыпучесть характерна для мелкодисперсных влажных порошков с частицами неправильной формы. В этом случае в снижение сыпучести вносят вклад три фактора. Во-первых, повышенная сцепляемость снижает сыпучесть из-за неправильная форма частиц. Во-вторых, для мелкодисперсных порошков низкие показатели сыпучести обуславливает обширная контактная поверхность между частицами порошка. В-третьих, ввиду вязкости влажной массы частиц влажный материал менее сыпуч, чем сухой. С другой стороны, часто снижает сыпучесть в особенности сухих частиц возникновение электростатического притяжения частиц, что приводит при трении частиц к прилипанию их друг к другу и к поверхности воронки» [64, 105].

«По рекомендуемым нормам показатель сыпучести должен быть не менее 1 г/с. Результаты измерения сыпучести ($X_{cp} \pm \Delta X$, $n=3$), (г/с) для разработанных составов № 1-3 равен $13,01 \pm 0,09$, $12,90 \pm 0,07$ и $12,02 \pm 0,08$ соответственно, а для гранулятов № 1-4 равны: $14,90 \pm 0,11$ (основный гранулят), $11,03 \pm 0,07$, $11,06 \pm 0,04$ и $11,13 \pm 0,05$ (грануляты на основе винной, яблочной и лимонной кислот, соответственно) (Таблица 4.2) [29, 109]. Результаты соответствуют рекомендованным нормам, дальше оценку сыпучести и прессуемости проводят, вычисляя коэффициент сыпучести, индексы Хауснера и Карра» [64, 105].

Измерение угла естественного откоса. «Границы нормы варьируют от 25-30° (для хорошо сыпучих порошков) до 60° и более (для порошков с плохим показателем сыпучести). У разработанных гранулятов показатели такие: основной гранулят № 1 значение $35 \pm 2^\circ$, у кислотных гранулятов № 2-4 одинаковое значение $25^\circ \pm 2$. У составов № 1-3 значение среднее между основным и кислотным гранулятами: $30^\circ \pm 2$, $32^\circ \pm 2$ и $33^\circ \pm 2$, соответственно» (Таблица 4.2) [64, 106].

Определение насыпного объема и плотности. «Понимание показателей насыпного объема и плотности необходимо, так как позволяет спрогнозировать

показатель прессуемости порошкообразного материала, поскольку дозирование гранулятов происходит по объему. Насыпная плотность напрямую коррелирует с удельной массой порошка и находится в обратной зависимости от пористости частиц порошка (плотности самих частиц и расположения их в пространстве). Насыпная масса должна быть больше 0,3 г/мл. Результаты измерений разработанных гранулятов № 1-4 и составов № 1-3 приведены в Таблица 4.2» [29, 64].

Оценка прессуемости по индексам Хауснера и Карра. Оценка способности к прессованию проводится путем вычисления индексов Хауснера и Карра (формулы представлены в Главе 2.3.2) и определяется по специальной эмпирически рассчитанной таблице (Глава 2.3.2, Таблица 2.3)

Результаты расчета индексов Хауснера и Карра для гранулятов № 1-4 и составов № 1-3 представлены в Таблице 4.2 и характеризуют сыпучесть и прессуемость как «хорошую» и «очень хорошую», что значит, что грануляты преимущественно не слеживаются в процессе хранения (за исключением возможности протекания химических процессов), а также хорошо уплотняются при прессовании [29, 109].

4.3.3. Анализ потери в массе при высушивании

Остаточная влажность, определяемая как потеря в массе при высушивании, во многом определяет сыпучесть и прессуемость порошкообразных субстанций, а также сохранность качества ЛП при хранении (смотри п. 1.4.3).

Для разработанных гранулятов № 1-4 и составов гранул № 1-3 показатели потери в массе при высушивании составили менее 1,5%, значения приведены в Таблицах 4.2 и 4.4 [29, 109].

4.3.4. Определение фракционного состава

Фракционирование гранул по величине частиц определяет однородность внешнего вида изготавливаемой ЛФ, а также влияет на распадаемость и сыпучесть, а значит определяет точность дозирования ФС. Допустимые пределы размера гранул (0,2-3 мм) регламентированы ОФС 1.4.1.0004.15 (Таблица 4.3) [29, 109].

Таблица 4.3 – Фракционный состав гранулятов, полученных методом отдельного гранулирования, а также разработанных гранул фуразолидона

| Название образца | Размер (p) частиц, мм | | | | | |
|---|-----------------------|------------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| | более 2,0 | 2,0>p>1,25 | 1,25>p>0,71 | 0,71>p>0,315 | 0,315>p>0,1 | менее 0,1 |
| Содержание фракции (%), n=5; X _{ср.} ±ΔX | | | | | | |
| Гранулят 1 | - | 0,16±0,03 | 9,06±0,32 | 65,91±2,93 | 24,46±1,15 | 0,16±0,02 |
| Гранулят 2 | - | - | 26,73±0,93 | 45,34±1,13 | 23,38±0,84 | 4,33±0,17 |
| Гранулят 3 | - | - | - | 25,20±1,74 | 72,00±1,34 | 2,45±0,14 |
| Гранулят 4 | - | - | - | 22,45±0,79 | 75,22±1,64 | 2,33±0,91 |
| Состав № 1 | - | - | 19,03±1,17 | 54,73±2,57 | 22,96±1,31 | 2,32±0,16 |
| Состав № 2 | - | 0,08±0,02 | 4,53±0,31 | 45,25±2,37 | 48,20±2,46 | 1,33±0,07 |
| Состав № 3 | - | 0,06±0,03 | 4,43±0,28 | 46,18±2,54 | 48,09±2,74 | 1,24±0,18 |
| Гранулят 1 – основной гранулят (ФЗ + карбонат натрия безводный + ПВП-24000) | | | | | | |
| Гранулят 2 – кислотный гранулят (винная кислота + ПВП-24000) | | | | | | |
| Гранулят 3 – кислотный гранулят (яблочная кислота + ПВП-24000) | | | | | | |
| Гранулят 4 – кислотный гранулят (лимонная кислота + ПВП-24000) | | | | | | |

Данные свидетельствуют о том, что грануляты однородны, что способствует равномерной сыпучести и высокой способности к прессуемости.

4.4. Оценка качества разработанных шипучих гранул фуразолидона

В Таблица 4.4. приведены требования НД и показатели качества разработанных шипучих гранул ФЗ составов № 1 и № 2.

Таблица 4.4 – Показатели качества шипучих гранул с твердыми дисперсиями Ф3

| Показатели | Методы | Результаты | |
|--|---|--|--------------------------------|
| | | Состав № 1 | Состав № 2 |
| Однородность | Визуальный; Ситовой анализ фракционного состава ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» | Однородно (+) | |
| | | + | + |
| Подлинность | УФ-СФМ ОФС.1.2.1.1.0003.15 «СФМ в УФ и видимой областях» | УФ – спектры водного раствора должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту Ф3, а именно иметь типичный для Ф3 максимум поглощения 366±2 нм | |
| | Качественная реакция ФС.2.1.0203.18 «Фуразолидон» | Бурое (оранжево-красное) окрашивание при взаимодействии с раствором натрия гидроксида | |
| Количественное определение ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (%) ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (мг) ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (г/л) | УФ-СФМ ОФС.1.2.1.1.0003.15 «СФМ в УФ и видимой областях» | 100,00±3,00 | 100,00±3,00 |
| | | 4,00±0,12 | 4,00±0,12 |
| | | 0,040±0,001 | 0,040±0,001 |
| рН водного раствора, n=5 (ед.) | Потенциометрия ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» | 6,0 ± 0,5 | 6,0 ± 0,5 |
| Размер гранул, (мм) | Ситовой анализ фракционного состава, ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» | от 0,2 до 3,0 | от 0,2 до 3,0 |
| Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» | менее 2,00 | |
| | | 1,31±0,26 | 1,11±0,15 |
| Распадаемость, ($t_{cp} \pm \Delta t$, n=5), (с) | ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» | менее 5 мин | |
| | | 145±6 | 123±6 |
| Однородность дозирования, n=5, (%) | ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» | 99,8 AV(4,32) <L1(15,0) | 100,0 AV(6,21) <L1(15,0) |
| Герметичность упаковки | Метод индикаторного (красящего) раствора ОФС.1.4.1.0004.18 «Определение герметичности упаковки» | Герметично Краситель внутри образца не обнаружен | |
| Микробиологическая чистота | ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» | 2 класс | |
| Упаковка | ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка маркировка и транспортирование лекарственных средств» | В герметичные пакетики типа Stickpack – саше, состав № 1 по 3,8 г и состав № 2 по 3,5 г, 10 саше вместе с инструкцией в картонной пачке | |
| Маркировка | | Предупредительная надпись: «Содержимое саше перед употреблением растворить в ½ стакане (100 мл) воды» | |

Продолжение таблицы 4.4

| | | |
|---------------|--|---|
| Хранение | ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств» | В защищенном от света месте с температурой воздуха не выше 25°C |
| Срок годности | ОФС.1.1.0009.18 «Сроки годности лекарственных средств» | 2 года |

Разработанные составы шипучих гранул позволяют значительно сократить время растворения ФЗ в воде, исключая процесс длительного нагревания и позволяя получать раствор ФС в воде комнатной температуры менее чем за 5 мин, значительно упрощая способ его применения. Полученные составы гранул могут быть использованы в дальнейшем для изготовления шипучих таблеток ФЗ.

4.4.1. Оценка внешнего вида

«Разработанные составы гранул № 1-3 получены в результате смешивания основного гранулята с соответствующими кислотными, что определяет светло-желтый цвет итоговой смеси из гранул двух цветов (Рисунок 4.2)» [62, 64].

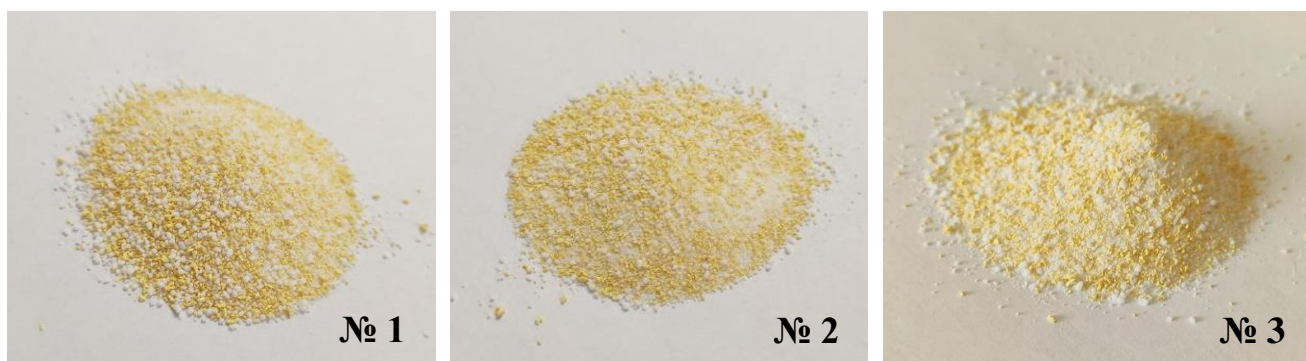


Рисунок 4.2 – Внешний вид шипучих гранул ФЗ составов № 1, № 2 и № 3 на момент изготовления

На момент получения каждый изготовленный состав представлял собой смесь гранул белых и светло-желтых сферических. «Критерии однородности ЛФ гранулы это: отсутствие посторонних примесей, отдельных видимых

невооруженным глазом частиц ФС и признаков агрегации частиц» [62, 64]. Визуально все полученные образцы однородны, то есть не включают слипшихся видимых невооруженным глазом комков частиц и/или посторонних примесей (Таблица 4.2). В таблице 4.4 приведены органолептические показатели гранулятов № 1-4 и гранул составов № 1-3 [109].

4.4.2. Определение подлинности и количественного содержания

Качественной реакцией на ФЗ служило появление бурого окрашивания при взаимодействии водного раствора ЛФ с раствором натрия гидроксида. При этом одну дозу гранул (одно саше) растворяли в 100 мл воды очищенной, отбирали пробу объемом 10 мл и смешивали с 10 мл смеси вода:30% раствор гидроксида натрия (3:2) и нагревали, затем наблюдали бурое окрашивание. Химизм реакции ФЗ с гидроксидом натрия представлен на Рисунок 4.3. [29, 109].

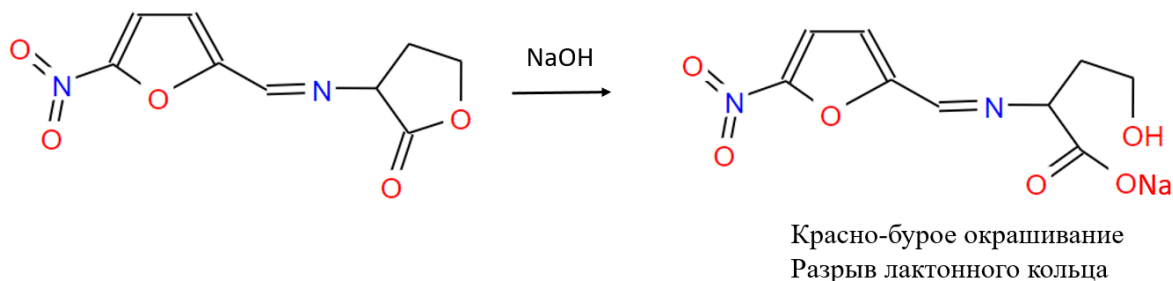


Рисунок 4.3 – Химизм реакции определения подлинности фуразолидона при взаимодействии с раствором гидроксида натрия

Положительный результат качественной реакции наблюдали у всех растворов составов № 1-3.

На рисунке 4.4 в приведена фотография результата качественной реакции разрабатываемых шипучих ЛФ на ФЗ, в качестве примера взят образец раствора состава № 1).

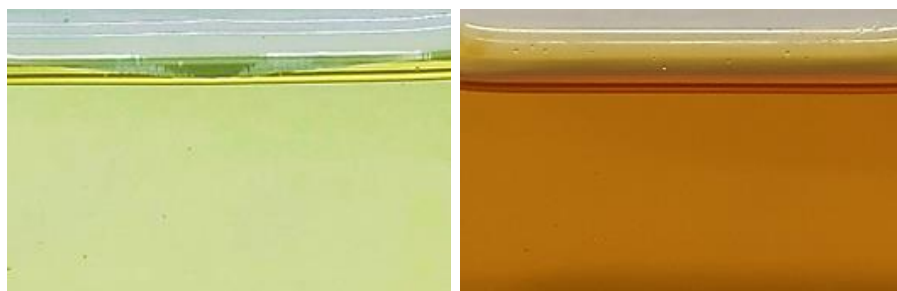


Рисунок 4.4 – Качественная реакция на ФЗ с гидроксидом натрия (справа) и на примере раствора состава № 1 (слева)

Второй способ качественного определения – это УФ-СФМ, при этом УФ-спектры водных растворов ЛФ в диапазоне определения от 190 до 500 нм должны быть аналогичны по характеристическим пикам стандарту ФЗ, а также иметь типичный максимум поглощения для ФЗ – это 367 ± 2 нм (Рисунок 4.5) [29, 109].

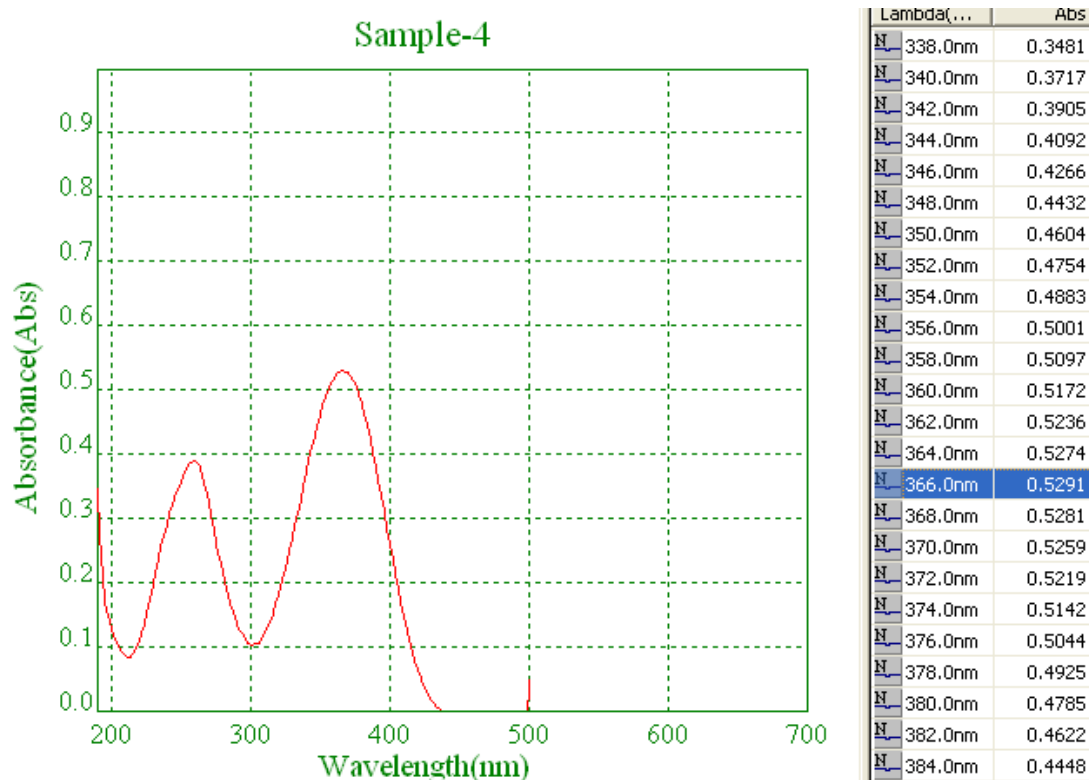


Рисунок 4.5 – УФ спектр фуразолидона

Количественное определение ФЗ. В связи с тем, что растворы ФЗ имеют четко выраженный максимум УФ спектра, количественное определение проводилось с помощью метода СФМ в УФ области. Предварительно было

установлено отсутствие влияния ВВ на максимумы спектра поглощения ФЗ и его интенсивность (Рисунок 4.5).

Все «растворы образцов при длине волны 367 ± 2 нм (характеристический пик) имеют типичный максимум поглощения для ФЗ. На всех спектрах как спиртовых, так и водных растворов субстанции» [62, 64], а также в растворах готовых ЛФ наблюдается наличие имеющего четкие очертания характеристического пика спектра ФЗ при длине волны 367 ± 2 нм, что делает СФМ в УФ-области надежным способом определения концентрации ФЗ в различных средах и смесях с другими ВВ, а также в готовых ЛФ. Таким образом количественное содержание ФС в дальнейшем определяли методом УФ-СФМ [29, 107, 109].

По результатам определения количественные и качественные составы полученных гранул были идентичны запланированным составам, представленным в Таблице 4.1.

4.4.3. Определение pH растворов

Значение pH растворов влияет на БД и растворимость ФС, что можно предсказать по величине pK_a , а также на физиологичность использования в различных участках человеческого тела, так как pH в отдельных частях тела различается. Так нормальная кислотность кожи и слизистых равна pH 4,5-6,5, в подмышечных впадинах, складках тела и суставов, в области мочеполовых наружных органов ближе к кислой границе (pH 5,5). Был выбран $pH=6\pm 0,5$, как средний для возможного использования раствора наружно и местно. [29, 109].

Показатель pH при растворении шипучих гранул сначала несколько ближе к кислотной среде, поскольку при протекании реакции нейтрализации образуется угольная кислота H_2CO_3 . Но по мере удаления газов CO_2 pH опускается ближе к щелочной среде. Для разработанных составов № 1-3 показатель кислотности имеет значение $pH 6,0\pm 0,5$ (Таблица 4.4).

4.5. Изучение стабильности

С целью определения стабильности и сроков годности серии образцов гранул составов № 1 и № 2 были заложены на долгосрочные и ускоренные испытания. С помощью испытаний установлено, что разработанные образцы шипучих гранул ФЗ обладают постоянством основных технологических характеристик, качественного и количественного содержания ФЗ в водном растворе в течение всего срока хранения как при долгосрочных, так и ускоренных испытаниях. Показатели, характеризующие стабильность шипучих ЛФ ФЗ, изучали согласно методикам, рассмотренным в Главе 2. Полученные данные (Приложение Б, Таблица Б.1-Б.4) позволяют установить оптимальный срок хранения для разработанных шипучих ЛФ в сухом, защищенном от света месте при $t=25^{\circ}\text{C}$, в течение 2 лет (срок наблюдения). Упаковка для гранул составов № 1 и 2: герметичные саше (пакетики типа Stickpack) из ламинированной алюминиево-бумажной фольги по 3,8 г (состав № 1) и 3,5 г (состав № 2), соответственно, 10 саше с инструкцией по применению в картонной пачке [29, 107, 109].

Результаты проведенных исследований (Приложение Б, Таблица Б.1-Б.4) свидетельствуют о том, что такие «показатели качества разработанных шипучих ЛФ, как: описание (внешний вид) и однородность и подлинность вне зависимости от условий хранения в процессе эксперимента оставались стабильными для гранул всех составов, всех серий на протяжении всех сроков исследования (в ускоренных и долгосрочных испытаниях). В процессе хранения во внешнем виде гранул в процессе хранения наблюдался переход окраски от светло-желтой к более желтой, особенно в процессе ускоренных испытаний, тем не менее изменение окраски не влияло на количественные и технологические параметры. Признаки, характеризующие нарушения однородности и перекристаллизации не были обнаружены. При хранении свойства гранул ФЗ оставались неизменными.

Другие показатели качества разработанных шипучих гранул изменялись в процессе хранения, оставаясь при этом, однако, в допустимых пределах» [64].

«Исследуемые образцы гранул ФЗ составов № 1-2 представляли собой однородную смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул цвета.

Содержание ФЗ в гранулах оставалось постоянным в пределах каждой серии для всех составов вне зависимости от способа испытания в процессе хранения. При этом колебание содержания ФС от серии к серии в одной дозе гранул составляло от 0,25 до 3,00% (0,01 до 0,12 мг), что не превышает $100,00 \pm 3,00\%$ ($4,00 \pm 0,12$ мг) и соответствует требованиям ГФ XIV.

Для растворов всех серий составов исследуемых гранул вариативность показателя «рН растворов» держалась в пределах $6,0 \pm 0,5$ единиц (носило вероятностный характер) в условиях и того, и другого методов хранения, что соответствует требованиям ГФ XIV» [64].

Вариативность показателя «потеря в массе при высушивании» минимальна и для всех серий всех составов разработанных гранул за всё время как ускоренных, так и долгосрочных испытаний не превысила предел $\pm 0,20\%$ (при рекомендуемых отклонениях $\pm 2,00\%$ в соответствии ГФ XIV). В долгосрочных испытаниях показатель гранул составов № 1 и 2 повышался на 0,08 и 0,13%, соответственно, а в ускоренных испытаниях снижался на 0,16 и 0,12%, соответственно.

Колебания показателя «распадаемость» для исследуемой дозы гранул всех составов при обоих видах испытаний на стабильность при хранении не превышали диапазон ± 15 с за всё время испытаний с начальной точки закладки образцов на хранение. Показатель «распадаемость» за характеризующий период хранения для исследуемых образцов не превысил 5 мин (средние значения показателя «распадаемость» для состава № 1 – 137 с, а для состава № 2 – 119 с), что полностью отвечает требованиям ГФ XIV. «Распадаемость в долгосрочных и ускоренных испытаниях гранул состава №1 сократилась на 13 и 3 с, соответственно, а для состава № 2 – на 9 и 4 с, соответственно.

Подобное снижение распадаемости – следствие активной агломерации (слёживания) гранул, предположительно за счет содержания ПВП-24000. Агломерация гранул приводит к более активному взаимодействию основного и кислотного компонентов в процессе дальнейшего приготовления водного раствора.

Тем не менее при повышенной температуре хранения смеси агрегируют сильнее. При растворении гранул, исследуемых методом ускоренных испытаний, попадают более крупные частицы, слежавшиеся предположительно из-за явления агрегации, что в некоторой степени тормозит скорость растворения гранул, замедляет время прохождения реакции нейтрализации и, следовательно, растягивает распадаемость изучаемых гранул в воде. Поэтому время распадаемости при ускоренных испытаниях снижается меньше, чем при долгосрочных испытаниях» [64].

При исследовании гранул, закладываемых на хранение методом долгосрочных испытаний агрегация протекает под действием гравитации, при этом повышается площадь контакта между кислотным и основным гранулятами, но фактор температуры, как в ускоренных испытаниях, вносящий дополнительный вклад в процесс агрегации при нагревании – отсутствует, поэтому и процессы агрегации частиц гранул друг с другом в сравнении выражены слабее, «склейки» – образования крупных частиц – не происходит. Визуально, гранулы, исследуемые долгосрочным методом более мелкие, чем смеси агломерировавших из-за ПВП частиц при ускоренном хранении, при этом более плотный контакт кислотного и основного компонентов увеличивает скорость протекания реакции нейтрализации и растворения, а, следовательно, сокращает время показателя распадаемости гранулятов [29, 109].

Следует отметить, что установленный срок годности (2 года), основанный на «результатах исследования стабильности в условиях ускоренных (при температуре $40\pm 1^\circ\text{C}$) и долгосрочных испытаниях (при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$) совпадает, и сами результаты исследований практически совпадают в подавляющем большинстве случаев» [64].

4.6. Технологическая схема производства

На основании вышеизложенных результатов проведенных исследований рекомендована технологическая схема производства шипучих таблеток, на основании ТД ФЗ с ПВП-24000

Вышеприведенные исследования «результаты позволяют разработать и показать следующую технологическую схему производства методом отдельного влажного гранулирования шипучих гранул» [62, 64] (на основании составов № 1-2), где ФЗ находится в виде ТД с ПВП-24000 (Рисунок 4.6). Особенность технологии в том, что в процессе распыления спиртового раствора ФЗ и ПВП на частицы безводного натрия карбоната в продуктивном контейнере аппарата для грануляции в псевдооживленном слое одномоментно и одновременно происходят три процесса: образуется ТД, формируются гранулы и происходит сушка гранулята, что делает данный вариант технологии перспективным и экономически выгодным, так как исключает отдельную стадию получения ТД и стандартизацию ТД. Результат – новые, удобные для приема шипучие гранулы ФЗ.

Технологический процесс включает стадии, описанные в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – «Технологическая схема получения шипучих гранул, содержащих твердую дисперсию фуразолидона» [62, 64].

| Стадия | Описание |
|--|--|
| ВР 1 Санитарная подготовка производства | Подготовка помещений и оборудования; персонала и его технической одежды; воздуха, воды очищенной, растворов дезинфектантов. |
| ВР 2 Подготовка исходных компонентов (сырья) | Основные и кислотные компоненты шипучей пары (винную или яблочную кислоту, натрия карбонат) дозируют и просеивают, собирают в отдельные контейнеры; компоненты ТД (ФЗ и ПВП-24000), а также скользящее ВВ – натрия бензоат. После просеивания фракции частиц более 250 мкм и менее 45 мкм отбрасывают, поскольку они не подлежат гранулированию. |

Продолжение таблицы 4.5

| | |
|---|---|
| | <p>Готовят ГЖ: если гранулят кислотный – ГЖ представляет 1-2% раствор ПВП в спирте этиловом 96% при $65\pm 5^{\circ}\text{C}$; если же компоненты – основной гранулят – растворяют рассчитанные количества ФЗ и ПВП-24000 (1:15 по массе) в минимальном объеме этилового спирта 96% (или иного общего растворителя) при температуре, которая не вызывает деструкцию компонентов ТД, $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ [64, 119]</p> |
| <p>ТП 3 Получение массы гранул</p> | <p>ТП 3.1. Раздельное влажное гранулирование основного и кислотного гранулятов. Компоненты шипучей системы, которые подготовили для гранулирования, загружают в контейнер сушилки-гранулятора, проводят поочередно гранулирование соответствующей ГЖ.</p> <p>ТП 3.2. Сушка гранулятов. Полученные грануляты сушат и просеивают (диаметр отверстий сита – 1 мм).</p> <p>ТП 3.3. Смешение основного и кислотного гранулятов. Полученные грануляты смешивают в нужной пропорции.</p> <p>ТП 3.4. Опудривание гранулятов. Опудривающее вещество – скользящая ВВ (натрия бензоат в количестве 2% от опудриваемой массы). Определяется количественное содержание ФЗ в отобранной из полученной смеси пробе. Если результат положительный, опудренный гранулят передают на фасовку.</p> |
| <p>УМО 5 Фасовка и упаковка</p> | <p>Грануляты фасуют в водонепроницаемые упаковки (саше – герметичные пакетики типа Stickpack). На упаковки наклеивают этикетки.</p> |

Описанная технологическая схема (Рисунок 4.6) оптимальна для получения шипучих гранул, при применении которых, быстро за 2-3 минуты можно получить готовый к употреблению раствор с содержанием 0,004 г ФЗ в 0,1 л воды с комфортным для пациента рН $6,0\pm 0,5$ [109, 107, 169].

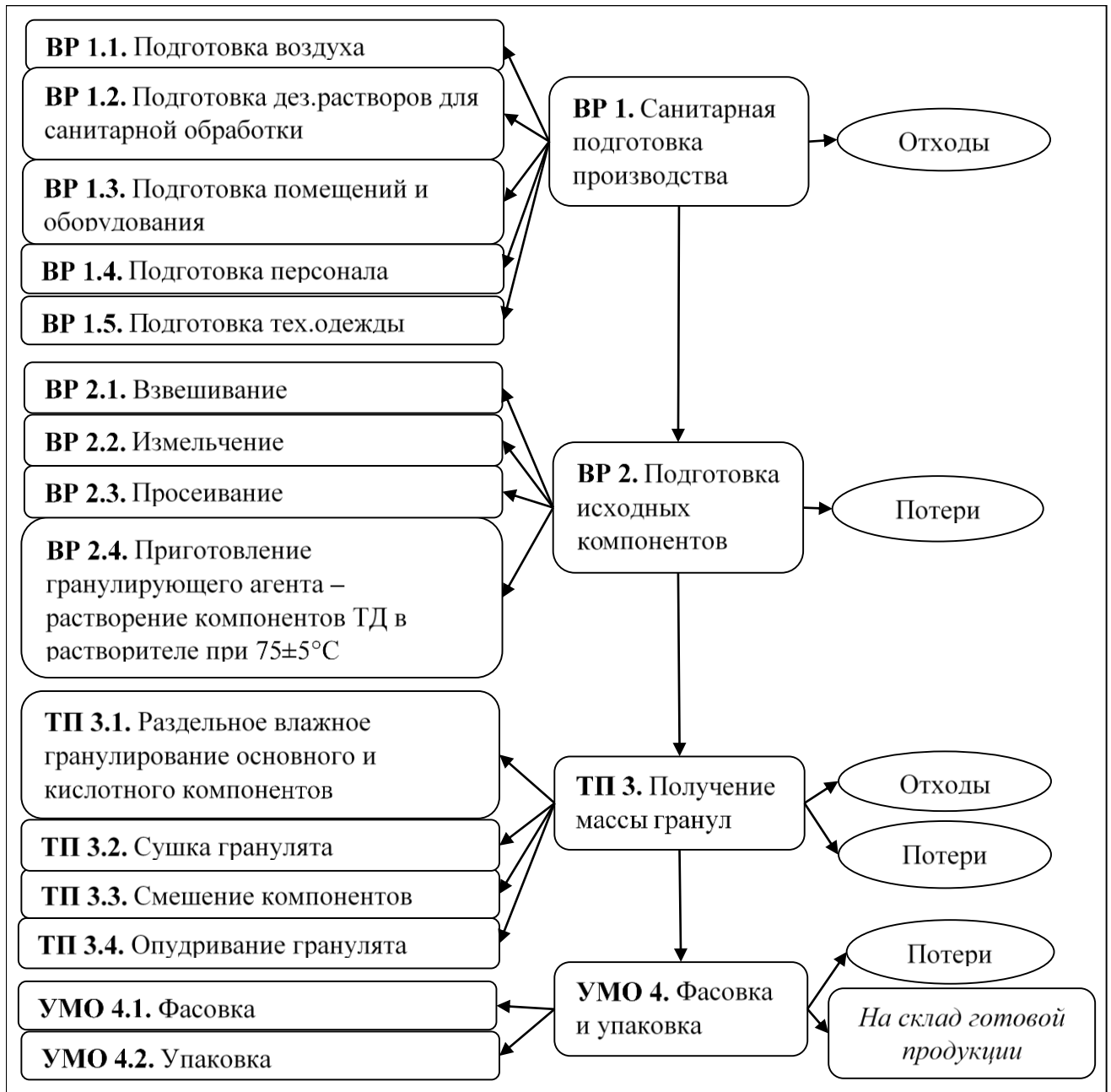


Рисунок 4.6 – Технологическая схема изготовления разработанных шипучих гранул с твердыми дисперсиями Ф3 методом раздельного влажного гранулирования

Выводы к главе 4

1. С помощью метода ТД разработаны два состава, и технология изготовления новой ЛФ ФЗ – шипучих гранул – позволяющих получать водный раствор с концентрацией ФС 0,004% в воде комнатной температуры менее чем за 5 мин. Составы включают ТД ФЗ, газообразующую систему, а также скользящее ВВ. Проведена оценка качества разработанных составов (удовлетворяют всем требованиям ГФ). Определены срок годности (2 года) и условия хранения (в сухом защищенном от света месте при температуре 25°C) составов гранул № 1 и 2.

2. Разработана технологическая схема получения шипучих гранул на основе ТД ФЗ методом отдельного влажного гранулирования. Предложенная схема, благодаря исключению отдельного этапа получения и оценки качества ТД и совмещения основных технологических этапов: стадии получения ТД, смешивания компонентов, грануляции и сушки в одном аппарате, способствует организации непрерывного технологического производства с высокой производительностью и скоростью производства, и низкими материально-финансовыми затратами.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК

На основе полученных составов гранул было решено разработать шипучие таблетки, содержащие ТД ФЗ. Преимущества таблетированных шипучих ЛФ является, помимо преимуществ других шипучих ЛФ, более быстрый и удобный способ применения по сравнению, например, с ЛФ гранулы, (не нужно контролировать высыпание гранул из саше, что для гериатрии и педиатрии является большим преимуществом, вследствие дрожания рук пациентов и неаккуратности), также по причине лояльности покупателей покупательский спрос на рынке на ЛФ шипучие таблетки выше, а, следовательно, и экономические перспективы.

Установлено, что критические параметры рецептуры шипучих ЛФ – гранул и таблеток – аналогичны: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ФС; количество и соотношение газообразующих компонентов. Поэтому в процессе разработки составов ЛФ таблетки использовались наработки рецептуры по ЛФ гранулы. Технологические характеристики гранулятов для получения таблеток приведены в таблице 4.2.

Для получения таблеточной массы основной и кислотный грануляты смешивали в соотношениях – 1,0:1,3 (по массе) для состава № 1, 1,0:1,1 для состава № 2 и 3, соответственно. Данные составы позволяют получить раствор ФЗ для наружного применения с минимальным значением показателя распадаемости и с комфортным для наружного применения значением $pH \approx 6,0 \pm 0,5$ [29, 107, 109].

В качестве скользящего ВВ использован бензоат натрия, в количестве 2% от опудриваемой массы, поскольку его хорошая растворимость в воде позволяет получать прозрачные растворы при растворении разработанных составов (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Составы разработанных шипучих таблеток, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции твердую дисперсию фуразолидона

| Ингредиент | Состав № 1 | | Состав № 2 | | Состав № 3 | |
|---|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | на 1 дозу (таблетку) | | на 1 дозу (таблетку) | | на 1 дозу (таблетку) | |
| | г | % | г | % | г | % |
| Фуразолидон | 0,004 | 0,105 | 0,004 | 0,114 | 0,004 | 0,114 |
| ПВП-24000 (в основном и кислотном грануляте) | 0,061/ 0,006 | 1,605/ 0,158 | 0,061/ 0,005 | 1,743/ 0,143 | 0,061/ 0,005 | 1,735/ 0,139 |
| Карбонат натрия безводный | 1,558 | 41,000 | 1,574 | 44,971 | 1,562 | 44,451 |
| Винная кислота | 2,095 | 55,132 | – | – | – | – |
| Яблочная кислота | – | – | 1,786 | 51,029 | – | – |
| Лимонная кислота | – | – | – | – | 1,812 | 51,561 |
| Бензоат натрия | 0,076 | 2,000 | 0,070 | 2,000 | 0,070 | 2,000 |
| Итого масса: | 3,800 | 100,000 | 3,500 | 100,000 | 3,514 | 100,000 |

Из сравнения Таблиц 5.1 и 4.1 видно, что составы № 1-3 для гранул и таблеток идентичны, что означает, что из получаемых гранулятов могут быть изготовлено две ЛФ – гранулы и таблетки – что упрощает процесс производства и является преимуществом расширяя и делая более гибким ассортимент ЛФ ФЗ. Технологическая разница изготовления состоит в наличии стадии прессования гранулятов при получении шипучих таблеток [107, 109].

5.1. Выбор оптимального давления прессования

В соответствии с рекомендациями ICH Q8 – Pharmaceutical Development выявлена ключевая характеристика и критический параметр технологии изготовления шипучих таблеток. Для них ключевой характеристикой является распадаемость (время растворения). В свою очередь показатель распадаемости таблеток напрямую зависит от величины их давления прессования. Таким образом, давление прессования при изготовлении таблеток становится критическим показателем процесса производства [36, 37, 107, 186]

Подготовлены три состава для изготовления таблеток (Таблица 5.1). В случае состава № 3 получить шипучие таблетки удовлетворяющего качества не

представилось возможным, так как смесь ПВП и лимонной кислоты (вследствие их физико-химических свойств) «обладала повышенной адгезией к пуансонам и матрице (несмотря на наличие в составе 2% скользящего ВВ) и после первого и/или второго циклов таблетирования матрица становилась непригодной» [62, 64] для продолжения процесса таблетирования, даже несмотря на введение дополнительного скользящего материала (бензоата натрия) в пространство пресса для смазывания инструментов аппаратуры непосредственно соприкасающихся с прессуемой массой.

Таблетки состава № 3 (с лимонной кислотой) характеризовались неудовлетворительными показателями истираемости (менее 3%) и механической прочности на раздавливание (менее 50 Н) во всем диапазоне давления прессования. Также было выявлено, что состав № 3 в следствие повышенной слипаемости уступал составам № 1 и № 2 по показателю распадаемости.

Таким образом, состав № 3 характеризовался низкой способностью к прессованию (критический показатель производства) и распадаемостью (ключевой показатель ЛФ) и был исключен из дальнейших исследований [107].

В дальнейшем исследовании изучали возможность получения шипучих таблеток ФЗ составов № 1 и 2, показавших качественно положительные характеристики в отношении течения процесса прессования.

В работе для выявления оптимального режима таблетирования проводились исследование влияния величины давления прессования на:

- 1) распадаемость;
- 2) прочность таблеток на раздавливание;
- 3) истираемость таблеток.

Результаты исследования представлены в Таблица 5.2 и на отображающих взаимосвязи эмпирических данных, приведенных, относительно каждого коррелирующего с давлением прессования параметра, в графический эквивалент: Рисунок 5.1 – 5.2.

Таблица 5.2 – Взаимосвязь распадаемости, прочности на раздавливание и на истираемость разработанных шипучих таблеток от давления прессования

| Давление кН | Распадаемость таблеток, n=5, (с) | Прочность на раздавливание, n=5, (кН) | Прочность на истираемость, n=6, (%) |
|----------------|--|---|---|
| Состав № 1 | | | |
| 7 | 180 | 33,1 | 23,2 |
| 10 | 127 | 49,0 | 20,0 |
| 13 | 145 | 81,7 | 5,3 |
| 16 | 120 | 77,2 | 1,0 |
| 20 | 134 | 105,1 | 1,16 |
| Состав № 2 | | | |
| 7 | 141 | 38,7 | 8,6 |
| 10 | 133 | 59,5 | 2,1 |
| 13 | 131 | 60,4 | 1,01 |
| 16 | 125 | 79,6 | 0,5 |
| 20 | 121 | 89,7 | 1,13 |

Распадаемость разработанных составов соответствует требованиям ГФ XIV в диапазоне давления прессования 5-20 кН (Рисунок 5.1).

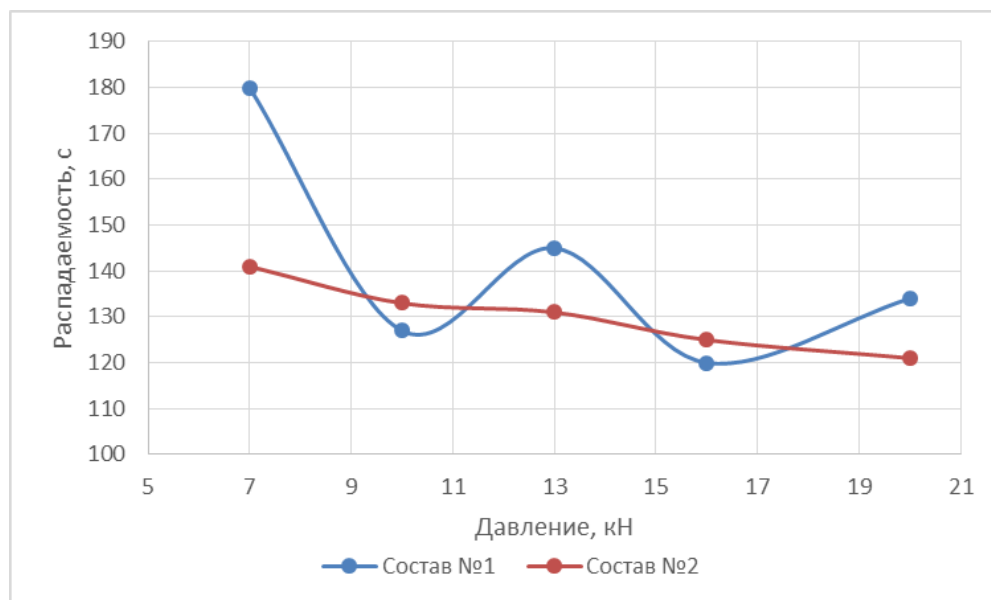


Рисунок 5.1 – Зависимость влияния давления прессования на распадаемость шипучих таблеток фуразолидона

Давление прессования свыше 16 кН позволяет получить таблетки с механической прочностью на раздавливание более 70 Н, удовлетворяющие

требованиям НД. Прочность на раздавливание для составов № 1 и № 2 составляет 77,2 Н и 79,6 Н, соответственно (Рисунок 5.2) [107].

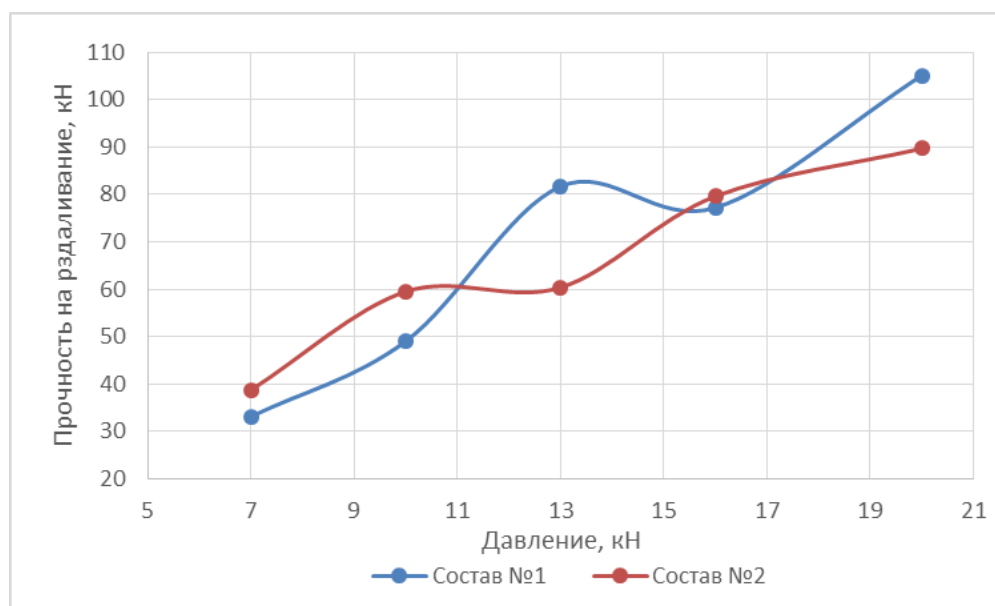


Рисунок 5.2 – Зависимость влияния давления прессования на прочность на раздавливание шипучих таблеток фуразолидона

При проведении испытания на истираемость потеря в массе не превышает 3% при давлении прессования свыше 14 и 10 кН для составов № 1 и 2, соответственно (Рисунок 5.3) [107].

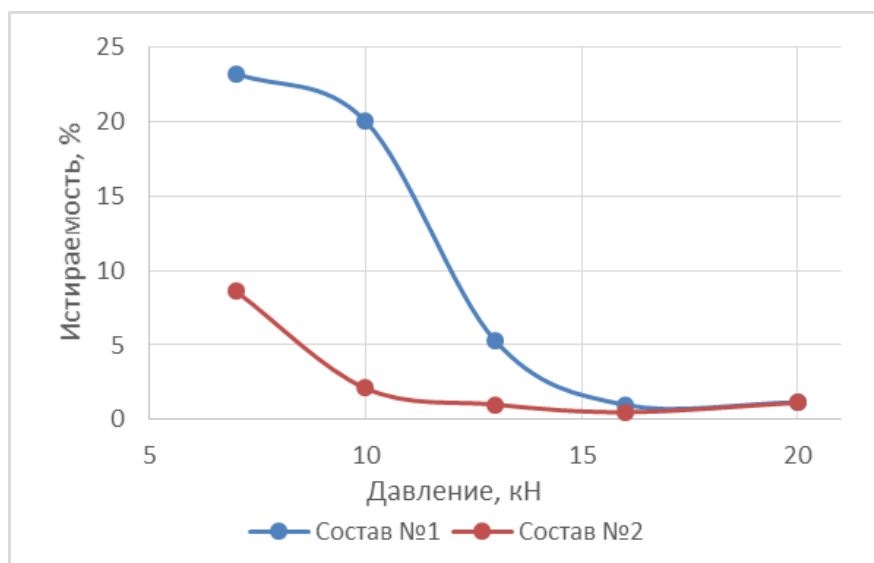


Рисунок 5.3 – Зависимость влияния давления прессования на истираемость шипучих таблеток фуразолидона.

Таким образом установлено, что разработанные составы шипучих таблеток ФЗ при давлении прессования свыше 16 кН удовлетворяют требованиям показателей качества (Таблица 5.2). В следствие этого давление прессования 16 кН было признано оптимальным и избрано для прессования в изготовлении таблеток составов № 1 и 2 [107].

5.2. Оценка качества разработанных шипучих таблеток

Характеристику качество разработанных шипучих таблеток, (изготовленных прессованием гранулятов № 1 и № 2) определяли по показателям: внешний вид, однородность дозирования, прочность на раздавливание, истираемость, потеря в массе при высушивании, распадаемость, подлинность и содержание ФС (ФЗ) и рН растворов [107].

Внешний вид шипучих таблеток ФЗ. Светло-желто-белая мраморность выражена слабо (Рисунок 5.4).



Рисунок 5.4 – Внешний вид шипучих таблеток, содержащих в качестве фармацевтической субстанции твердую дисперсию фуразолидона

Технологические показатели качества. На основании проведенных исследований (см. Глава 2) установлено, что полученные шипучие таблетки ФЗ предложенных составов № 1 и 2 на момент изготовления по основным качественным, количественным и технологическим показателям качества

удовлетворяют требованиям НД (Таблица 5.3). По результатам диссертационной работы ведется разработка НД ФС [107].

Таблица 5.3 – Показатели качества шипучих таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона на момент изготовления

| Показатели | Методы | Состав № 1 | Состав № 2 |
|---|--|---|-------------|
| Описание | Визуальный ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» | Таблетки шипучие белого цвета с вкраплениями от бледно- желтого до ярко-желтого цвета, цилиндрические, плоские, с фаской с обеих сторон, растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, прозрачный раствор без запаха. Допускается мраморность. | |
| Однородность | ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» | Однородные (+) | |
| | | + | + |
| Подлинность | УФ-СФМ ОФС.1.2.1.1.0003.15 «СФМ в УФ и видимой областях» | УФ-спектры водного раствора от 230 до 400 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту ФЗ. | |
| | Качественная реакция ФС.2.1.0203.18 «Фуразолидон» | Качественная реакция с гидроксидом натрия, появляется бурое окрашивание | |
| Количественное определение ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (%) ¹ ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (мг) ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (г/л) | УФ-СФМ ОФС.1.2.1.1.0003.15 «СФМ в УФ и видимой областях» | 100,00±3,00 | 100,00±3,00 |
| | | 4,00±0,12 | 4,00±0,12 |
| | | 0,040±0,001 | 0,040±0,001 |
| Однородность дозирования, n=5, (%) | ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» | 98,5 < 100 < 101,5 | |
| | | + | + |
| Прочность на раздавливание ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=10), (Н) ² | ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» | не менее 50 | |
| | | 77,2±3,0 | 79,6±5,0 |
| Истираемость ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%) | ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток» | не более 3 | |
| | | 1,00±0,23 | 0,50±0,31 |
| Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» | менее 2 | |
| | | 1,5±0,5 | 1,3±0,5 |
| Распадаемость ($t_{cp} \pm \Delta t$, n=5), (с) | ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» | менее 300 | |
| | | 135±15 | 125±15 |
| pH ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5) | Потенциометрия ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» | 6,0±0,5 | 6,0±0,5 |

Продолжение таблицы 5.3

| | | |
|---|---|--|
| Микробиологическая чистота | ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» | Выдерживают требования к 2 классу микробиологической чистоты |
| Герметичность упаковки | Метод индикаторного (красящего) раствора ОФС.1.4.1.0004.18 «Определение герметичности упаковки» | Герметично. Краситель внутри образцов не обнаружен |
| Упаковка | ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка маркировка и транспортирование ЛС» | По 10 таблеток в пластиковый пенал из полипропилена, укупоренный крышкой с влагопоглотителем |
| Маркировка | | Предупредительная надпись: «Таблетку перед употреблением необходимо растворить в ½ стакане (100 мл) воды» |
| Хранение | ОФС.1.1.0010.18 «Хранение ЛС» | В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C |
| Срок годности | ОФС.1.1.0009.18 «Сроки годности ЛС» | 2 года |
| Примечание: ¹ – от массы ФС, содержащейся в растворяемой таблетке ² – нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку | | |

При давлении прессования (16Н) распадаемость шипучих таблеток составов № 1 и № 2 составила 135 ± 15 и 125 ± 15 с соответственно, что удовлетворяет требованиям (до 5 мин в воде комнатной температуры) ГФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15.

Важнейшие характеристики качества таблетированных ЛФ – прочность на раздавливание и истираемость в данных составах находятся в пределах нормы. Оба показателя прочности определяют, насколько полученные таблетки будут сохранять точность дозирования и товарный вид, а значит будут стабильны при транспортировке и хранении.

Потеря в массе при высушивании (остаточная влажность) также во многом определяет прочность таблеток. Оптимальный интервал подбирается в каждом отдельном случае, но рекомендуется содержание влаги до 2% во избежание протекания реакции нейтрализации между основным и кислотным компонентами шипучей системы. Потеря в массе при высушивании у таблеток составов № 1 и № 2 также укладывается в рекомендуемые нормы [107].

5.3. Изучение стабильности разработанных

С целью определения стабильности и сроков годности серии образцов шипучих таблеток составов № 1 и № 2 были заложены на долгосрочные (при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$) и ускоренные испытания (при температуре $40\pm 1^\circ\text{C}$). С помощью испытаний установлено, что разработанные образцы шипучих таблеток ФЗ обладают постоянством основных технологических характеристик, качественного и количественного содержания ФЗ в водном растворе в течение всего срока хранения как при долгосрочных, так и ускоренных испытаниях. «Показатели, характеризующие стабильность шипучих ЛФ ФЗ, изучали согласно методикам» [29, 62, 64], рассмотренным в Главе 2. Полученные данные (Приложение Б, Таблица Б.1-Б.4) позволяют установить оптимальный срок хранения для разработанных шипучих ЛФ в сухом, защищенном от света месте при $t=25^\circ\text{C}$, в течение 2 лет (срок наблюдения). «Упаковка для таблеток составов № 1 и 2: расфасованы по 10 шипучих таблеток в герметичные, полимерные пеналы с влагопоглощающим агентом в крышке» [29, 62, 64, 109, 107].

«Результаты проведенных исследований (Приложение Б, Таблица Б.1-Б.4) свидетельствуют о том, что такие показатели качества разработанных шипучих ЛФ, как: описание (внешний вид) и однородность и подлинность вне зависимости от условий хранения в процессе эксперимента оставались стабильными для всех таблеток, всех составов, всех серий на протяжении всех сроков исследования (в ускоренных и долгосрочных испытаниях). В процессе хранения во внешнем виде таблеток наблюдался переход окраски от светло-желтой к более желтой, особенно в процессе ускоренных испытаний, тем не менее изменение окраски не влияло на количественные и технологические параметры. Признаки нарушения однородности и перекристаллизации не были обнаружены. При хранении свойства таблеток ФЗ оставались неизменными.

Другие показатели качества разработанных шипучих таблеток изменялись в процессе хранения, оставаясь при этом, однако, в допустимых пределах» [64].

«Исследуемые таблетки ФЗ составов № 1-2 однородны, без сколов, белые со светло-желтым вкраплением (мраморностью).

Содержание ФЗ в таблетках вне зависимости от способа испытания в процессе хранения оставалось постоянным в пределах каждой серии для всех составов. При этом колебание содержания ФС (однородность дозирования) от серии к серии таблеток составляло от 0,25% до 3,00% (0,01 до 0,12 мг), что не превышает $100,00 \pm 3,00\%$ ($4,00 \pm 0,12$ мг) и соответствует требованиям ГФ XIV.

Изменчивость показателя рН растворов не превышала $6,0 \pm 0,5$ единиц (носило вероятностный характер) для всех серий всех составов шипучих таблеток, в условиях обоих методов хранения, что соответствует требованиям ГФ XIV» [29, 62, 64].

Потеря в массе при высушивании при долгосрочных испытаниях для таблеток оставалась практически равным начальному значению: «увеличилась для составов № 1 и 2 на 0,02 и 0,01%, соответственно. При ускоренных испытаниях для таблеток потеря в массе при высушивании понизилась для состава № 1 на 0,19%, а для состава № 2 на 0,18%.

Такая тенденция изменчивости остаточной влажности в совокупности с изменением массы таблетки делает возможным предположение, что в течении всего эксперимента в процессе хранения постепенно происходит диффундирование влаги из таблетированного материала. Преимущественно остаточная влажность попадает в состав ЛФ на этапе гранулирования, где ГС – 96% этанола, содержащей компоненты ТД (ФС и ПВП) и 4% воды. Теоретически основным источником воды в составах может являться гигроскопичный ПВП, однако при этом связанная с ПВП влага при нагревании (в эксперименте по определению остаточной влажности) не удаляется из ЛФ, но постепенно в процессе хранения диффундирует из ЛФ. Таким образом, определяемая потеря в массе при высушивании состоит из влаги, выделяемой из прочих ВВ, но не влаги, связанной с ПВП. Следует выделить, однако, что описанные колебания показателя остаточной влажности разработанных таблеток в процессе всего эксперимента как

в условиях ускоренных, так и долгосрочных испытаниях не превышает 2,0%, то есть согласно ГФ XIV является удовлетворительным» [29, 62, 64].

«Механическая прочность таблеток повышается при хранении обоими способами. При долгосрочных и ускоренных испытаниях для состава № 1 механическая прочность повысилась на 63 и 64Н, соответственно, для состава № 2 на 85 и 87Н, соответственно. Процесс агрегации частиц-гранул в таблетированном материале обуславливает демонстрируемую результатами динамику, так, при более длительных сроках хранения при долгосрочных испытаниях процессы агрегации более выражены, что ведет к большему повышению механической прочности, чем при ускоренных испытаниях» [29, 62, 64].

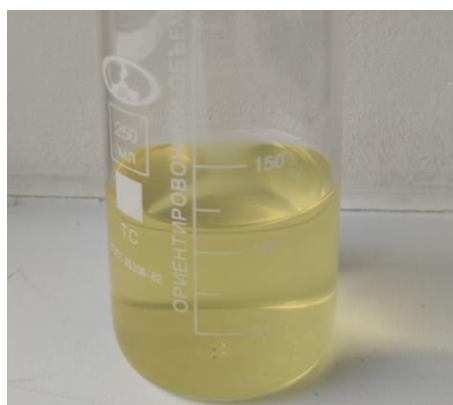
«Прочность таблеток на истираемость также повышается, однако разница между показателями разных составов менее выражена. Так, вне зависимости от способа хранения у таблеток составов № 1 и № 2 увеличилась устойчивость к истираемости на 0,5-1%.

Пик колебания распадаемости для всех таблеток всех составов по истечении сроков хранения не превышает ± 20 с. Однако при долгосрочном хранении у таблеток составов № 1 и № 2 время распадаемости уменьшается на 10 и 11 с, соответственно, а при ускоренном хранении – увеличивается на 17 и 18 с, соответственно» [29, 62, 64]. Различие в тенденциях изменения показателя «распадаемость» для таблеток хранимых методом ускоренного и долгосрочного хранения объясняется явлением агрегации: при температуре процессы агрегации происходят интенсивнее и наблюдается излишне сильное прилипание «спекание» частиц таблетки друг к другу, что в некоторой степени замедляет процесс растворения компонентов, протекание реакции нейтрализации и увеличивает время распадаемости [29, 107].

Следует отметить, что установленный срок годности (2 года), основанный на «результатах исследования стабильности в условиях ускоренных (при температуре $40\pm 1^\circ\text{C}$) и долгосрочных испытаниях (при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$) совпадает, и сами результаты исследований практически совпадают в подавляющем большинстве случаев» [64].

5.4. Сравнительный анализ высвобождения

На Рисунке 5.5 представлен внешний вид получаемых растворов. Растворы ФЗ, получаемые из шипучих ЛФ – шипучих гранул и таблеток – представляют собой желтые прозрачные коллоидные растворы без взвеси частиц видимой человеческим глазом.



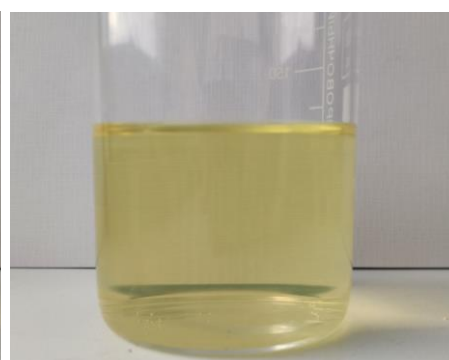
Таблетка состава №1



Таблетка состава №2



Гранулы состава №1



Гранулы состава №2

Рисунок 5.5 – Общий вид растворов, полученных растворением разработанных шипучих таблеток и гранул фуразолидона

Для качественного и количественного обоснования преимуществ, разработанных ЛФ было проведено сравнительное исследование с представленной на рынке ЛФ. В качестве объекта сравнения были выбраны таблетки ФЗ 50 мг 30 штук в упаковке («Авексима», Россия), как единственная ЛФ, присутствующая на рынке, не смотря на разницу в способе употребления «внутреннее» у заводских и «наружное и местное» у разрабатываемых. Кинетику растворения шипучих

таблеток разработанных и заводских таблеток «Авексима», приобретенных на фармацевтическом рынке, проводили в одинаковых условиях: 0,2 л ВО при 25°C. Подтверждает крайне малую растворимость ФЗ (описанную в справочной литературе) медленное растворение ФЗ из заводских таблеток: спустя 60 мин концентрация не превышет $2,87 \times 10^{-2}$ г/л. «При этом разработанные шипучие составы в тех же условиях высвобождали ФЗ с большой скоростью и полностью, обеспечивая менее, чем через 5 мин, получение прозрачного раствора, готового к употреблению, с терапевтической концентрацией $4,00 \times 10^{-2}$ г/л» [107] (Рисунок 5.6).

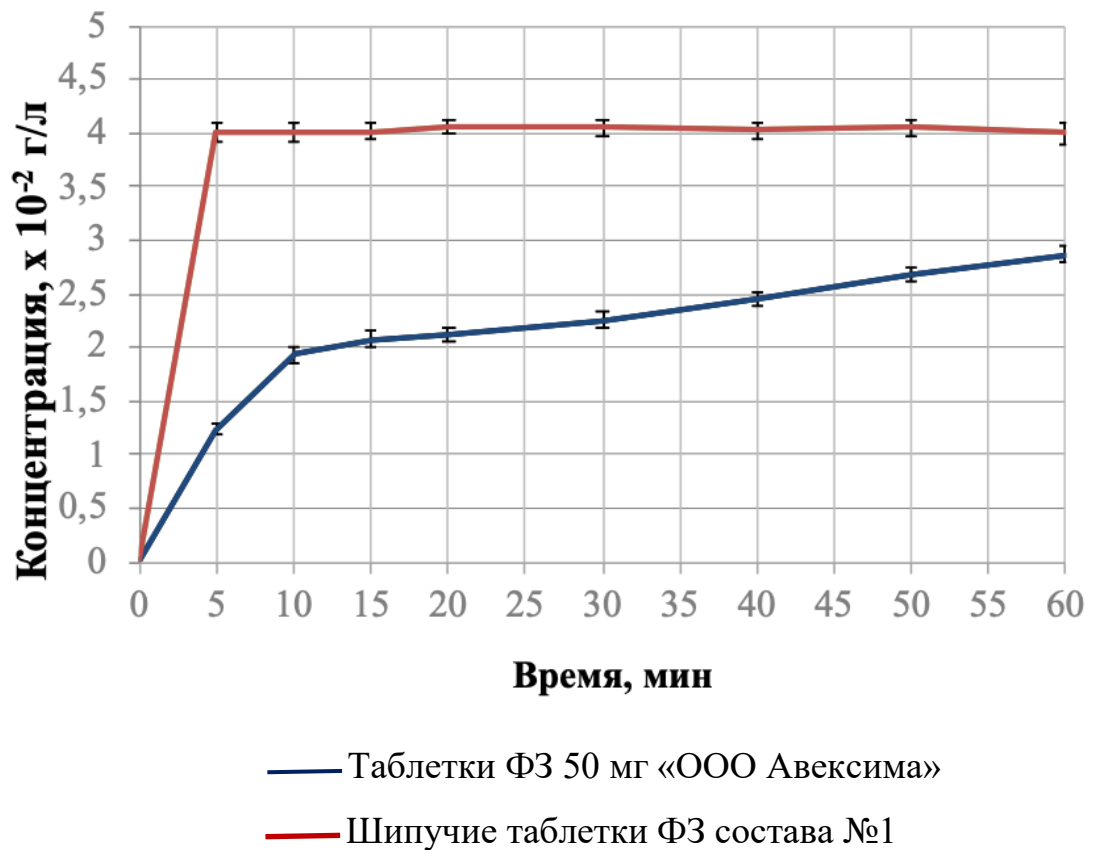


Рисунок 5.6 – Высвобождение ФЗ из разработанных шипучих таблеток и таблеток промышленного производства

5.5. Технологическая схема производства

Рекомендована технологическая схема производства новых, удобных для приема шипучих таблеток (составы № 1-2), на основании ТД ФЗ с ПВП-24000 (Таблица 5.4, Рисунок 5.7).

Таблица 5.4 – Технологическая схема получения шипучих таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона

| Стадия | Описание |
|--|--|
| ВР 1 Санитарная подготовка производства | Подготавливают воздух, дезинфицирующие растворы для санитарной обработки, помещения и оборудование, персонал, техническую одежду. |
| ВР 2 Подготовка исходных компонентов (сырья) | Просеивают винную или яблочную кислоту, компоненты ТД (ФЗ и ПВП), порошки натрия карбоната, другие ВВ, после чего собирают фракции частиц 45-250 мк. Готовят ГЖ: «если гранулят кислотный – 1-2% раствора ПВП в спирте этиловом 95% при 75±5°С; если гранулят основной – растворяют рассчитанные количества ФЗ и ПВП-24000 (1:15 по массе) в минимальном объеме спирта этилового 95% при специальной температуре (75±5°С), которая не вызывает деструкцию компонентов ТД» [62, 64]. |
| ТП 3 Получение массы для таблетирования | Необходима «раздельная загрузка в контейнер сушилки-гранулятора подготовленные кислотный и основной компоненты шипучей системы. Далее поочередно гранулировать их соответствующей ГЖ. Полученные грануляты необходимо высушить, просеять (сита – 1 мм) и смешать в необходимой пропорции. Далее опудрить скользящим ВВ (натрия бензоат – 2% от опудриваемой массы). Количественное содержание ФЗ определяется в получившейся смеси. При удовлетворительном результате пробы опудренный гранулят передается на таблетирование» [62, 64]. |
| ТП 4 Таблетирование и отбраковка | «Таблетирование смеси основного и кислотного гранулятов на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 25 мм. при соответствующем давлении. Полученные таблетки необходимо обеспылить, отсеять от возможного брака (сита – 5 мм). Далее проводится контроль качества полученных таблеток, происходит определение следующих параметров: содержания ФЗ в растворах таблеток; средней массы таблетки; рН полученных растворов; оцениваются тесты на распадаемость, прочность на раздавливание, истираемость, остаточную влажность» [62, 64]. Некондиционные таблетки передают на операцию ПО 6. Если обнаруживается нарушение микробиологической чистоты – возврат невозможен [64, 120]. |
| УМО 5 Фасовка и упаковка | Упаковка таблеток по 10 штук в пропиленовый тубус с влагонепроницаемой защелкивающейся пробкой-колпачком из полиэтилена с влагопоглотителем. Наклеивание этикеток на упаковки. |
| ПО 6 Размол некондиционных таблеток | «На этой стадии происходит механический размол некондиционных таблеток со следующей передачей полученного порошка на ТП 4» [62, 64]. |

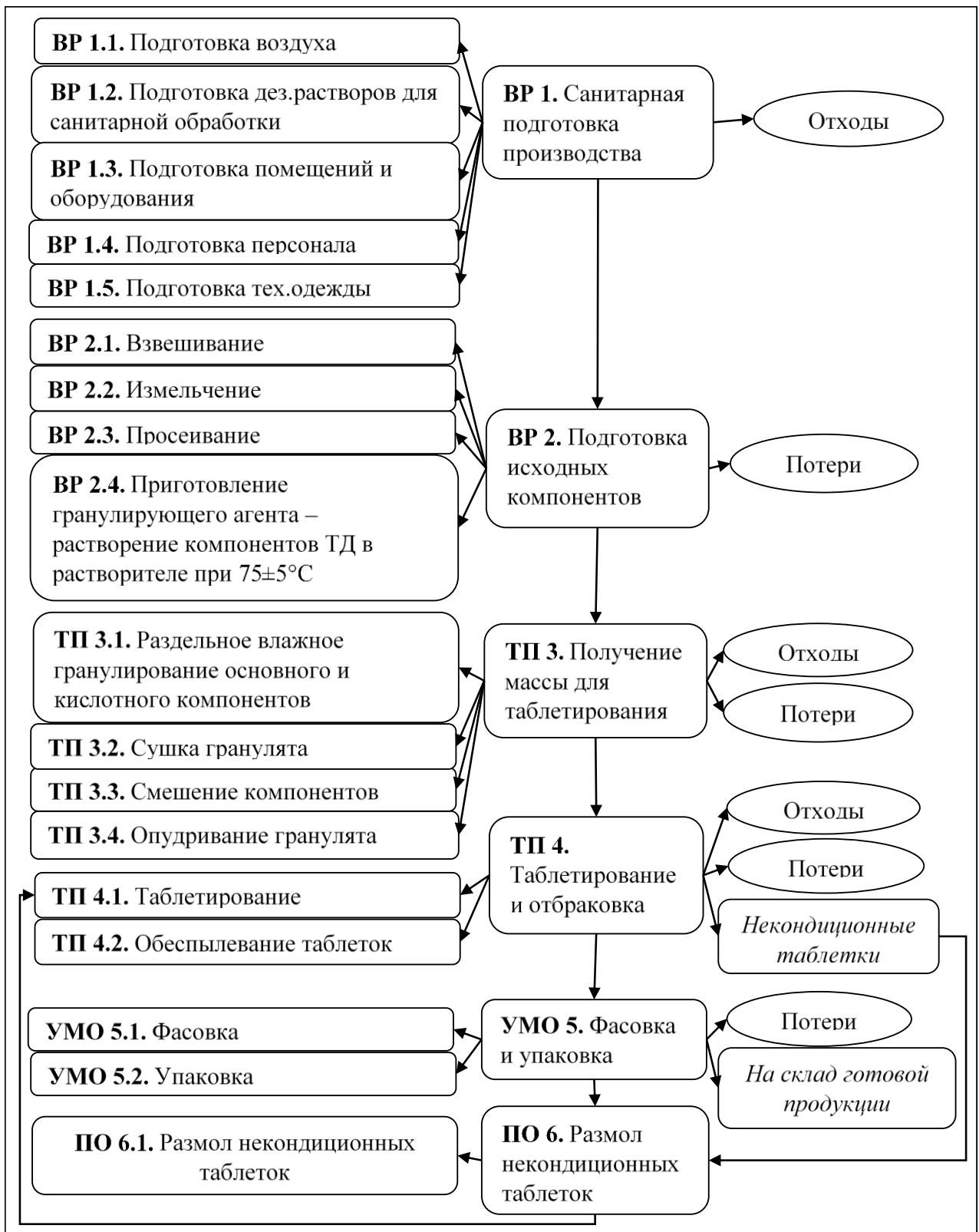


Рисунок 5.7 – Технологическая схема получения шипучих таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона

Описанная технологическая схема (Рисунок 5.7 и Таблица 5.4) оптимальна для получения шипучих таблеток, при применении которых, быстро за 2-3 минуты можно получить готовый к употреблению раствор с содержанием 0,004 г ФЗ в 0,1 л воды с комфортным для пациента рН $6,0 \pm 0,5$. Перспективна и экономически выгодна, в следствие включения преимуществ метода отдельного влажного гранулирования и прямого прессования полученных гранулятов. [107, 109, 170].

5.6. Исследование антимикробной активности

Целью данного исследования является сравнение антимикробной активности субстанции ФЗ и разработанных ЛФ на его основе – шипучих гранул и таблеток, а также их плацебо.

Изучали бактериостатическую активность субстанции ФЗ и ЛФ ФЗ – шипучих гранул (составы № 1 и № 2) и таблеток (составы № 1 и № 2), а также плацебо вышеуказанных составов и бензоата натрия (Таблица 5.5) [44].

Таблица 5.5 – Составы разработанных быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона – гранул и таблеток, а также их плацебо (на одну дозу)

| Наименования ЛФ, номер состава, содержание ФС и ВВ, г | Гранулы состав № 1 | Гранулы состав № 2 | Таблетки состав № 1 | Таблетки состав № 2 | Плацебо состав № 1 | Плацебо состав № 2 |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Фуразолидон, г | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | - | - |
| Винная кислота, г | 2,096 | - | 2,096 | - | 2,096 | - |
| Яблочная кислота, г | - | 1,775 | - | 1,775 | - | 1,775 |
| Карбонат натрия, г | 1,558 | 1,555 | 1,558 | 1,555 | 1,558 | 1,555 |
| ПВП-24000, г | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| Бензоат натрия, г | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 |
| ИТОГО, г | 3,788 | 3,464 | 3,788 | 3,464 | 3,784 | 3,460 |

Бактериостатическую активность в опытах *in vitro* определяли методом кратных серийных разведений препаратов в МПБ в модификации С.А. Вичкановой [116]. Тест-микроорганизмы: патогенные грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* 209-Р (АТСС 6538); грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* АТСС 25922 и *Proteus vulgaris* АТСС 6896 (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Выбор

штаммов обусловлен тем, что основным возбудителем амбулаторных заболеваний являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (86% случаев), при этом наиболее частым патогеном является *E. coli* (90% случаев) в группе пациентов с острыми гнойными заболеваниями – *Staphylococcus* в монокультуре выявляется в 69,5% случаев [44, 63]. Бактерии *Proteus* являются условно-патогенными микроорганизмами человека, выделенными из мочи, ран и других клинических источников, могут вызывать заболевания мочевыводящих путей и почек человека, в частности, острый и хронический простатит, цистит, пиелонефрит, в том числе большинство ксантогранулематозных пиелонефритов [61, 116, 174].

Бактериостатический эффект определяли по минимальному подавляющему рост бактерий разведению изучаемого образца, при котором визуально не наблюдали роста микроорганизмов (Таблица 5,6).

Таблица 5.6 – Результаты определения антимикробной активности препаратов в опытах *in vitro*, мкг/мл (или разведение)

| Объект исследования | Бактериостатическая концентрация, мкг/мл, $C_{ep} \pm \Delta C$, n=3 | | |
|---|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| | <i>Staphylococcus aureus</i> 209 P | <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6896 |
| ФЗ – субстанция | 3,9 част.1,95 | 3,9 част.1,95 | 3,9 |
| Шипучие гранулы ФЗ (состав № 1) | 3,9 част.1,95 | 1,95 | 1,95 |
| Шипучие таблетки ФЗ (состав № 1) | 3,9 част.1,95 | 1,95 | 1,95 |
| Шипучие гранулы ФЗ (состав № 2) | 3,9 | 1,95 | 1,95 |
| Шипучие таблетки ФЗ (состав № 2) | 3,9 | 1,95 | 1,95 |
| Плацебо гранул (состав № 1) | н/а 1:2 | н/а 1:2 | н/а 1:2 |
| Плацебо таблеток (состав № 1) | н/а 1:2 | н/а 1:2 | н/а 1:2 |
| Плацебо гранул (состав № 2) | н/а 1:2 | н/а 1:2 | н/а 1:2 |
| Плацебо таблеток (состав № 2) | н/а 1:2 | н/а 1:2 | н/а 1:2 |
| ВВ – бензоат натрия | 2000 | 2000 | 2000 |
| Примечание: н/а 1:2— препарат не активен в разведении 1:2. част. – препарат активен, мутность раствора меньше мутности раствора сравнения, но всё же заметна человеческому взгляду. | | | |

Установлено, что субстанция ФЗ обладает высокой бактериостатической активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209-Р, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896 – в концентрации 3,90-1,95 мкг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все образцы разработанных шипучих твердых ЛФ – гранул ФЗ (состав № 1 и № 2) и таблеток ФЗ (состав № 1 и № 2) – практически совпадают по антимикробной активности между собой и с активностью субстанции, входящей в их состав, что косвенно подтверждает полное высвобождение субстанции из экспериментальных ЛФ и отсутствие образования нерастворимых комплексов с ВВ, которые могли бы препятствовать высвобождению ФС.

Бактериостатическая концентрация субстанции ФЗ, состава № 1 гранул ФЗ и состава № 1 таблеток ФЗ идентичны в отношении штамма *Staphylococcus aureus* (3,90 – част. 1,95 мкг/мл). Антимикробная активность в отношении вышеуказанного штамма составов № 2 шипучих гранул и таблеток ФЗ несколько ниже и составляет 3,90 мкг/мл. Данное различие, вероятно, связано с наличием в их составе разных кислот: винной (составы № 1 гранул/таблеток) и яблочной (составы № 2 гранул/таблеток). В отношении штаммов *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris* бактериостатическая концентрация всех экспериментально разработанных шипучих ЛФ составила 1,90 мкг/мл, что превышает бактериостатическую концентрацию для субстанции ФЗ в отношении данных штаммов (3,90 – част. 1,95 мкг/мл и 3,90 мкг/мл, соответственно).

В составе шипучих гранул и таблеток ФЗ в качестве водорастворимого скользящего ВВ использовался бензоат натрия. С целью установления его влияния на антимикробную активность разработанных составов были определены его бактериостатические концентрации в отношении используемых штаммов.

При изучении скользящего ВВ установлено, что бензоат натрия обладает слабой бактериостатической активностью в отношении всех изученных штаммов патогенных бактерий в концентрации 2000 мкг/мл, что в 500 раз ниже активности

экспериментальных образцов, содержащих ФЗ, и в виду этого не влияет на их активность.

При изучении плацебо шипучих гранул и таблеток выявлено (см. таблицу 5,6) отсутствие бактериостатической активности уже при разведении 1:2 (первая пробирка) [116].

Полученные данные позволяют рекомендовать разработанные экспериментальные ЛФ в качестве новых ЛП в виде шипучих гранул и таблеток ФЗ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, мочеполовой системы и различных повреждений кожи.

Выводы к главе 5

1. Разработаны два состава шипучих таблеток, включающих ТД ФЗ, газообразующую систему, а также скользящее ВВ, позволяющие получать водный раствор ФЗ с концентрацией ФС 0,004% и рН $6,0 \pm 0,5$ меньше, чем за 5 мин без нагревания и приложения механических усилий. В соответствии с требованиями ГФ XIV проведена оценка качества разработанных шипучих таблеток, содержащих ТД ФЗ. Выявлено, что технологические характеристики полученных составов (описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, рН раствора, количественное и качественное определение ФС) находятся в пределах нормативных значений и удовлетворяют всем требованиям качества. Определен срок годности шипучих таблеток ФЗ – 2 года в сухом защищенном от света месте при температуре не более 25°C.

2. Разработана технологическая схема получения шипучих таблеток на основе ТД ФЗ, что способствует организации непрерывного технологического производства с высокой производительностью и скоростью производства, и низкими материально-финансовыми затратами.

3. Проведена сравнительная оценка антимикробной активности субстанции и шипучих ЛФ ФЗ (гранул и таблеток) методом серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении тест-штаммов: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*. Экспериментальные данные свидетельствуют об эквивалентной или более высокой антимикробной активности шипучих ЛФ, содержащих ТД ФЗ, по сравнению с субстанцией ФЗ. Установлено, что скользящее ВВ натрия бензоат не влияет на антимикробную активность. Результаты свидетельствуют об отсутствии образования нерастворимых химических комплексов со ВВ гранул и таблеток, препятствующих высвобождению субстанции ФЗ.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведён скрининг производных НФ для дальнейшего включения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ. В качестве АФС выбран ФЗ – имеет ЛФ таблетки и/или гранулы; обладает малой растворимостью в воде – 1:25000; на российском фармрынке отсутствуют его быстрорастворимые ЛФ.

2. Предложен оптимальный полимерный носитель для создания ТД ФЗ – ПВП-24000±2000, обеспечивающий максимальное увеличение его растворимости и скорости растворения в воде.

3. Научно обоснована и экспериментально разработана оптимальная в биофармацевтическом отношении технология получения ТД ФЗ, используемых далее для создания его шипучих ЛФ. Признано перспективным получение ТД удалением этилового спирта 95% под вакуумом при температуре 75±2°C. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения ФЗ соотношение компонентов (ФЗ:ПВП-24000) – для ТД – 1:6; для введения в состав гранул и таблеток – 1:15 (по массе).

4. Выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения ФЗ из полученных ТД. Комплексом физико-химических методов анализа доказаны: потеря кристаллической структуры ФЗ в ТД; повышение аморфности и получение твёрдых растворов ФЗ в матрице полимера и высвобождение части ФЗ в виде коллоидного раствора при растворении в воде ТД с ПВП.

5. Разработаны состав и технологические схемы быстрорастворимых (шипучих) ЛФ – гранул и таблеток, получаемых с применением ТД ФЗ в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Предложены 4 состава, содержащие: ТД (ФЗ:ПВП-24000); компоненты шипучей пары (натрия карбонат, винную, яблочную и лимонную кислоты) скользящее ВВ – натрия бензоат. Основной компонент гранулируют раствором ФЗ и ПВП (1:15 по массе) в спирте этиловом 95% при температуре при

75±2 °С. Кислотный – 3% раствором ПВП-24000 в спирте этиловом 95%. Грануляты опудривают; совместно или отдельно в соотношении, необходимом для получения рН=6,0±0,5 при растворении ЛФ в воде. Таблетируют или фасуют в герметичные упаковки.

6. Доказано наличие антимикробной активности разработанных шипучих таблеток и гранул с ТД ФЗ. Проведена стандартизация, исследована их стабильность в процессе хранения. Рекомендуемый срок хранения для разработанных ЛФ в естественных условиях составляет 2 года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанная технология получения таблеток и гранул, содержащих ТД ФЗ, позволяет получить твердые ЛФ с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, предложенная технология не исключает иных ВВ, например, носителей ТД, при условии сохранения основных показателей качества получаемых ЛФ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейшей разработки темы – модификация предложенной рецептуры с применением альтернативного комплекса ВВ и технологических приёмов, направленных на возможное включение наряду с основным ФЗ других средств, назначаемых в ряде патологий совместно с ФЗ. Дальнейшие биофармацевтические исследования могут быть направлены на введение ТД ФЗ в другой тип ЛФ (мази, свечи и т.д.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БД** – биологическая доступность;
- БКС** – биофармацевтическая классификационная система;
- ВВ** – вспомогательные вещества;
- ВМВ** – высокомолекулярные вещества
- ВМС** – высокомолекулярное соединение;
- ВО** – вода очищенная;
- ГЖ** – гранулирующая жидкость;
- ГПМЦ** – гидроксипропилметилцеллюлоза;
- ГС** – газообразующая система;
- ГФ** – Государственная фармакопея;
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ИК** – инфракрасный;
- ЛВ** – лекарственное вещество;
- ЛП** – лекарственный препарат;
- ЛФ** – лекарственная форма;
- МПБ** – мясо-пептонный бульон;
- МЦ** – метилцеллюлоза;
- НД** – нормативная документация;
- НФ** – нитрофураны;
- ОФС** – общая фармакопейная статья;
- ПАВ** – поверхностно-активное вещество;
- ПВП** – поливинилпирролидон;
- ПЭГ** – полиэтиленгликоль;
- РНК** – рибонуклеиновая кислота;
- СФМ** – спектрофотометрия
- ТД** – твёрдая дисперсия;
- УФ** – ультрафиолетовый;

ФЗ – фуразолидон;

ФС – фармацевтическая субстанция;

ЦНС – центральная нервная система;

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;

Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы;

PEG – Polyethylene glycol;

PVP – Polyvinylpyrrolidone.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева, Е.В. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева, Р.Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 4. – С. 51-56.
2. Алексеев К.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм (мазей и гелей) и биопрепаратов: специальность 15.00.01. «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация на соискание ученой степени доктора фармакологических наук ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова». – Москва, 1993. – 59 с.
3. Алексеева, И.В. Разработка обезболивающего геля «Анилогель» для применения при диагностических и лечебных манипуляциях в урологии / И.В. Алексеева, В.И. Панцуркин, Т.Ф. Одегова / Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – №12. – С. 40-43.
4. Анализ поливинилпирролидона в лекарственных формах / Л.Л. Николаева, И.Д. Гулякин, Н.А. Оборотова, Н.Д. Бунятян // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4. – № 2 (15). – С. 88-94.
5. Анурова, М.Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация / М.Н. Анурова, Н.Б. Демина // Фармация. – 2014. – № 8. – С. 44-47.
6. Аспекты применения индометацина в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), Т.М. Кошелева, А.В. Беляцкая [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73. – № 2. – С. 130-134.
7. Базаркина, О.В. Разработка новой лекарственной формы с ранозаживляющей и противовоспалительной активностью / О.В. Базаркина, О.А. Семкина, Е.И. Грибкова // Российский научный мир. – 2013. – Т. 2. – № 2. – С. 5-16.

8. Балакина, М.В. Быстрорастворимые гранулы – рациональная и современная лекарственная форма / М.В. Балакина, В.Ф. Охотникова, О.А. Семкина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. – № 11. – С. 22-26.
9. Бархатова, Н.А. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей / Н.А. Бархатова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 3. – С. 385-391.
10. Бахрушина, Е.О. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей на основе производных акриловой кислоты: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Бахрушина Елена Олеговна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2017. – 216 с.
11. Беляцкая, А. В. Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток / А. В. Беляцкая // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 38-39.
12. Бикарбонат натрия с модифицированной поверхностью (Effer-Soda): сайт witec.ru: некоммерч. интернет-версия. – URL: <https://witec.ru/pharmaceutical/excipients-production-tablets/sodium-bicarbonate-modified-surface/> (дата обращения: 06.07.2021)
13. Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк [и др.] — Текст: непосредственный // Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации; под редакцией Н.Д. Бунатян. – Москва: Издательство «Перо», 2014. – С. 62-66.
14. Биофармация: учебник для студентов фармакологических вузов и факультетов / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец [и др.]; под редакцией А.И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2003. – 240 с. – ISBN 966-615-191-X, ISBN 966-8032-92-6. – Текст : непосредственный.
15. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран / Л.А. Блатун // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 51-59.

16. Бойченко, Н.Б. Мягкие лекарственные формы. Технология приготовления и особенности прописи рецептов: метод. указания / Н.Б. Бойченко, В.А. Колесников. – Красноярск: «Красноярский государственный аграрный университет», 2016. – 29 с. – Текст : непосредственный.

17. Бужар, Мука. Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей / Бужар Мука (Bujar Mуса), А. Зирко, М. Дёмин // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2017. – № 2. – С. 30-33.

18. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – № 7. – С. 37-40.

19. Видаль (Vidal): справочник лекарственных средств: некоммерч. интернет-версия. URL: <https://www.vidal.ru> (дата обращения: 03.02.2020)

20. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов / П.О. Бочков, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 1. – С. 3-11.

21. Влияние полимера на динамику растворения антипротозойных лекарственных средств / С.Р. Нарышкин, А.О. Елагина, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] — Текст: непосредственный // Science XXI century-2020: Proceedings of articles the V International scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Russia, Moscow. – Москва: Skleněný Můstek, 2020. – ISBN 978-80-7534-231-7. – С. 8-13.

22. Влияние получения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на оптические свойства растворов нифедипина / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беяцкая [и др.] // II Международная научная конференция «Science: discoveries and progress»: сборник материалов. Карловы Вары – Москва, 2017. – С. 473-475.

23. Воробьева, В.М. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит дента» / В.М. Воробьева, Е.В. Алхимова // Фармацевтические науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1307-1311.

24. Ганичева, Л.М. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов / Л.М. Ганичева, Г.П. Вдовина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
25. Головкин, Ю.С. Современные методы поиска новых лекарственных средств / Ю.С. Головкин, О.А. Ивашкевич, А.С. Головкин // Вестник Белорусского государственного университета. Серия 2. Химия. Биология. География. – 2012. – № 1. – С. 7-15.
26. Голуб, А.В. Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей / А.В. Голуб // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. – 2010. – № 3. – С. 25-28.
27. Гомберг, М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища / М.А. Гомберг // Акушерство и Гинекология. – 2013. – № 9. – С. 56-60.
28. Горбунова, М.Н. Прикладные аспекты химии N-винилпирролидона и его полимеров / М.Н. Горбунова // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2013. – № 1. – С. 17-21.
29. Государственная фармакопея российской федерации: электронный справочник / XIV-е изд. Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018. – Т. 3. – С. 5004. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1/> (дата обращения: 24.03.2021). Режим доступа: открыт для свободного пользования
30. Государственный реестр лекарственных средств: электронный реестр – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 21.03.2019).
31. Грехнева, Е.В. Получение и анализ микрокапсул фурацилина в водорастворимых полимерах / Е.В. Грехнева, О.Ю. Домашева // Всероссийский журнал научных публикаций. – 2013. – Т. 20. – № 5. – С. 5-6.
32. Грих, В.В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических

наук / Виктория Владимировна Грих ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2018. – 151 с.

33. Губанов, О.Д. Влияние процесса мицеллообразования неионогенных поверхностно-активных веществ на скорость высвобождения натрия диклофенака из мазей / О.Д. Губанов // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2009. – № 4. – С. 1-6.

34. Гуреева, С.Н. / Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм / С.Н. Гуреева // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». – 2014. – Т. 195 – № 24. – С. 173-176.

35. Дашевская, Б.И. Использование полиэтиленоксидов в производстве мазей / Б.И. Дашевская, В.М. Бодня // Фармация. – 1975. – Т. 24. – № 6. – С. 81-85.

36. Демина, Н.Б. / Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы / Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 56-60.

37. Демина, Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – №2. – С. 8-13.

38. Демина, Н.Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н.Б. Демина, С.А. Скатков // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 37-51.

39. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 г.г. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 329-342.

40. Душкин, А.В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 2. – № 1. – С. 448-457.

41. Евдокимова, Ф.М. Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях / Ф.М. Евдокимова // Лечащий Врач. – 2018. – № 3 – С. 84-90.

42. Жилина, И.В. Разработка состава и фармакотехнологические исследования мягких лекарственных форм с экстрактом цветков лабазника вязолистного : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Ирина Валентиновна Жилина ; Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации – Пятигорск, 2016. – 159 с.

43. Закиревский, В.В. Загрязненность мясного сырья нитрофуранами один из индикаторов небезопасности пищевой продукции для потребителей / В.В. Закиревский, С.Н. Лелеко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – Т. 44. – № 3 – С. 96-99.

44. Изучение антимикробной активности твердых быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона в опытах *in vitro* / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2022. – № 1. – С. 70-77.

45. Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / В.А. Быков, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова, Е.В. Великая, О.Г. Чулюков // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39. – №5. – С. 40-45.

46. Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолидона / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова [и др.] — Текст: непосредственный// Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», – Москва: ООО «Видокс», 2019. – С. 61-65.

47. Изучение высвобождения действующего вещества из гелей с твердой дисперсией фуразолидона / И.М. Кашликова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] — Текст: непосредственный // Гармонизация подходов к фармацевтической

разработке: сборник тезисов Международной научно-практической конференции. Российский университет дружбы народов. – Москва: Видокс, 2019. – С. 61-64.

48. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий / О.И. Никулина, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, Ю.Я. Харитонов, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 12. – С. 49-52.

49. Изучение механизма высвобождения нифедипина из твердых дисперсных систем на основе полиэтиленгликоля 1500 / О.Н. Пожарицкая, В.А. Вайнштейн, Л.Ф. Стрелкова [и др.] // Фармация. – 1999. – № 2. – С. 18-20.

50. Изучение механизмов повышения растворимости фуразолидона из твердой дисперсии с поливинилпирролидоном / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл) [и др.] — Текст: непосредственный // Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; под общей редакцией А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2019. С. 136-139.

51. Изучение растворимости кислотной формы диклофенака из твердых дисперсий / И.И. Краснюк (мл.), Л.В. Овсянникова, О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, В.В. Грих, Л.А. Король, Ю.А. Обидченко, А.Н. Воробьев // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – № 11. – С. 23-27.

52. Изучение растворимости рутина из твердых дисперсий / И.В. Ковальский, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, С.В. Луценко, Н.Б. Фельдман // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – № 11. – С. 42-45.

53. Изучение растворимости фуразолидона из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, И.И. Краснюк (мл.), И.М. Кашликова, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, А.Н. Воробьев, А.Н. Кузьменко, С. Г. Г. Искандерова, Д.Р. Канниева // Вестник Московского университета. Серия 2. «Химия». – 2020. – Т. 61. – № 1. – С. 52-56.

54. Изучение твёрдых дисперсий фуразолидона рентгено-фазовым методом / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Естественные

науки и медицина: теория и практика: сборник статей по материалам XXXI-XXXII международной научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК, 2021. – Т. 19. – № 2-3. – С. 38-44.

55. Ипатова, О.М. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева // Биомедицинская химия. – 2010. – № 1. – С. 101-119.

56. Исаева, Н.В. Таблетки. Нормативные требования государственной фармакопеи XIII издания / Н.В. Исаева, А.И. Тулайкин, Е.В. Шешегова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 178-183.

57. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ - высокомолекулярных соединений / Ю.В. Шикова, А.Р. Кадыров, О.Е. Зайцева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 222-226.

58. Использование готовых лекарственных препаратов при экстемпоральном изготовлении мягких лекарственных форм / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, Л.А. Король, О.В. Растопчина // Фармация. – 2017. – № 4. – С. 28-32.

59. Использование метода твердых дисперсий для повышения растворимости производного 5-нитрофурана / А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, И.И. Краснюк, И.М. Кашликова, О.И. Степанова // 21 century: fundamental science and technology XX: Proceedings of the Conference. North Charleston, 2019. – Т. 2. – С. 67-70.

60. Использование циклодекстринов для улучшения биофармацевтических свойств диазолина / Н.С. Гурин, Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, И.И. Монастырева // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32. – № 6. – С. 46-48.

61. Карпеева, Ю.С. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 116-125.

62. Кашликова, И.М. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм производных нитрофурана: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Кашликова Ирина Михайловна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2020. – 176 с.

63. Каштанова, Е.В. Синтез и антибактериальная активность некоторых комплексов, содержащих производные нитрофурана / Е.В. Каштанова, А.А. Краснов, И.В. Самохвалова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 93-93.

64. Кошелева, Т.И. Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии индометацина: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Татьяна Михайловна Кошелева ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2021. – 161 с.

65. Краснюк, И.И. (мл.) Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков / И.И. Краснюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – №4. – С. 48-50.

66. Мальцев, В.И. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одно из видов клинических испытаний / В.И. Мальцев, А.П. Викторов, В.Н. Коваленко // Аптека. – 2001. – № 10. – С. 281-284.

67. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский; – Москва : Новая волна, 2016. – 1216 с.; ISBN: 978-5-7864-0345-0 – Текст : непосредственный.

68. Нитрофураны в лечении инфекций мочевыводящих путей / Г.М. Бронская, В.П. Вдовиченко, Т.А. Коршак, О.Г. Дыбов, Е.Н. Сак // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 28. – № 2. – С. 28-33.

69. Нитрофураны для наружного применения (обзор) / А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова, А.О. Елагина, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 29-38.

70. Новиков, О.О. Формирование новых подходов к анализу и дальнейшему использованию лекарственных средств группы 5-нитрофурана: специальность 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Олег Олегович Новиков; МЗРФ «Курский государственный медицинский университет. – Курск, 2002. – 354 с.

71. Оболонская, О.С. Исследование механизма образования химической связи, колебательных и электронных свойств 1-лизина и 1-аргинина / О.С. Оболонская, О.В. Головкин, Е.В. Салтанова // Успехи современного естествознания. – 2019. – № 3-2. – С. 162-168.

72. Овсянникова, Л.В. Повышение биодоступности нестероидного противовоспалительного средства методом твердых дисперсий: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.01 «Технология получения лекарств»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Овсянникова Любовь Витальевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2017. – 155 с.

73. Овчинникова, Л.К. Основные механизмы всасывания лекарственных средств. Биодоступность лекарств / Л.К. Овчинникова // Новая аптека. – 2008. – № 5. – С. 4446.

74. Патент № 115663. Российская Федерация, ((МПК А61L 17/12(2006.01)). Биоразлагаемый шовный хирургический материал с покрытием: N 2011143962/15: заявл. 01.11.2011 : опубл. 10.05.2012. / С.В. Шкуренко, Е.В. Монахова, В.Е. Рыкалина [и др.] // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU115663U1_20120510.pdf (дата обращения: 11.01.2021).

75. Патент № 2017106311А, Российская Федерация (МПК А23L 33/16(2016.01) Капсулированные композиции аморфного карбоната кальция –

№2017106311. Заявл.: 2015.07.30; Опубл.: 2018.08.28 / Або Ризик Али, Хершковиц Шарон, Бен Иосеф, Блум Йигал // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2017106311A_20180828.pdf (дата обращения: 21.01.2021).

76. Патент № 2085207, Российская Федерация, (МПК. А61К 36/49(2006.01), А61К 9/02(2006.01), А61К 31/10(2006.01)). Средство для лечения эндометрита у коров: N: 95102208/13 заявл. 15.02.1995: опубл. 27.07.1997. / А. А. Сайко, А. М. Бескровный, И. П. Котляренко, А. Д. Солдатов, Л.А. Ковпак // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002085207&TypeFile=html (дата обращения: 11.01.2021).

77. Патент № 2275179, Российская Федерация, (МПК А61F 13/00(2006.01) А61L 15/22(2006.01) А61L 15/44(2006.01) Повязка для закрытия и лечения ожогов N: 2004122457/15 – Заявл. 22.07.2004; опубл. 27.04.2006. / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, Т.С. Васильева и др. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2275179C2_20060427.pdf (дата обращения: 11.01.2021).

78. Патент № 2354385, Российская Федерация, (МПК А61К 31/7016(2006.01) А61К 31/4196(2006.01) А61К 9/02(2006.01)). Фармкомпозиция для лечения кандидозных вульвовагинитов : № 2007105476/15 – заявл. 14.02.2007; опубл. 10.05.2009./ А. В. Диковский, О. В. Дорожко, Б. А. Рудой; // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2354385C2_20090510.pdf (дата обращения: 14.01.2021).

79. Патент № 2467767, Российская Федерация, (МПК А61К 47/42(2006.01) А61К 47/36(2006.01) А61Р 17/02(2006.01)). Композиция для лечения ран и изделия на ее основе : № 2011118224/15, Заявл. 10.05.2011; опубл. 27.11.2012. / Л.И. Аванесова, В.В. Бояринцев, С.В. Добыш и др.; патентообладатель Э.В. Фрончек. –

// Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: http://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servletDB=RUPAT&DocNumber=0002467767&TypeFile=html (дата обращения: 11.01.2021).

80. Патент № 2483755, Российская Федерация (МПК А61L 15/22(2006.01) А61L 15/28(2006.01) А61L 15/44(2006.01)). Салфетка для лечения ран: № 2012116851/15. Заявл. 26.04.2012; опубл. 10.06.2013. / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, М.И. Валуева и др. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002483755&TypeFile=html (дата обращения: 19.01.2021).

81. Патент № 2552755, российская Федерация (А61К 31/00(2006.01)). Комбинированный препарат для лечения острых желудочно-кишечных болезней телят, протекающих с признаками диареи : №2013130550/15. Заявл. 02.07.2013; опубл. 10.06.2015 / С. Ш. Абдулмагомедов, Р. А. Нуратинов, А. Ю. Алиев, Р. М. Бакриева; // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2552755C2_20150610.pdf (дата обращения: 10.01.2021).

82. Патент № 2626671, Российская Федерация (МПК А61К 31/345(2006.01) А61К 31/315(2006.01) А61К 38/41(2006.01)) Лекарственное средство для лечения поражений мягких тканей организма : №2015132729. Заявл. 05.08.2015; опубл. 31.07.2017. / Н.Б. Мельникова, В.М. Коробко // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2626671C2_20170731.pdf (дата обращения: 15.01.2021).

83. Патент № 2667974, Российская Федерация (МПК А61К 31/513(2006.01) А61К 31/00(2006.01) А61К 38/43(2006.01)). Фармацевтическая комбинированная композиция для местного и наружного применения на основе диоксида : №2016139698. Заявл. 11.10.2016; опубл. 25.09.2018. / Е.В. Межбурд, Л.А. Блатун, М.У. Аринбасаров и др. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов

России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2667974C2_20180925.pdf (дата обращения: 18.01.2021).

84. Патент № 2772430 Российская Федерация, (МПК А61К 31/345 (2006.01), А61К 31/42 (2006.01), А61К 47/58 (2017.01)). Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения: N 2021105988 : заявл. 10.03.2021 : опубл. 19.05.2021 / Елагина А.О., Беляцкая А.В., И.И. Краснюк [и др.] // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2772430C1_20220519.pdf (дата обращения: 11.01.2021).

85. Патент RU2151593, Российская Федерация (МПК А61К 9/06(2006.01) А61К 6/02(2006.01) А61Р 1/02(2006.01)) Способ лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта : №99113966/14. Заявл. 25.06.1999; опубл. 27.06.2000. / Т.Ф. Маринина, Л.А. Логвинова, Л.Н. Савченко и др. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2151593C1_20000627.pdf (дата обращения: 25.01.2021).

86. Патент RU2218167, Российская Федерация (МПК А61К 35/64(2006.01) А61К 31/513(2006.01) А61Р 17/02(2006.01)). Способ получения композиционного средства – мази «СВФ» : №2001124514/15. Заявл. 03.09.2001; опубл. 10.12.2003. / В.Ф. Старцев, Н.И. Старцева, В.В. Старцев; патентообладатель Старцева Н.И. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: http://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002218167&TypeFile=html (дата обращения: 11.01.2021).

87. Патент RU2445075, Российская Федерация (МПК А61К 9/06(2006.01) А61К 31/345(2006.01) А61Р 31/04(2006.01)). Способ комплексного лечения абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области у детей мазью с фурацилином, лидокаином и дибунолом : №2011109047/15. Заявл. 10.02.2011; опубл. 20.03.2012. / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, С.В. Чуйкин и др.; // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL:

https://patents.s3.yandex.net/RU2445075C1_20120320.pdf (дата обращения: 06.04.2022)

88. Патент RU2473335, Российская Федерация (МПК А61К 31/04(2006.01) А61Р 27/02(2006.01)). Способ консервативного лечения дакриостеноза : №2012106449/15. Заявл. 22.02.2012; опублик. 27.01.2013. / Е.Л. Атькова, М.В. Сидорова // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2473335C1_20130127.pdf (дата обращения: 06.04.2022).

89. Патент RU2481834, Российская Федерация (МПК А61К 31/4164(2006.01) А61К 31/137(2006.01) А61К 31/345(2006.01)). Антимикробная композиция для лечения ожогов и ран : №2011136319/15. Заявл. 31.08.2011; опублик. 20.05.2013. / Л.П. Лазурина, А.А. Краснов, А.С. Самофалов и др.; патентообладатель Лазурина Л.П. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2481834C2_20130520.pdf (дата обращения: 06.04.2022).

90. Патент RU2578456. Российская Федерация (МПК А61К 31/345(2006.01) А61К 9/16(2006.01) А61К 9/20(2006.01)). Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина (варианты) : №2014153661/15, . Заявл. 29.12.2014; опублик. 27.03.2016. / И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая и др. // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2578456C1_20160327.pdf (дата обращения: 10.04.2022).

91. Патент RU2618087, Российская Федерация МПК А61К 36/28(2006.01) А61К 36/736(2006.01) А61К 36/76(2006.01). Противоожоговое средство на основе настоя листьев осины обыкновенной, цветков календулы лекарственной, ромашки лекарственной : №2016104810. Заявл. 12.02.2016; опублик.02.05.2017. / Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова, И.А. Семин // Патентный поиск ФИПС : электрон. справочник патентов России. URL: <http://new.fips.ru/registers-doc->

view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002618087&TypeFile=html (дата обращения: 12.04.2022).

92. Перепанова, Т.С. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей / Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 20-29.

93. Перспективы получения лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий фурацилина / И.И. Краснюк (мл), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, Л.А. Король // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т.11. – №2. – С. 72-78.

94. Перспективы применения лекарственных форм нифедипина в медицине и фармации (обзор) / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11. – №1. – С. 15-19.

95. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова / Фармация. – 2016. – № 6. – С. 7-11

96. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова // Фармация. – 2016. – № 6. – С. 7-11.

97. Повышение биодоступности и противовоспалительной эффективности индометацина при встраивании в фосфолипидные наночастицы / А.В. Широнин, О.М. Ипатова, Н.В. Медведева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57. – № 6. – С. 671-676.

98. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий / Р.У. Харбиев, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 8. – С. 45-49.

99. Повышение растворимости фуразолидона методом твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А.О. Елагина., А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова [и др.] // Вестник МГУ. Серия 2. Химия. – 2019. – № 2. – С. 52-56.

100. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская, В.К. Алексеев, О.А. Чернова // Российский химический журнал. – 2010. – Т. LVI. – № 6. – С. 87-93.

101. Попков, В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения / В.А. Попков, Ю.В. Сковпень, В.Ю. Решетняк // Вестник РАМН. – 2001. – № 1. – С. 46-48.

102. Применение различных загустителей - пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жилякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2. – № 4. – С. 95-100.

103. Применение твердых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации / И.И. Краснюк (мл.), Л.В. Овсянникова, А.В. Беляцкая [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 2. – С. 40-44.

104. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ / И.Д. Гулякин, Л.Л. Николаева, Е.В. Санарова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 101-108.

105. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1. – С. 36-38.

106. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина / О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Фармация. – 2015. – Т. 64. – № 3. – С. 36-39.

107. Разработка состава и технологии шипучих таблеток с твердой дисперсией производного нитрофурана / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 75-81.

108. Разработка состава мягкой лекарственной формы с использованием твёрдой дисперсии фуразолидона / А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова, И.И. Краснюк, О.И. Степанова — Текст: непосредственный // Материалы международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета Витебского ГМУ «Современные достижения фармацевтической науки и практики»; под общей редакцией А.Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ, 2019. – С.148-151.

109. Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. –Т. 11. – № 1. – С. 75-81.

110. Раменская, Г.В. Биофармацевтическая классификационная система жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин // Фармация. – 2011. – № 5. – С. 3-11.

111. Раменская, Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин / Г.В. Раменская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 6. – С. 34-39.

112. Регистр лекарственных средств России: РЛС: база данных. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 12.12.2021). Режим доступа: для незарегистрированных пользователей.

113. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, О.И. Кречикова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 96-112.

114. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России / Е.Л. Рябкова, Н.В. Иванчик, М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 161-169.

115. Ретроспектива развития науки о растворении твёрдых дозированных лекарственных форм (обзор) / Д.Ю. Гребёнкин, Я.М. Станишевский, И.Е. Шохин, Е.А. Малашенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 4. – № 17. – С. 142-150.

116. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под ред. А.Н. Миронова; — Москва: Грифф и К, 2012. — 944 с.

117. Сапожкова, М.Б. Разработка комплексных лекарственных препаратов для лечения хронической венозной недостаточности : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Сапожкова Мария Борисовна ; ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» – Москва, 2012. – 197 с.

118. Свистунов, А.А. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты / А.А. Свистунов, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – № 11. – С. 79-80.

119. Северьянова, Л.А. Современные представления о действии аминокислоты L-лизина на нервную и иммунную регуляторные системы / Л.А. Северьянова, М.Е. Долгинцев // Человек и его здоровье. – 2007. – № 2. – С. 63-67.

120. Селезнев, Н.Г. Применение полиэтиленоксидов для повышения биологической доступности и пролонгирования сульфаниламидных препаратов / Н.Г. Селезнев, И.Ф. Тишина, И.П. Павлова — Текст: непосредственный // Синтетические и биологические полимеры в фармации : сборник статей; под редакцией М. Т. Алюшина, И. С. Грицаенко. – Москва : ВНИИ фармации. Всесоюзное конъюнктурно-информативное бюро, 1990. – С. 119-123.

121. Сеткина, С.Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 162-172.

122. Синопальников, А.И. Новая лекарственная форма азитромицина при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 350-356.

123. Синтез и антибактериальная активность некоторых комплексов, содержащих производные нитрофурана / Е.В. Каштанова, А.А. Краснов, И.В. Самохвалова [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 93-97.

124. Сковпень, Ю.В. Исследование твердых дисперсий малорастворимых лекарственных веществ для совершенствования лекарственных форм: специальность 15.00.02. «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук ; ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» – Москва, 2002. – 162 с.

125. Смирнов, А.В. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – № 4. – С. 103-114.

126. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А.И. Тенцова, О.И. Терёшкина, И.П. Рудакова [и др.] // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3-6.

127. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств: учебное пособие для студентов высших фармацевтических учреждений / Е.А. Рубан, Л.Н. Хохлова, Л.А. Бобрицкая, С.В. Спиридонов; под общей редакцией Е.А. Рубан; Харьков: НФаУ. – 2016. – 88 с. ISBN 988-7-6140821-9-1. – Текст : непосредственный.

128. Современные подходы к разработке нормативного документа на гели косметические на основе карбопола / О.В. Гудзь, О.А. Худайкулова, Е. И. Яловенко [и др.] Текст : электронный // Провизор: электронный журнал. – URL: <http://www.provisor.com.ua/archive.php>.

129. Спрингфелтер, М. Мягкие лекарственные формы для наружного применения / М. Спрингфелтер // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – Т. 52. – № 5. – С. 16-21.

130. Степанова, О.И. Разработка быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой

степени кандидата фармацевтических наук / Ольга Ивановна Степанова ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2015. – 189 с.

131. Степанова, Э.Ф. Зависимость терапевтической эффективности суппозиторий с аспирином кардио и курантилом от выбора основы / Э.Ф. Степанова, Т.Н. Глижова // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 9. – С. 6-9.

132. Стоянов, Э.В. Изготовление шипучих таблеток / Э.В. Стоянов, Р. Воллмер // Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль. – 2009. – № 5. – С. 60-63.

133. Сумич, А. И. Особенности кристаллизации сесквикарбоната натрия в карбонатсодержащих системах / А. И. Сумич, С. В. Чумак – Текст: непосредственный // Инженерно-педагогическое образование в XXI веке: материалы VIII Республиканской научно-практической конференции молодых ученых и студентов БНТУ. Часть первая; гл. ред. С. А. Иващенко. – Минск: Белорусский национальный технический университет, 2012. – С. 118-120.

134. Теслев, А.А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 32. – С. 18-21.

135. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская, Е.Ю. Карбушева, К.Г. Турчинская, А.С. Михеева, В.К. Алексеев, Н.А. Уваров // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – С. 43-48.

136. Тригубчак, О.В. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый // Научные ведомости. – 2015. – Т. 219. – № 22. – С. 191-200.

137. Тюренок, И.Н. Разработка состава и исследование новых лекарственных форм на основе ГАМК / И.Н. Тюренок, Э.Ф. Степанова, В.В. Сепп

// Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2006. – № 1. – С. 22-25.

138. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли» / Под редакцией С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой, И.Е. Шохина, О.В. Новожилова, А.П. Мешковского, О.Р. Спицкого; Москва: Изд-во Перо, 2015. – 472 с.

139. Хаджиева, З.Д. Биофармацевтическое изучение мази для лечения атопического дерматита / З.Д. Хаджиева, З.Б. Тигиева // Фармация. – 2010. – № 7. – С. 36-38.

140. Хесс, Т. Изготовление шипучих таблеток / Т. Хесс, А.А. Морозов // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – Т. 5. – С. 13-16.

141. Хоружая, Т.Г. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: учеб. пособие / Т.Г. Хоружая, В.С. Чучалин. – Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006. – 75 с. – Текст: непосредственный.

142. Шевченко, А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм : специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Александр Михайлович Шевченко ; ФГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Москва, 2009. – 305 с.

143. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2003. – №. 1. – С. 68-72.

144. Шевченко, А.М. Особенности производства быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Медицинский бизнес. – 2005. – № 2-3. – С. 50-51.

145. Шевченко, А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: «Химия. Биология. Фармация». – 2006. – № 2. – С. 418-420.

146. Шикова, Ю.В. Биофармацевтическое обоснование составов и разработка технологии производства мягких лекарственных форм : специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Юлия Витальевна Шикова ; ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения и социального развития РФ. – Москва, 2005. – 395 с.

147. Энциклопедия лекарственных средств России: РЛС : сайт – URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 12.02.2021).

148. (3S)-3-Aminoohane-2,6-dione: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML. [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13655620> (дата запроса: 20.03.2021).

149. 2-Nitrofurane: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML. [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11865> (дата запроса: 20.03.2021).

150. Ahire, B.R. Solubility enhancement of poorly water-soluble drug by solid dispersion techniques / B.R. Ahire // Int. J. PharmTech Res. – 2010. – Vol. 2. – №3. – P. 2007-2015.

151. Alam, M. I. Formulation and advantages of furazolidone in liposomal drug delivery systems / M. I. Alam, T. Paget, A.A. Elkordy // Eur J Pharm Sci. – 2016. – Vol. 3. – P.10-12.

152. Alam, M. I. Formulation and advantages of furazolidone in spray dried and liposomal drug delivery systems. Part 2 / M. I. Alam, M. Irfan // University of Sunderland. – 2017. – Vol. 18. – P. 54-56.

153. Alam, M.I. Formulation and advantages of furazolidone in spray dried and liposomal drug delivery systems. Part 1 / M.I. Alam, M. Irfan // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 84. – P. 139-145.
154. Ali Saba, M. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care / M. Ali Saba, G. Yosipovitch // *Acta Derm Venereol.* – 2013. – Vol. 93. – № 3. – P. 261-267.
155. Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications / D.K. Mishra, V. Dhote, A. Bhargava, [et al.] // *Drug. Deliv. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 5. – № 6. – P. 552-565.
156. Ascorbic acid: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NLM [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067> (дата запроса: 20.03.2021).
157. Aslani, A. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets / A. Aslani, H. Jahangiri // *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 315-322.
158. Balasaheb, P. Solid dispersions: An overview on solubility enhancement of poorly water soluble drugs / P. Balasaheb, T. Balaji, B. Avinash // *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* – 2014. – Vol. 5. – № 3. – P. 7-25.
159. Concomitant and controlled release of furazolidone and bismuth (III) incorporated in a cross-linked sodium alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel / KMMN Silva, DÉL de Carvalho, VMM Valente, [et al.] // *Int J Biol Macromol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 17-24.
160. Craig, D.Q. The mechanism of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers / D.Q. Craig // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 231. – № 2. – P. 131-140.
161. D'souza, A.A. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications / A.A. D'souza, R. Shegokar // *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2016. – Vol. 13. – № 9. – P. 1257-1275.
162. Dahiya, S. Studies on formulation development of a poorly water-soluble drug Abstract / S. Dahiya // *Thai. J. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 34. – P. 77-87.

163. Dai, C. Curcumin ameliorates furazolidone-induced DNA damage and apoptosis in human hepatocyte L02 cells by inhibiting ROS production and mitochondrial pathway / C. Dai, D. Li, L. Gong // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – № 8. – P. 1061-1065.
164. Dalton, J.T. Bioavailability of drugs and bioequivalence / J.T. Dalton, C.R. Yates // *Enc. of pharm. tech.* – 2007. – P. 164-167.
165. Dann, O. Bacteriostatically action nitro compounds of thiophens and furans / O. Dann, E.F. Moller // *Chemische Berichte*. – 1947. № 80. – P. 23-36.
166. Das, S.K. Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs / S.K Das // *Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol.* – 2011. – № 1. – P. 37-46.
167. De Mello Costa, A.R. Quercetin-PVP K25 solid dispersions / A.R. De Mello Costa, F.S. Marquiafavel // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2011. – Vol. 104. – № 1. – P. 273-278.
168. Deng, S. P21 Waf1/Cip1 plays a critical role in furazolidone-induced apoptosis in HepG2 cells through influencing the caspase-3 activation and ROS generation / S. Deng, S. Tang, C. Dai // *Food and Chemical Toxicology*. – 2016. – Vol. 88. – P. 456-460.
169. Development of effervescent granules with solid dispersion of furazolidone / A.O. Elagina, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), [et al.] // *Drug development & registration*. – 2022. – Vol. 11. – N. 1. – P. 75-81.
170. Development of nitrofuran derivative: composition and technology of effervescent tablets with solid dispersions / A.O. Elagina, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), [et al.] // *Farmatsiya i Farmakologiya*. – 2022. – Vol. 10. – Issue 1. – P. 55-68.
171. Disodium diphosphate: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NLM [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24451> (дата обращения: 20.03.2021).
172. Diyya, S.M. Formulation and evaluation of metronidazole effervescent granules / S.M. Diyya, N.V. Thomas; – Текст: непосредственный // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – Vol. 9. – № 6. – P. 2525-2529.

173. Drooge, D.V. Chapter 1 Introduction: Production, stability and dissolution of solid dispersions to improve the bioavailability of class II lipophilic drugs. Groningen: «OctoPlus», 2006. – ISBN (printed version): 90-367-2546-1. – P. 6-42.

174. Drzewiecka, D. Significance and Roles of *Proteus* spp. Bacteria in Natural Environments / D. Drzewiecka // *Microb Ecol.* – 2016. – Vol. 72. – № 4. – P. 741-758.

175. Duong, T.V. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers / T. Van Duong, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2016. – Vol. 10. – № 12. – P. 1583-1594.

176. Duong, T.V. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers / T. Van Duong, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2016. – Vol. 13. – № 12. – P. 1681-1694.

177. Effect of Solubility Enhancement Methods, In-Vitro Release and Stability Studies of Indomethacin / P.K. Shende, R.S. Gaud, F. Naik, A. Deshmukhe // *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research.* – 2016. – Vol. 3. – № 7. – P. 56-62.

178. Effervescent Granules Are a Safe, Effective, and Cost-Saving Initial Strategy in Acute Esophageal Food Impaction / J. David, D.W. Backstedt, K.J. O’Keefe, [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2017. – Vol. 85. – P. 5.

179. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration / K. Ipci, T. Öktemer, L. Birdane, [et al.] // *ENT Updates.* – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 46-50.

180. Enhanced dissolution of Ibuprofen using solid dispersion with polyethylene glycol 20000 / M. Newa, K. Hari Bhandari, Xun Lee D. [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1013-1021.

181. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review / A. Chaudhary, U. Nagaich, N. Gulati, V.K. Sharma, R.L. Khosa // *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research.* – 2012. – Vol. 1. – P. 32-67.

182. European Pharmacopoeia. 8 th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2014. – V. 2.: электронная база данных. URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (дата обращения: 21.12.2021).
183. Fast-dissolving intra-oral drug delivery systems / N. Saigal, S. Baboota, A. Ahuja, J. Ali // *Expert Opin. Ther. Patents*. – 2008. – Vol. 18. – № 7. – P. 769-781.
184. Furazolidone-containing triple and quadruple eradication therapy for initial treatment for *Helicobacter pylori* infection: A multicenter randomized controlled trial in China. / Xie Y., Zhang Z., Hong J. [et al.] // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 6. – P. 23-24.
185. Furazolidone: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML. [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5323714> (дата обращения: 20.03.2021).
186. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms / MD: U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Rockville. – 1997. – 241 p.
187. Guido, R.V.C. Diminuição da atividade mutagênica do pró-fármaco NFOH-121 em relação ao nitrofural (nitrofurazona) / R.V.C. Guido // *Rev. ciênc. farm.* – 2001. – Vol. 22. – № 2. – P. 319-333.
188. Henning, T. Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry / T. Henning // *Fine. Spec. Perform. Chem.* – 2002. – № 6. – P. 57-59.
189. Hosono, T. Formation of complex compound with PVP / T. Hosono, S. Tsuchiya, H. Matsumary // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 7. – № 2. – P. 824-826.
190. Huang, Y. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs / Y. Huang, W.G. Dai // *Acta Pharm Sin B*. – 2014. – V. 4. – № 1. – P.18-25.
191. Impact of Method of Preparation of Amorphous Solid Dispersions on Mechanical Properties: Comparison of Coprecipitation and Spray Drying / H.H. Hou, A. Rajesh, K.M. Pandya, [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 108. – № 2. – P. 870-879.

192. Involvement of the activation of Nrf2/HO-1, p38 MAPK signaling pathways and endoplasmic reticulum stress in furazolidone induced cytotoxicity and S phase arrest in human hepatocyte L02 cells: modulation of curcumin / C. Dai, L. Lei, B. Li, [et al.] // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2015. – Vol. 29. – №10. – P.245.
193. Jassim, Z.E. Study the effect of wet granulation and fusion methods on preparation, characterization, and release of lornoxicam sachet effervescent granules / Z.E. Jassim, N.A. Rajab, N.H. Mohammed // *Drug Invention Today*. – 2018. – Vol 10. – № 9. – P. 1612-1616.
194. Jelić, D. Thermal stability of indomethacin increases with the amount of polyvinylpyrrolidone in solid dispersion / D. Jelić, T. Liavitskaya, S. Vyazovkin // *Thermochimica Acta*. – 2019. – Vol. 676. – P. 172-176.
195. Joshi, H.N. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture / H.N. Joshi // *Int. J. Pharm.* – 2004. – Vol. 269. – № 1. – P. 251-258.
196. Kalepu, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects / S. Kalepu, V. Nekkanti // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – Vol. 5. – № 5. – P. 442-453.
197. Khan, G.M. Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and glycol PEG-talc as solid dispersion carriers / G.M. Khan // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1998. – Vol. 24. – № 5. – P. 455-462.
198. Kolev, I.N. The unusual behavior of the Gibbs' reagent versus Nitrofuril / I.N. Kolev // *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. – 2018. – Vol. 5. – № 1. – P. 14-19.
199. Krasnyuk, I.I. (Jr.) Effect of Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 1500 on the Solubility of Indomethacin / I.I. Krasnyuk (Jr.), T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya // *Pharmaceutical chemistry journal*. – 2018. – Vol. 52. – № 3. – P. 241-244.
200. Labarre, D. Vauthier. Christine biomedical and pharmaceutical polymers / D. Labarre, G. Ponchel // *Gilles France*. – 2010. – №2. – P. 176.

201. Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions / J. Siepmann, A. Faham, S.D. Clas, [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 568. – P. 128-142.
202. Malic acid: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/525> (дата обращения: 20.03.2021).
203. Meng, F. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques / F. Meng, U. Gala, H. Chauhan // Chauhan Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2015. – Vol. 41. – № 9. – P. 1401-1415.
204. Monosodium citrate: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML. [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666341> (дата обращения: 20.03.2021).
205. Mooter, G. Van den. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30 / G. Mooter // Int. J. Pharm. – 1998. – Vol. 164. – № 1. – P. 67-80.
206. Muller, R.H. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles vs. drug nanocrystals / R.H. Muller, S. Runge, W. Mehnert // Int. J. pharm. – 2006. – Vol. 317. – P. 82-89.
207. Nagar, C. Dissolution profiling of nimesulide solid dispersions with polyethyleneglycol, talc and their combinations as dispersion carriers / C. Nagar // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 480-484.
208. Novel Approach to Evaluate Amorphous-to-Crystalline Transformation of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Using Time-Domain NMR / K. Okada, D. Hirai, Y. Hayashi, [et al.] // Pharm. Bull. – 2019 – Vol. 67. – № 3. – P. 265-270.
209. Osman, Y.B. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions / Y.B. Osman, T. Liavitskaya, S. Vyazovkin // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 551. – № 1-2. – P. 111-120.

210. Patent CN 102302448. Oil-in-water furazolidone nano emulsion antibacterial medicament and preparation method thereof / B. Song, W. Ouyang, S. Ouyang; original assignee NWAUFU. – App. 25.08.2011; Pub. 04.01.2012.

211. Patent CN 103271887. Furazolidone tablet preparation method / Y. Mei, J. Li, G. Zhu, F. Chun; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 07.0.2013; Pub. 05.11.2014.

212. Patent CN 103536592. Metronidazole-furazolidone vaginal expandable suppository and its preparation method and detection method / Qiu Xueliang, Qiu Mingshi; original assignee Harbin Otto Pharmaceutical Co; QIU MINGSHI. – App. 11.10.2013; Pub. 08.04.2015.

213. Patent CN 104352478. A method of preparing formulation furazolidone / Y. Mei, J. Li, J. Zhang, G. Zhu; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 18.11.2014; Pub. 22.02.2017.

214. Patent CN 104523636. The method of preparing a slow-release tablets and furazolidone / Y. Mei, J. Li; original assignee Kunming Zhenhua Pharmaceutical Factory Co. – App. 25.12.2014; Pub. 18.07.2017.

215. Pharma Tips: Preparation of Effervescent tablets. [электронный ресурс]; URL: <http://www.pharmatips.in/Articles/Pharmaceutics/Tablet/Preparation-Of-Effervescent-Tablets.aspx> (дата обращения: 20.03.2021).

216. Pharmaceutical development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. London, 2009. – P. 28.

217. Pharmaceutical product development: A quality by design approach. / K. Pramod, M.A. Tahir, N.A. Charoo, S.H. Ansari, J. Ali // International Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 129-138.

218. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of Helicobacter pylori infection in the year 2018 / Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S., [et al.] // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2018. Vol. 64. – № 3. – P. 310-321.

219. Poole, K. Efflux-mediated antimicrobial resistance / K. Poole // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2005. – Vol. 56. – № 1. – P. 20-51.

220. Potassium-carbonate: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NML. – [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-carbonate> (дата обращения: 20.03.2021).

221. Sareen, R. Carbopol based gels: characterization and evaluation / R. Sareen, S. Kumar, G.D. Gupta // *Curr. Drug. Deliv.* – 2011. – Vol. 8. – № 4. – P. 407-415.

222. Sarportdar, P.P. Effect of polyethlenglycol-400 on the penetration of drugs through human cadaver skin in vitro / P.P. Sarportdar, J.L. Gashill, R.P. Giannim // *Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 75. – № 1. – P. 26-28.

223. Sekiguchi, K. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man / K. Sekiguchi, N. Obi // *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* – 1961. – V. 9. – № 11. – P. 866-872.

224. Shahiwala, A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy / A. Shahiwala // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2011. – Vol. 8. – № 11. – P. 1521-1529.

225. Shet, N. Formulation and evaluation of aceclofenac sodium effervescent taste masked granules / N. Shet, I. Vaidya, N. Banerjee // *International Journal of Biopharmaceutics.* – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 50-58.

226. Shweta, U. K. Solid dispersion – a Technique for solubility enhancement of weakly water soluble drug – a review / U. K. Shweta, B.V. Bakade // *Journal of Pharm Research.* – 2014. – Vol. 4. – № 6. – P. 2839-2848.

227. Singh, A. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions // A. Singh, G. Van den Mooter // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 100. – P. 27-50.

228. Singh, N. A Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System / N. Singh, M.K. Sarangi // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – Vol. 3. – № 2. – P. 1-8.

229. Solid dispersion: a strategy for solubility enhancement / S. Verma, A. Rawat, M. Kaul, S. Saini // *International Journal Of Pharmacy&Technology.* – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 1062-1099.

230. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs / L.A. Nikghalb, G. Singh, G. Singh, K.F. Kahkeshan // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. – Vol. 2. – № 10. – P. 170-175.

231. Solid state properties and drug release behavior of co-amorphous indomethacin-arginine tablets coated with Kollicoat® Protect / I. Petry, K. Löbmann, H. Grohganz, [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2017. – Vol. 119. – P. 150-160.

232. Sridhar, V. Solubility improvement by Solid Dispersion and Their Characterization: Indomethacin and Phenytoin / V. Sridhar // The University of Toledo. 2013. – Vol. 67. – P. 181-188.

233. Stahl, H. Effervescent Dosage Manufacturing / H. Stahl // Pharmaceutical Technology Europe. – 2003. – V. 15. – № 4. – C. 45-57.

234. Strategies for Low Drug Solubility / Williams. H.D., Trevaskis N.L., Charman S.A., Shanker R.M. [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2013. – Vol. 65. – № 1. – P. 315-499;

235. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone / A.V. Beliatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), A.O. Elagina, [et al.] // Moscow university chemistry bulletin. – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 43-46.

236. Su, Z. Mutations in Helicobacter pylori porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance / Z. Su, H. Xu, C. Zhang, [et al.] // Croat Med J. – 2006. – Vol. 47. – №3. – P. 410-415.

237. Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs / G.A. Fridgeirdottir, R. Harris, P.M. Fischer, C.J. Roberts // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 105. – № 8. – P. 2260-2269.

238. Tartaric acid: Pubchem. National Center for Biotechnology Information: NCBI. National Library of Medicine: NLM [электронный ресурс]; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/875> (дата обращения: 20.03.2021).

239. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines

/ A. Charalabidis, M. Sfouni, C. Bergström, P. Macheras // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 566. – P. 264-281.

240. The Investigation of Flory-Huggins Interaction Parameters for Amorphous Solid Dispersion Across the Entire Temperature and Composition Range / Y. Tian, K. Qian, E. Jacobs, E. Amstad, D.S. Jones, L. Stella, G.P. Andrews // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 19. – № 11 (8). – P. 420.

241. United States Pharmacopeia 40-NF3: электронная база данных. – 4346 p. URL: <https://www.usp.org/> (дата обращения: 21.12.2021). Режим доступа: для незарегистрированных пользователей.

242. Van De Sande-Bruinsma, N. Antimicrobial drug use and resistance in Europe / N. Van De Sande-Bruinsma // *Emerging infectious diseases*. – 2008. – Vol. 14. – № 11. – P. 1722.

243. Varma, K. Excipients used in the Formulation of Tablets / K. Varma // *Research and Reviews: Journal of Chemistry*. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 143-154.

244. Vasconcelos, T. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs / T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa // *Drug Discovery Today*. – 2007. – Vol. 12. – № 23-24 – P. 1068-1075.

245. Vass, M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis / M. Vass, K. Hruska, M. Franek // *Veterinarni Medicina*. – 2008. – Vol. 53. – № 9. – P. 469-500.

246. Verheyen, S. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions / S. Verheyen // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 249. – № 1. – P. 45-58.

247. Vidal: справочник лекарственных средств: некоммерч. интернет-версия. URL: <https://www.vidal.ru> (дата обращения: 23.01.2019).

248. Volles, E. Die Nitrofurantoin-(Furacin®-) polyneuropathie / E. Volles, A. Prill, F. Heckner // *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1971. – Vol. 96. – № 33. – P. 1334-1337.

249. World Health Organization, [et al.] Antimicrobial resistance and primary health care: brief. – World Health Organization, 2018. – №. WHO/HIS/SDS/2018.57.

250. Xiandong, C. Observe on the effect of sodium thiosulfate on the stability of 0.02% nitrofurazone solution / C. Xiandong, H. Wen, X. Liying // Guangdong Pharmaceutical Journal. – 2002. – Vol. 4. – P. 37-45.

251. Younis, M.A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique / M.A. Younis // Universal Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – Vol. 2. – № 3. – P. 15-19.

252. Zhuang, Z. Improvement on Nitrofurazone Solution Prescription / Z. Zhuang // Pharmacy Today. – 2009. – № 6. – P. 16-17.

253. Zhuge, L. Furazolidone treatment for Helicobacter Pylori infection: A systematic review and meta-analysis / L. Zhuge, Y. Wang, S. Wu, [et al.] // Helicobacter. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 3537.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Валидация методики количественного определения ФЗ. Предварительно осуществлена валидация методики количественного определения содержания ФЗ на образцах препарата, в шипучих таблетках ФЗ и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях. Исследовали следующие характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (на двух уровнях: сходимость, промежуточная прецизионность), аналитическая область методики.

Основное условие специфичности методики – способность безусловно определять анализируемое вещество при наличии других компонентов, которые могут присутствовать в образце, например, ВВ.

Для определения специфичности методики на СФМ последовательно снимали спектры водных растворов: субстанции ФЗ, шипучих таблеток ФЗ, ВВ. Специфичность метода УФ-СФМ была доказана по совпадению максимумов и минимумов спектров раствора шипучих таблеток ФЗ и раствора субстанции, а также ввиду отсутствия влияния ВВ на результаты анализа (Рисунок А.1) [29, 107, 109].

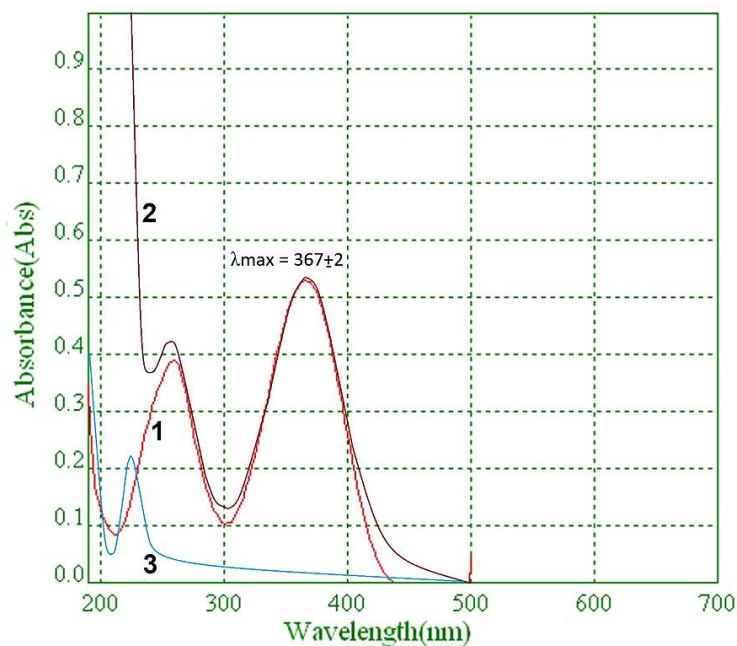


Рисунок А.1 – Ультрафиолетовые спектры поглощения водных растворов субстанции ФЗ (1), шипучих таблеток ФЗ (2) и ВВ (3)

Для изучения валидационного параметра «линейность» готовили 5 образцов стандартных водных растворов ФЗ с концентрациями 0,032 мг/мл; 0,036 мг/мл; 0,040 мг/мл; 0,044 мг/мл и 0,048 мг/мл. Диапазон концентраций растворов включал предполагаемую аналитическую область методики – от 80 до 120% ФЗ. Проводили измерение оптической плотности 5 полученных после разведения образцов стандартных растворов ФЗ с концентрациями: 0,0064 мг/мл; 0,0072 мг/мл; 0,0080 мг/мл; 0,0088 мг/мл и 0,0096 мг/мл. Линейный регрессионный анализ полученных данных методом наименьших квадратов позволил установить, что зависимость оптической плотности ФЗ от его концентрации линейна и описывается уравнением $y = 70,000x - 0,002$ (Рисунок А.2). Коэффициент корреляции (r), равный 0,99809, отвечает необходимому условию $|r| \geq 0,99$ [29, 107, 109].

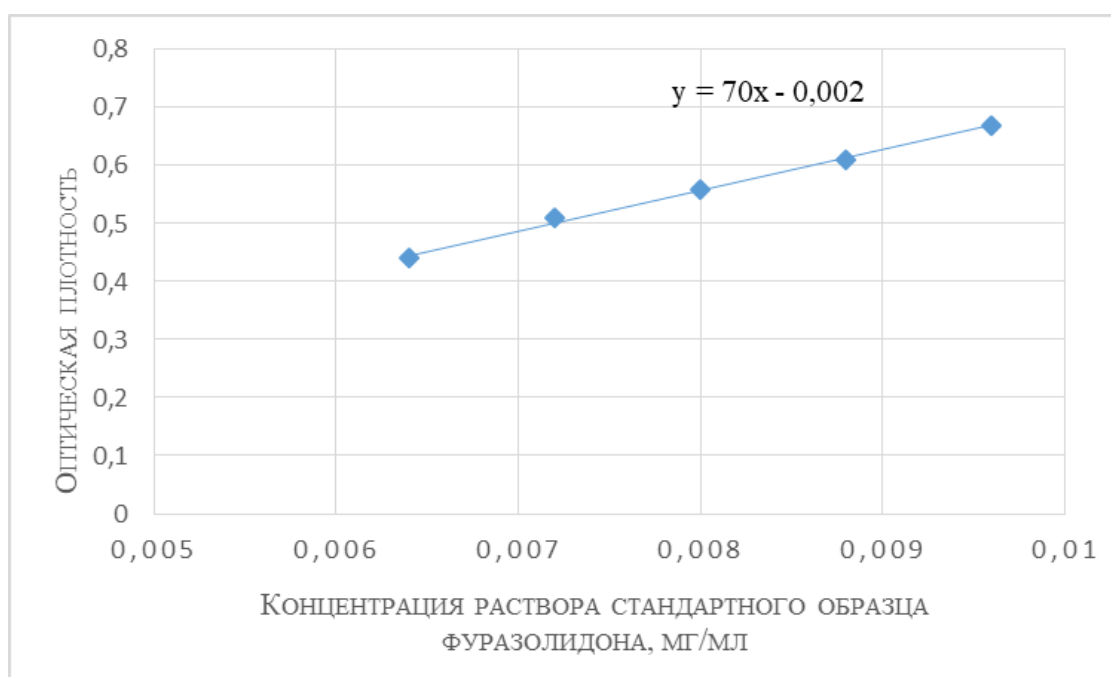


Рисунок А.2 – Регрессионная прямая для количественного определения содержания фуразолидона методом спектрофотометрии

Диапазон экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели, в интервале концентраций от 80 до 120% можно рассматривать как аналитическую область методики.

Правильность методики подтверждали анализом серии модельных смесей, которые готовили из ВВ с добавлением навески, соответствующей 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 и 120% номинального содержания ФЗ в препарате. Результаты анализа оценивали, сравнивая полученные результаты с ожидаемым значением величины – содержанием ФЗ в модельной смеси, мг (Таблица А.1) [29, 107, 109].

Как видно из данных, приведенных в Таблица А.1, относительные погрешности среднего результата ($\bar{\epsilon}$) – менее 2,0%; полученные результаты лежат внутри доверительного интервала среднего результата анализа ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), который составил $99,66 \pm 1,27$, и приближаются к истинному значению. Численное значение коэффициента Стьюдента t (95%, 8), рассчитанное по результатам анализа составило 0,62. Табличное значение коэффициента Стьюдента t (95%, 8) равно 2,31, т.е. t (95%, 8) выч. < t (95%, 8) таб. Следовательно, предлагаемая методика характеризуется удовлетворительной правильностью.

Таблица А.1 – Результаты оценки правильности методики количественного определения фуразолидона

| Внесено ФЗ, мг | Найдено ФЗ, мг | Открываемость, % | Метрологические характеристики, (p = 95%, n = 9) |
|----------------|----------------|------------------|---|
| 3,20 | 3,14 | 98,13 | $\bar{X} = 99,66\%$ $SD = 1,65$ $\Delta\bar{x} = 1,27$ $\Delta x = 3,81$ $\bar{\epsilon} = 1,27\%$ $t_{(95, 8) \text{ выч.}} = 0,62$ $t_{(95,8) \text{ таб.}} = 2,31$ $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 99,66 \pm 1,27$ |
| 3,40 | 3,37 | 99,12 | |
| 3,60 | 3,64 | 101,11 | |
| 3,80 | 3,73 | 98,16 | |
| 4,00 | 4,08 | 102,00 | |
| 4,20 | 4,11 | 97,86 | |
| 4,40 | 4,46 | 101,36 | |
| 4,60 | 4,64 | 100,87 | |
| 4,80 | 4,72 | 98,33 | |

Прецизионность исследовали путем анализа таблеток ФЗ составов № 1 и № 2 в шестикратной повторности как сходимостью и внутрилабораторную (промежуточную) прецизионность. Для оценки внутрилабораторной прецизионности исследования испытуемых образцов проводились другим аналитиком в другие дни с использованием того же оборудования. Полученные результаты (Таблица А.2, А.3) свидетельствуют об удовлетворительной

прецизионности предложенной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках на уровнях: повторяемость и внутрिलाбораторная прецизионность [29, 107, 109].

Таблица А.2 – Результаты определения сходимости аналитической методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

| № п/п | Состав № 1 | | Состав № 2 | |
|-------|----------------|--|----------------|--|
| | Найдено ФЗ, мг | Метрологические характеристики, (n = 6) | Найдено ФЗ, мг | Метрологические характеристики, (n = 6) |
| 1 | 4,06 | $\bar{X} = 4,01$ $S^2 = 0,002937$ $SD = 0,054$ $RSD = 1,35\%$ | 3,93 | $\bar{X} = 3,98$ $S^2 = 0,003840$ $SD = 0,062$ $RSD = 1,56\%$ |
| 2 | 4,02 | | 4,04 | |
| 3 | 3,94 | | 4,00 | |
| 4 | 4,01 | | 3,97 | |
| 5 | 3,95 | | 4,04 | |
| 6 | 4,07 | | 3,95 | |

Таблица А.3 – Результаты исследования промежуточной прецизионности методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

| № п/п | Исследователь 1 | | Исследователь 2 | |
|---|--|---|--|------------------------------|
| | Состав № 1 Найдено ФЗ, мг | Состав № 2 Найдено ФЗ, мг | Состав № 1 Найдено ФЗ, мг | Состав № 2 Найдено ФЗ, мг |
| 1 | 3,95 | 4,04 | 3,99 | 4,03 |
| 2 | 4,03 | 4,02 | 3,93 | 4,02 |
| 3 | 3,96 | 4,06 | 3,95 | 3,94 |
| 4 | 4,06 | 3,98 | 4,01 | 4,01 |
| 5 | 3,97 | 4,01 | 3,98 | 3,97 |
| 6 | 3,95 | 3,97 | 4,04 | 3,95 |
| Метрологические характеристики, (n = 6) | | | | |
| Исследователь 1 | | Исследователь 2 | | |
| Состав № 1 | Состав № 2 | Состав № 1 | Состав № 2 | |
| $\bar{X} = 3,98$ $S^2 = 0,0024$ $SD = 0,049$ $RSD = 1,23\%$ $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,98 \pm 0,05$ $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,00$ $F_{\text{выч.}} = 1,5$ | $\bar{X} = 4,01$ $S^2 = 0,0012$ $SD = 0,035$ $RSD = 0,87\%$ $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 4,01 \pm 0,04$ $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 0,70$ $F_{\text{выч.}} = 1,27$ | $\bar{X} = 3,93$ $S^2 = 0,0016$ $SD = 0,040$ $RSD = 1,01\%$ $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,93 \pm 0,04$ $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,23$ $F_{\text{выч.}} = 1,5$ | $\bar{X} = 3,98$ $S^2 = 0,0015$ $SD = 0,039$ $RSD = 0,98\%$ $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,98 \pm 0,04$ $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,26$ $F_{\text{выч.}} = 1,27$ | |
| $t_{(95\%, 5) \text{ таб.}} = 2,57; F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}} = 10,97$ | | | | |
| Примечание: $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} < t_{(95\%, 5)}$; $F_{\text{выч.}} < F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}}$ - различия между полученными результатами случайны, не отягощены систематической ошибкой | | | | |

Таким образом, с помощью валидационной оценки установлены правильность, прецизионность, специфичность и линейность в аналитической области разработанной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках (Таблица А.4) [29, 109, 206].

Таблица А.4 – Отчет по валидации методики количественного спектрофотометрического определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

| Валидационная характеристика | Принятый критерий | Полученный результат |
|---|---|--|
| <i>Специфичность</i> | ВВ, входящие в состав шипучей таблетки, не должны влиять на положение и величину максимумов в УФ-спектре ФЗ | Результаты соответствуют принятым критериям. Отклонения не отмечены |
| <i>Линейность</i> | Коэффициент корреляции не менее 0,99 | Уравнение линейной зависимости $y = 70,000x - 0,002$ Коэффициент корреляции (r) $= 0,99809$ |
| <i>Аналитическая область</i> | 80-120% от рабочей концентрации | Методика характеризуется приемлемой точностью, правильностью и линейностью в диапазоне 80-120% от рабочей концентрации |
| <i>Правильность</i> | Относительная ошибка среднего результата не более 2,0% в диапазоне концентраций от 80 до 120% от рабочей концентрации ФЗ. Значения, принимаемые за истинные, должны лежать внутри доверительного интервала | Относительная ошибка среднего результата ($\bar{\epsilon}$) = 1,27% Результаты лежат внутри доверительного интервала ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 99,66 \pm 1,27$) |
| <i>Прецизионность (сходимость)</i> | Величина относительного стандартного отклонения не более 2,00% | Относительное стандартное отклонение (RSD) = 1,56% |
| <i>Прецизионность (внутрилабораторная прецизионность)</i> | Величина относительного стандартного отклонения не более 2,00% | Соответствует |

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Показатели качества шипучих гранул фуразолидона составов № 1 и № 2, при определении сроков годности в условиях долгосрочных испытаний (при температуре 25±1°C)

| № состава | № серии | Срок хранения, мес. | Описание | Однородность | Подлинность ¹ | Содержание ФС n=5, (%) ² | Содержание ФС n=5, (мг) | Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | Распадаемость, n=5, (с) | pH n=5, (ед.) |
|-----------|---------|---------------------|---|--------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|---------------|
| 1 | 01 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,31±0,26 | 145±6 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 102,00±1,00 | 4,08±0,04 | 1,32±0,13 | 143±15 | 6,11±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,75±2,00 | 4,03±0,08 | 1,31±0,16 | 140±12 | 6,21±0,20 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 1,33±0,10 | 137±18 | 6,11±0,21 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,00±2,00 | 3,96±0,08 | 1,34±0,18 | 132±13 | 6,03±0,25 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,75±1,75 | 3,95±0,07 | 1,37±0,13 | 131±11 | 6,07±0,15 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 99,25±2,00 | 3,97±0,08 | 1,39±0,11 | 130±15 | 6,11±0,19 |
| | 02 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,32±0,24 | 139±11 | 6,10±0,23 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 102,50±0,50 | 4,10±0,02 | 1,32±0,21 | 137±14 | 6,03±0,31 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 102,25±0,75 | 4,09±0,03 | 1,33±0,18 | 135±16 | 6,19±0,19 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 101,25±1,25 | 4,05±0,05 | 1,34±0,23 | 132±17 | 6,23±0,22 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,25±2,00 | 3,97±0,08 | 1,37±0,18 | 133±15 | 6,13±0,17 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,75±1,75 | 3,95±0,07 | 1,39±0,16 | 131±13 | 6,08±0,24 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 97,75±0,75 | 3,91±0,03 | 1,40±0,21 | 128±13 | 6,16±0,30 |
| | 03 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,31±0,10 | 143±16 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 1,31±0,17 | 136±11 | 5,96±0,34 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,50±2,50 | 4,02±0,10 | 1,32±0,25 | 138±11 | 6,21±0,26 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,75±2,00 | 3,99±0,08 | 1,33±0,23 | 135±16 | 6,07±0,29 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 1,35±0,18 | 132±14 | 6,11±0,33 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,75±1,25 | 3,95±0,05 | 1,36±0,16 | 130±14 | 6,08±0,28 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,50±1,50 | 3,94±0,06 | 1,39±0,21 | 131±18 | 6,13±0,19 |

Продолжение таблицы Б.1

| | | | | | | | | | | |
|---|----|----|---|---|--------|-------------|-----------|-----------|--------|------------|
| 2 | 01 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,11±0,15 | 123±6 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 1,13±0,17 | 120±12 | 6,20±0,24 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 101,50±1,25 | 4,06±0,05 | 1,14±0,13 | 122±14 | 6,15±0,32 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,75±2,75 | 3,99±0,11 | 1,16±0,21 | 121±16 | 6,18±0,27 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,25±2,50 | 3,97±0,09 | 1,19±0,15 | 118±16 | 6,03±0,34 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,50±1,50 | 3,94±0,06 | 1,21±0,18 | 117±10 | 6,08±0,26 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,25±1,00 | 3,93±0,04 | 1,23±0,26 | 115±17 | 6,13±0,21 |
| | 02 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,12±0,10 | 127±16 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,25±1,75 | 4,05±0,07 | 1,13±0,14 | 124±13 | 6,17±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,50±2,25 | 4,02±0,09 | 1,15±0,21 | 123±17 | 6,16±0,17 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,17±0,17 | 121±9 | 6,09±0,33 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,50±2,50 | 3,98±0,10 | 1,18±0,14 | 119±11 | 6,17±0,27 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 99,00±1,75 | 3,96±0,07 | 1,21±0,19 | 118±18 | 6,12±0,24 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,25±1,25 | 3,93±0,05 | 1,23±0,11 | 116±9 | 6,19±0,13 |
| | 03 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,13±0,17 | 125±16 | 6,00± 0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,75±1,25 | 4,07±0,05 | 1,12±0,15 | 123±13 | 6,14±0,21 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 1,14±0,23 | 122±15 | 6,13±0,16 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,75±2,50 | 3,99±0,10 | 1,17±0,18 | 121±11 | 6,11±0,26 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 100,00±2,75 | 4,00±0,11 | 1,18±0,24 | 119±15 | 6,13±0,23 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 1,23±0,14 | 117±17 | 6,07±0,17 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,75±1,75 | 3,95±0,07 | 1,26±0,17 | 116±16 | 6,11±0,24 |

Примечания:

- 1 – реакция подлинности на ФЗ (бурое окрашивание при взаимодействии с 30% раствором натрия гидроксида) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);
 2 – от массы ФС, содержащегося в растворяемой навеске гранул.

Таблица Б.2 – Показатели качества шипучих гранул фуразолидона составов № 1 и № 2, при определении сроков годности в условиях ускоренных испытаний (при температуре $40\pm 1^\circ\text{C}$)

| № состава | № серии | Срок хранения, мес. | Описание | Однородность | Подлинность ¹ | Содержание ФС n=5, (%) ² | Содержание ФС n=5, (мг) | Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | Распадаемость, n=5, (с) | pH n=5, (ед.) |
|-----------|---------|---------------------|---|--------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|---------------|
| 1 | 01 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,00±3,00 | 4,00±0,12 | 1,31±0,15 | 145±6 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,25±1,75 | 4,05±0,07 | 1,22±0,16 | 142±15 | 6,20±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,25±0,25 | 3,89±0,01 | 1,18±0,13 | 139±12 | 6,15±0,31 |
| | 02 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 1,31±0,19 | 142±13 | 6,00±0,30 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 98,75±1,25 | 3,93±0,05 | 1,25±0,21 | 140±14 | 6,11±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,75±0,75 | 3,91±0,03 | 1,11±0,23 | 139±12 | 6,10±0,34 |
| | 03 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,25±2,75 | 4,01±0,11 | 1,32±0,19 | 147±16 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 102,25±0,75 | 4,09±0,03 | 1,22±0,20 | 143±11 | 6,15±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,50±0,25 | 3,90±0,02 | 1,16±0,22 | 146±13 | 6,08±0,21 |
| 2 | 01 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,25±2,75 | 4,01±0,11 | 1,18±0,09 | 127±6 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 99,50±2,50 | 3,98±0,10 | 1,10±0,17 | 130±12 | 6,11±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,50±0,50 | 3,90±0,02 | 1,05±0,23 | 123±12 | 6,12±0,35 |
| | 02 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 100,75±2,00 | 4,03±0,08 | 1,12±0,19 | 133±14 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 98,25±1,25 | 3,93±0,05 | 1,07±0,23 | 127±14 | 6,15±0,19 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,75±0,50 | 3,91±0,02 | 1,03±0,14 | 129±11 | 6,13±0,32 |
| | 03 | 0 | Смесь округлых белых и светло-жёлтых гранул | + | Соотв. | 102,00±1,00 | 4,08±0,04 | 1,16±0,19 | 130±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 99,50±2,00 | 3,98±0,08 | 1,09±0,24 | 132±13 | 6,17±0,23 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 97,75±0,75 | 3,91±0,03 | 1,03±0,18 | 126±12 | 6,08±0,31 |

Примечания:

1 – реакция подлинности на ФЗ (бурое окрашивание при взаимодействии с 30% раствором натрия гидроксида) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от массы ФС, содержащегося в растворяемой навеске гранул.

Таблица Б.3 – Показатели качества шипучих таблеток фуразолидона составов № 1 и 2, при определении сроков годности в условиях долгосрочных испытаний (при температуре 25±1°C)

| № со с та ва | № се ри и | Срок хранения, мес. | Описание | Однo род ность | Подлин ность ¹ | Содержание ФС n=5, (%) ² | Содержание ФС n=5, (мг) | Прочность на раздавливание n=5, (Н) ³ | Истираемость n=5, (%) | Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | Распадае мость, n=5, (с) | pH n=5, (ед.) |
|--------------|-----------|---------------------|---|----------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|-----------------------|--|--------------------------|---------------|
| 1 | 01 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,25±1,50 | 4,05±0,06 | 77,2±3,0 | 1,00±0,23 | 1,50±0,50 | 135±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,50±1,25 | 4,06±0,05 | 124,0±6,0 | 1,25±0,12 | 1,48±0,58 | 140±16 | 5,97±0,22 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,00±2,75 | 4,00±0,11 | 137,0±4,0 | 0,80±0,21 | 1,49±0,43 | 137±14 | 6,23±0,31 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,25±1,25 | 3,93±0,05 | 132,0±12,0 | 0,39±0,16 | 1,50±0,27 | 133±17 | 6,14±0,22 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 98,75±1,75 | 3,95±0,07 | 134,0±13,0 | 0,59±0,21 | 1,46±0,77 | 135±15 | 6,10±0,27 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,25±1,25 | 3,93±0,05 | 141,0±16,0 | 0,46±0,13 | 1,48±0,65 | 131±12 | 6,07±0,12 |
| | 24 | -//- | + | -//- | 98,00±1,00 | 3,92±0,04 | 143,0±9,0 | 0,53±0,23 | 1,51±0,45 | 127±15 | 6,11±0,34 | |
| | 02 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 102,25±0,75 | 4,09±0,03 | 79,0±5,0 | 1,03±0,22 | 1,49±0,68 | 139±14 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 100,50±2,50 | 4,02±0,10 | 128,0±10,0 | 1,27±0,18 | 1,48±0,58 | 140±16 | 6,03±0,32 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,25±2,00 | 4,01±0,08 | 131,0±15,0 | 0,67±0,23 | 1,50±0,48 | 138±14 | 6,10±0,29 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,75±2,75 | 3,99±0,11 | 137,0±16,0 | 0,41±0,14 | 1,48±0,51 | 134±12 | 6,16±0,22 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 98,75±1,50 | 3,95±0,06 | 142,0±13,0 | 0,66±0,13 | 1,49±0,45 | 133±18 | 6,18±0,15 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,25±1,25 | 3,93±0,05 | 144,0±17,0 | 0,54±0,17 | 1,51±0,47 | 129±13 | 6,07±0,29 |
| | 24 | -//- | + | -//- | 97,75±0,50 | 3,91±0,02 | 145,0±14,0 | 0,51±0,21 | 1,52±0,43 | 127±14 | 6,11±0,31 | |
| | 03 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,75±1,25 | 4,07±0,05 | 83,0±8,0 | 1,17±0,23 | 1,49±0,45 | 144±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 100,50±2,50 | 4,02±0,10 | 112,0±15,0 | 1,06±0,31 | 1,46±0,55 | 144±19 | 6,18±0,30 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,00±2,75 | 4,00±0,11 | 123,0±19,0 | 0,94±0,13 | 1,47±0,60 | 142±13 | 6,16±0,17 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 127,0±17,0 | 0,72±0,17 | 1,45±0,48 | 138±13 | 6,17±0,23 |
| 12 | | -//- | + | -//- | 99,00±2,00 | 3,96±0,08 | 131,0±18,0 | 0,66±0,23 | 1,47±0,58 | 133±15 | 6,05±0,32 | |
| 18 | | -//- | + | -//- | 98,75±1,50 | 3,95±0,06 | 138,0±12,0 | 0,57±0,19 | 1,48±0,44 | 129±17 | 6,07±0,26 | |
| 24 | -//- | + | -//- | 97,75±0,50 | 3,91±0,02 | 143,0±14,0 | 0,51±0,15 | 1,50±0,36 | 125±15 | 6,13±0,32 | | |

Продолжение таблицы Б.3

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----|----|--|---|--------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| 2 | 01 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 79,6±5,0 | 0,50±0,31 | 1,30±0,48 | 125±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 100,75±1,75 | 4,03±0,07 | 120,0±8,0 | 1,46±0,31 | 1,31±0,65 | 130±13 | 6,19±0,29 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,25±2,25 | 4,01±0,09 | 137,0±7,0 | 0,39±0,26 | 1,32±0,38 | 127±12 | 6,14±0,30 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,50±2,00 | 3,98±0,08 | 146,0±4,0 | 0,44±0,21 | 1,30±0,42 | 124±15 | 6,13±0,23 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 98,75±1,75 | 3,95±0,07 | 151,0±8,0 | 0,36±0,14 | 1,31±0,48 | 121±11 | 6,16±0,29 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 97,50±1,50 | 3,90±0,06 | 157,0±9,0 | 0,35±0,13 | 1,29±0,33 | 120±12 | 6,12±0,10 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,00±1,00 | 3,92±0,04 | 162,0±13,0 | 0,33±0,16 | 1,32±0,39 | 116±18 | 6,03±0,23 |
| | 02 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 100,75±2,00 | 4,03±0,08 | 81,0±11,0 | 0,51±0,11 | 1,30±0,47 | 127±18 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 121,0±3,0 | 0,46±0,09 | 1,31±0,28 | 134±13 | 6,03±0,20 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,75±2,25 | 4,03±0,09 | 127,0±8,0 | 0,43±0,13 | 1,32±0,41 | 126±14 | 6,04±0,15 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 100,00±2,50 | 4,00±0,10 | 131,0±10,0 | 0,59±0,12 | 1,32±0,35 | 123±11 | 6,12±0,35 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,50±2,50 | 3,98±0,10 | 148,0±14,0 | 0,57±0,10 | 1,33±0,38 | 121±12 | 6,15±0,15 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,75±1,00 | 3,95±0,04 | 153,0±15,0 | 0,49±0,15 | 1,32±0,27 | 118±18 | 6,09±0,29 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 98,00±2,25 | 3,92±0,02 | 167,0±11,0 | 0,44±0,13 | 1,31±0,31 | 113±16 | 6,13±0,23 |
| | 03 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 100,50±2,25 | 4,02±0,09 | 82,0±11,0 | 0,67±0,10 | 1,32±0,25 | 125±13 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | -//- | + | -//- | 101,50±1,00 | 4,06±0,04 | 119,0±11,0 | 0,57±0,12 | 1,31±0,36 | 121±13 | 6,17±0,15 |
| | | 6 | -//- | + | -//- | 100,50±2,50 | 4,02±0,10 | 127,0±7,0 | 0,53±0,13 | 1,33±0,41 | 119±15 | 6,13±0,20 |
| | | 9 | -//- | + | -//- | 99,75±2,75 | 3,99±0,11 | 134,0±9,0 | 0,57±0,10 | 1,32±0,42 | 117±15 | 6,09±0,14 |
| | | 12 | -//- | + | -//- | 99,25±2,75 | 3,97±0,09 | 148,0±13,0 | 0,59±0,14 | 1,31±0,35 | 120±17 | 6,18±0,16 |
| | | 18 | -//- | + | -//- | 98,50±1,50 | 3,94±0,06 | 154,0±18,0 | 0,43±0,15 | 1,30±0,38 | 115±16 | 6,08±0,35 |
| | | 24 | -//- | + | -//- | 97,75±0,75 | 3,91±0,03 | 169,0±15,0 | 0,45±0,13 | 1,32±0,27 | 114±14 | 6,13±0,26 |

Примечания:

- 1 – реакция подлинности на ФЗ (бурое окрашивание при взаимодействии с 30% раствором натрия гидроксида) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);
 2 – от массы ФС, содержащейся в растворяемой таблетке;
 3 – нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку в ньютонах (Н).

Таблица Б.4 – Показатели качества шипучих таблеток фуразолидона составов № 1 и 2, при определении сроков годности в условиях ускоренных испытаний (при температуре 40±1°C)

| № со ста ва | № се ри и мес. | Срок хранения, мес. | Описание | Однородность | Подлинность ¹ | Содержание ФС n=5, (%) ² | Содержание ФС n=5, (мг) | Прочность на раздавливание, n=5, (Н) ³ | Истираемость n=5, (%) | Потеря в массе при высушивании, n=5, (%) | Распадаемость, n=5, (с) | pH n=5, (ед.) |
|-------------|----------------|---------------------|---|--------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---|-----------------------|--|-------------------------|---------------|
| 1 | 01 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,25±1,50 | 4,05±0,06 | 77,2±3,0 | 1,00±0,23 | 1,52±0,37 | 135±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,50±2,50 | 3,98±0,10 | 94,0±32,0 | 0,88±0,12 | 1,36±0,46 | 143±16 | 6,02±0,32 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,50±0,50 | 3,67±0,02 | 137,0±23,0 | 0,79±0,10 | 1,27±0,36 | 150±17 | 6,13±0,28 |
| | 02 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,00±1,75 | 4,04±0,07 | 79,0±40,0 | 1,01±0,16 | 1,44±0,37 | 131±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 109,0±47,0 | 0,91±0,11 | 1,32±0,43 | 145±15 | 6,10±0,37 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,75±0,50 | 3,64±0,02 | 144,0±68,0 | 0,67±0,13 | 1,29±0,45 | 152±12 | 6,11±0,22 |
| | 03 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,25±1,50 | 4,05±0,06 | 77,0±49,0 | 1,22±0,18 | 1,44±0,35 | 141±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 106,0±39,0 | 1,05±0,11 | 1,34±0,49 | 149±14 | 6,04±0,30 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,50±2,50 | 3,90±0,02 | 141,0±40,0 | 0,68±0,12 | 1,27±0,54 | 157±18 | 6,05±0,40 |
| 2 | 01 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,00±2,00 | 4,04±0,08 | 79,6±5,0 | 0,50±0,31 | 1,37±0,43 | 125±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,25±2,00 | 3,97±0,08 | 132,0±32,0 | 0,45±0,12 | 1,26±0,58 | 138±16 | 6,13±0,32 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,25±3,25 | 3,89±0,01 | 167,0±32,0 | 0,43±0,12 | 1,12±0,38 | 143±16 | 6,21±0,25 |
| | 02 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,75±1,00 | 4,07±0,04 | 79,6±5,0 | 0,50±0,21 | 1,34±0,41 | 125±15 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,00±2,00 | 3,96±0,08 | 125,0±47,0 | 0,51±0,14 | 1,24±0,37 | 133±17 | 6,15±0,27 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,50±0,50 | 3,90±0,02 | 169,0±47,0 | 0,45±0,11 | 1,14±0,37 | 142±15 | 6,17±0,31 |
| | 03 | 0 | Белые со светло-желтым вкраплением таблетки | + | Соотв. | 101,00±1,50 | 4,04±0,06 | 80,0±35,0 | 0,50±0,12 | 1,36±0,46 | 123±17 | 6,00±0,50 |
| | | 3 | --/-- | + | --/-- | 99,25±2,25 | 3,97±0,09 | 132,0±42,0 | 0,48±0,16 | 1,22±0,36 | 133±16 | 6,18±0,30 |
| | | 6 | --/-- | + | --/-- | 97,50±0,50 | 3,90±0,02 | 166,0±39,0 | 0,45±0,11 | 1,17±0,49 | 142±14 | 6,23±0,23 |

Примечания:

1 – реакция подлинности на ФЗ (бурое окрашивание при взаимодействии с 30% раствором натрия гидроксида) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от массы ФС, содержащейся в растворяемой таблетке;

3 – нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку в ньютонах (Н).

ПРИЛОЖЕНИЕ В

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2772430

**БЫСТРОРАСТВОРИМАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ФОРМА ФУРАЗОЛИДОНА И СПОСОБ ЕЕ
ПОЛУЧЕНИЯ**

Патентообладатель: *федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Беляцкая Анастасия Владимировна (RU), Елагина Анастасия Олеговна (RU), Краснюк Иван Иванович (мл.) (RU), Краснюк Иван Иванович (RU), Степанова Ольга Ивановна (RU)*

Заявка № 2021105988

Приоритет изобретения 10 марта 2021 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 19 мая 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 10 марта 2041 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14e40f0a94e6bd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.05.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 772 430**⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК
A61K 31/345 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/345 (2022.02); A61K 31/42 (2022.02); A61K 47/58 (2022.02); A61K 9/16 (2022.02); A61K 9/20 (2022.02); A61K 9/2072 (2022.02); A61K 9/2095 (2022.02); A61P 31/02 (2022.02); A61P 31/04 (2022.02); A61P 33/02 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021105988, 10.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.03.2021Дата регистрации:
19.05.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.03.2021

(45) Опубликовано: 19.05.2022 Бюл. № 14

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова, Центр коммерциализации
технологий, Астаховой Е.И.

(72) Автор(ы):

Беляцкая Анастасия Владимировна (RU),
Елагина Анастасия Олеговна (RU),
Краснюк Иван Иванович (мл.) (RU),
Краснюк Иван Иванович (RU),
Степанова Ольга Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2578456 C1, 27.03.2016. UA 14460
A1, 25.04.1997. RU 2696573 C1, 06.08.2019. RU
2697829 C2, 21.08.2019. CN 104352478 A,
18.02.2015. US 4668517 A1, 26.05.1987.
БЕЛЯЦКАЯ А.В. и др. Изучение
растворимости фуразолидона из твердых
дисперсий с поливинилпирролидоном.
Вестник Московского Университета, серия 2,
Химия, 2020. Т. 61. N1, с.52-56. БЕЛЯЦКАЯ
(см. прод.)

(54) БЫСТРОРАСТВОРИМАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ФУРАЗОЛИДОНА И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к фармацевтике и касается состава и способа получения быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона. Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона в виде шипучего гранулята или

таблетки включает фуразолидон, поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 24000±23500, гранулирующий агент, шипучую пару - кислотный и основной компоненты и скользящее вспомогательное вещество при следующем соотношении

компонентов, мас. %: фуразолидон - 0,010-1,200; ПВП-24000±23500 - 0,001-12,000; гранулирующий агент - 0,010-10,000; основной компонент - 0,010-76,000; кислотный компонент - 0,010-76,000; скользящее вещество - 0,500-4,000. Способ получения указанной быстрорастворимой лекарственной формы фуразолидона включает получение кислотного и основного гранулятов, их опудривание скользящим веществом, смешивание в соотношении, необходимом для достижения рН $6,0 \pm 0,5$ при растворении

лекарственной формы в воде, таблетирование или фасовку в герметичные упаковки. Изобретение позволяет получить состав быстрорастворимых шипучих гранул и таблеток фуразолидона, характеризующихся повышенной растворимостью и высоким высвобождением фуразолидона из ЛФ, обеспечивающих получение в растворе терапевтически эффективной концентрации фуразолидона менее чем за 5 мин. 2 н. и 10 з.п. ф-лы, 2 ил., 3 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

А.В. и др. Нитрофураны для наружного применения (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств, 2019, т.8, N2, с.38-47.

R U 2 7 7 2 4 3 0 C 1

R U 2 7 7 2 4 3 0 C 1



(19) **RU** (11) **2 772 430**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/345 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/345 (2022.02); *A61K 31/42* (2022.02); *A61K 47/58* (2022.02); *A61K 9/16* (2022.02); *A61K 9/20* (2022.02); *A61K 9/2072* (2022.02); *A61K 9/2095* (2022.02); *A61P 31/02* (2022.02); *A61P 31/04* (2022.02); *A61P 33/02* (2022.02)

(21)(22) Application: 2021105988, 10.03.2021

(24) Effective date for property rights:
10.03.2021

Registration date:
19.05.2022

Priority:

(22) Date of filing: 10.03.2021

(45) Date of publication: 19.05.2022 Bull. № 14

Mail address:

119991, Moskva, ul. Trubetskaya, 8, str. 2, FGAOU
VO Pervyj MG MU im. I.M. Sechenova, Tsentr
kommertsializatsii tekhnologii, Astakhovoj E.I.

(72) Inventor(s):

Beliatskaia Anastasiia Vladimirovna (RU),
Elagina Anastasiia Olegovna (RU),
Krasniuk Ivan Ivanovich (ml.) (RU),
Krasniuk Ivan Ivanovich (RU),
Stepanova Olga Ivanovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia Pervyi Moskovskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet imeni I.M. Sechenova
Ministerstva zdравookhraneniia Rossiiskoi
Federatsii (Sechenovskii Universitet) (FGAOU
VO Pervyi MG MU im. I.M. Sechenova
Minzdrava Rossii (Sechenovskii Universitet)
(RU)

(54) **RAPIDLY DISSOLVING DOSAGE FORM OF FURAZOLIDONE AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely, to pharmaceuticals, and pertains to a composition and method for producing rapidly dissolving dosage forms of furazolidone. The rapidly dissolving dosage form of furazolidone in the form of effervescent granulate or a tablet includes furazolidone, polyvinylpyrrolidone (PVP) with a molecular weight of 24,000±23,500, a granulating agent, an effervescent pair of acidic and basic components and a gliding excipient with the following ratio of components, wt.%: furazolidone 0.010 to 1.200; PVP 24,000±23,500 0.001 to 12.000; granulating agent 0.010 to 10.000; main component 0.010 to 76.000; acidic component 0.010

to 76.000; gliding excipient 0.500 to 4.000. The method for producing said rapidly dissolving dosage form of furazolidone includes the stages of obtaining the acidic and basic granulates, powdering said granulates with the gliding excipient, mixing at the ratio required to achieve a pH of 6.0±0.5 while dissolving the dosage form in water, tableting, or packing in sealed packages.

EFFECT: production of a composition of rapidly dissolving effervescent granules and tablets of furazolidone, characterised by increased solubility and high release of furazolidone from the DF, providing for a therapeutically effective concentration of furazolidone in the solution in less than 5 min.

12 cl, 2 dwg, 3 tbl, 8 ex

R U 2 7 7 2 4 3 0 C 1

R U 2 7 7 2 4 3 0 C 1

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Литвинова Т.М.

2023 г.

АКТ №1

07 ИЮН 2023

о внедрении результатов диссертации
Елагиной Анастасии Олеговны
в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Елагиной Анастасии Олеговны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии при изучении дисциплин «Промышленная технология», «Общая фармацевтическая технология», «Биофармация» читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация».

Директор Института Фармации им. А.П. Нелюбина

Раменская Г.В.

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии

Краснюк И.И.

Начальник Учебного управления

Юдина Л.Ю.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



Литвинова Т.М.

2023 г.

АКТ №2

07 ИЮН 2023

о внедрении результатов диссертации

Елагиной Анастасии Олеговныв учебный процесс кафедры аналитической, физической и коллоидной химии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Елагиной Анастасии Олеговны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии при изучении дисциплин «Физическая и коллоидная химия», «Аналитическая химия», читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация».

Директор Института Фармации им. А.П. Нелюбина

Раменская Г.В.

Заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии

Краснюк И.И.(мл)

Начальник Учебного управления

Юдина Л.Ю.