

На правах рукописи



Елагина Анастасия Олеговна

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

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук, доцент

Беляцкая Анастасия Владимировна

Официальные оппоненты:

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, начальник научно-производственного участка; факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры

Полковникова Юлия Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, доцент кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «24» апреля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119048, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р, д. 37/1 и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Дёмина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

продолгованных 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

Методологическую основу 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 микрорентгенография, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

В ходе скрининга выбран ФЗ из группы НФ (ОАО Ирбитский химфармзавод, Россия). Данный объект практически не растворим в воде и на фармрынке представлен только в виде ЛФ – таблетки. В качестве носителей ТД выбрали полиэтиленгликоли (ПЭГ) с молекулярными массами: -400, -1500, -2000, -3000, -6000 (Merck, Германия) и поливинилпирролидоны (ПВП): 10000±2000; 24000±2000 (Sigma-Aldrich, США), 12600±2700 (ООО АК Синтвита, РФ). Как ВВ применяли: воду очищенную, этанол 95% (Константа-Фарм М, Россия), винную, яблочную и лимонную кислоты (АльбаХим, Россия), карбонат натрия безводный (Купавнареактив, Россия), бензоат натрия (Tengzhou Tenglong Chemical, Китай). Образцы ТД готовили методом «удаления растворителя». Рассчитанные количества ФЗ и ПВП или ПЭГ растворяли в общем растворителе – этаноле 95%, который далее выпаривали под вакуумом (вакуумный мембранный насос фирмы KNF Neuberger GmbH, Германия) на водяной бане (магнитная мешалка RCT basic фирмы ИКА, Германия) при 75±2°C. Смеси ФЗ с полимерами готовили совместным измельчением компонентов в аналитической мельнице (Analytical mill) ИКА А 11 basic помол при 25000 оборотов в минуту. Время измельчения – 1 сек. Стандартный тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» ОФС 1.4.2.0014.15 (ГФ XIV) неприменим для шипучих ЛФ и ТД. Использовали модифицированную методику изучения растворимости и скорости растворения. Навески образцов для изучения брали с расчетом, чтобы образовался насыщенный раствор ФЗ. Температура: 37±1°C. Образцы растворяли в 150 мл воды очищенной при перемешивании (скорость 200 оборотов/мин). Для исследования динамики растворения ФЗ через интервалы времени 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирали по 5 мл раствора с последующим восполнением среды водой очищенной до 150 мл. В случае необходимости пробу фильтровали через шприцевые насадки Minisart® (Sartorius) с размером пор 0,45 мкм; фильтрующий материал – нейлон. Концентрацию ФЗ в растворах определяли методом УФ-СФМ на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), используя однолучевой сканирующий спектрофотометр UNICO 2800 (США) в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10,0 мм (методика валидирована). Микроскопию проводили на цифровом микроскопе Levenhuk D50L NG (Китай). Рентгенофазовый анализ проводили на базе ФГУП Всероссийский НИИ авиационных материалов (ВИАМ) на рентгеновском дифрактометре ДРОН-4 (Россия). Получение гранулятов осуществляли на установке для грануляции BOSCH «Mucrolab» (Германия). Получение модельных таблеток, оценку качества и стабильности полученных быстрорастворимых ЛФ проводили на базе кафедры фармацевтической

технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), используя ручной гидравлический «Пресс испытательный» ПРГ ВНИР (Россия). Исследование антимикробной активности разработанных составов шипучих гранул и таблеток проводили в ФГБНУ ВИЛАР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние состава и технологии твердых дисперсий на растворение фуразолидона.

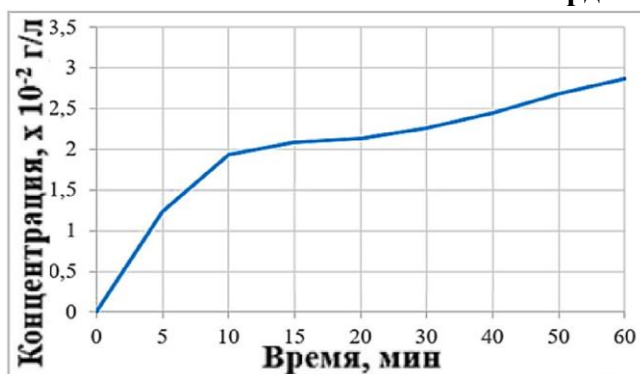


Рисунок 1 – Динамика растворения субстанции ФЗ в воде очищенной

Зафиксировано повышение растворимости и скорости растворения ФЗ из ТД в воде по отношению к аналогичным показателям субстанции ФЗ. 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.

Растворение исходной субстанции в воде протекает медленно – через 10 минут от начала эксперимента в растворе ФЗ устанавливается постоянная концентрация $\approx 2,00 \times 10^{-2}$ г/л (67% от максимальной концентрации), и далее её значение плавно повышается до конечной точки эксперимента, достигая к 60 мин $2,87 \times 10^{-2}$ г/л (Рисунок 1.).

Влияние природы полимера на растворимость и скорость растворения. Были изучены ТД ФЗ с ПВП и ПЭГ различных молекулярных масс в соотношениях от 1:2 до 1:10 по массе (Рисунки 2-7). Подтверждено, что

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. Растворимость ФЗ из ТД с ПЭГ (1:6) 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) – $4,24 \times 10^{-2}$ г/л. Растворимость ФЗ из ТД с ПВП возрастает в от 1,43

(ТД ФЗ: ПВП-12600 1:6) – $4,11 \times 10^{-2}$, и 1,47 (ТД ФЗ: ПВП-10000 1:4) – $4,24 \times 10^{-2}$ г/л, до 1,65 (ТД

ФЗ: ПВП-24000 1:6) – $4,74 \times 10^{-2}$ г/л. Установлено, ПВП в большей степени по сравнению с ПЭГ

влияют на повышение растворимости ФЗ из ТД. В качестве оптимального полимера-носителя

выбран именно ПВП. **Влияние соотношения с полимером на высвобождение.**

Растворимость ФЗ из ТД с ПВП-10000 возрастает от 1,08 (1:2 и 1:10), 1,17 (1:8), 1,32 (1:6), до

максимума 1,47 (1:4) – $4,24 \times 10^{-2}$ г/л (Рисунок 4). Растворимость ФЗ из ТД с ПВП-12600

возрастает от 1,12 (1:2), 1,13 (1:10), 1,34 (1:8), 1,42 (1:4), до максимума 1,43 (1:6) – $4,11 \times 10^{-2}$

г/л. Скорость растворения из ТД: ФЗ: ПВП-10000 (1:4), ФЗ: ПВП-12600 (1:6) и ФЗ: ПВП-24000

(1:6) 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.

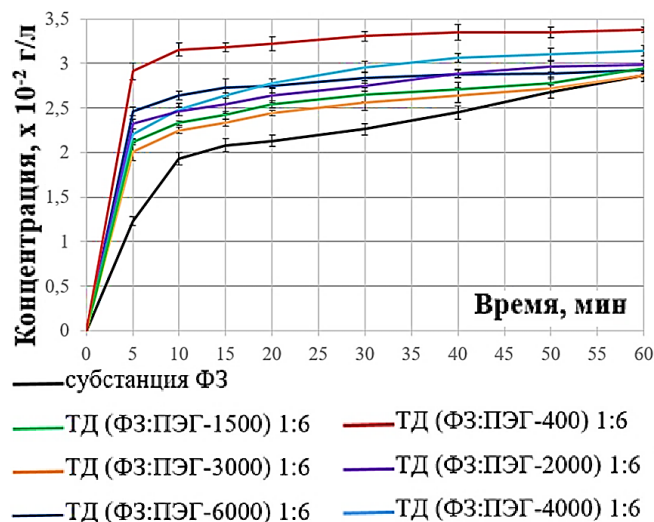


Рисунок 2 - Влияние ПЭГ на растворение ФЗ

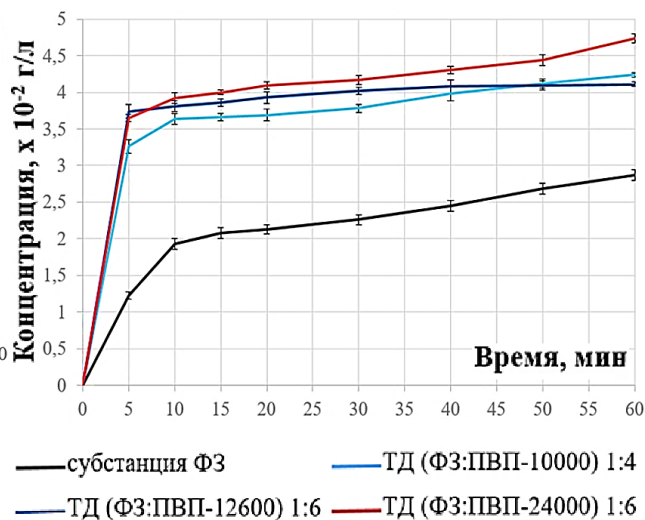


Рисунок 3 - Влияние ПВП на растворение ФЗ

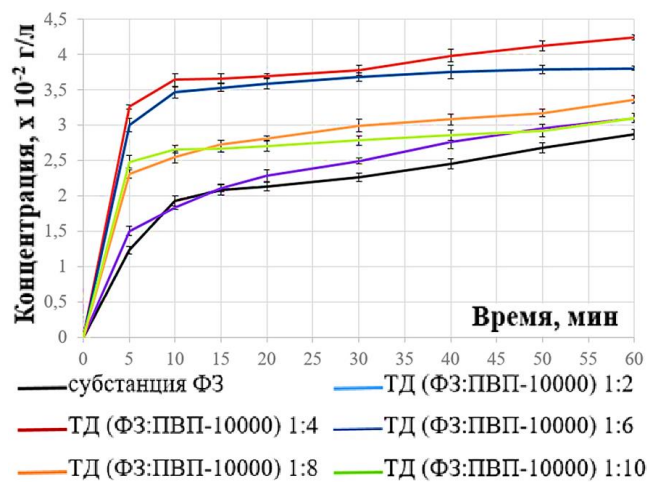


Рисунок 4 - Влияние ПВП-10000 на растворение ФЗ.

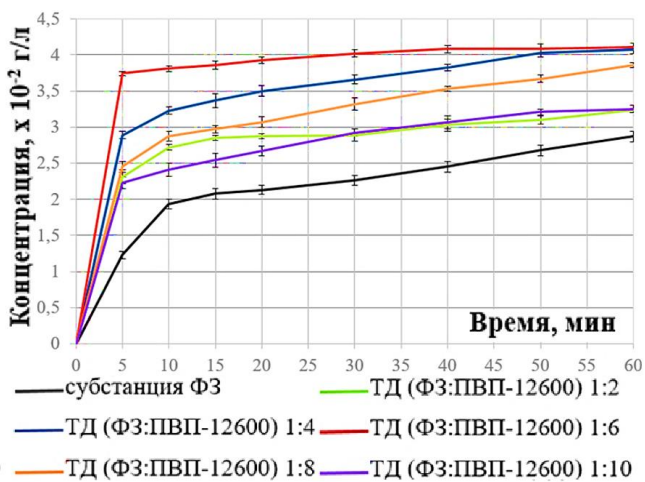


Рисунок 5 - Влияние ПВП-12600 на растворение ФЗ

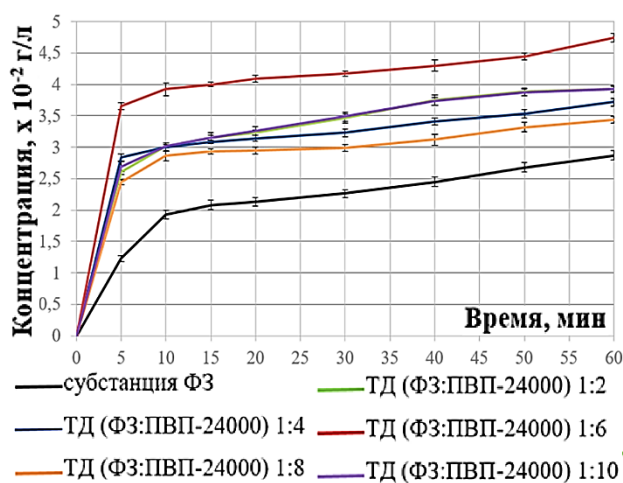


Рисунок 6 - Влияние ПВП-24000 на растворение ФЗ

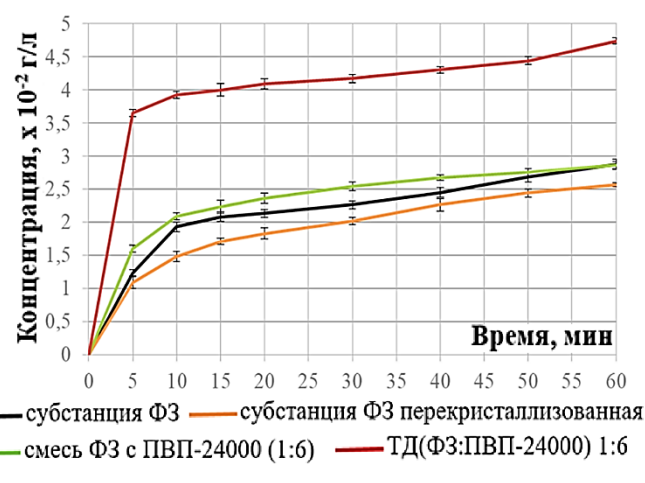


Рисунок 7 - Влияние технологии ТД на растворение ФЗ

Максимальное повышение растворимости ФЗ из ТД – в 1,65 раз происходит в случае ПВП 24000 (1:6 по массе), при котором концентрация ФЗ достигает $4,74 \times 10^{-2}$ г/л. Уже к 5 мин опыта

концентрация ФЗ 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 ФЗ увеличивается и к 60 мин достигает $4,74 \times 10^{-2}$ г/л, то есть растворимость возрастает в 1,65 раза. 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. ТД ФЗ с ПВП представляют собой гомогенные, твердые, стеклющиеся в процессе получения массы, желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета, склонные к слипанию. **Влияние технологии получения твердых дисперсий на растворимость и скорость растворения фуразолидона.** С целью обоснования ведущей роли «технологического приема ТД» изучена смесь ФЗ:ПВП-24000 (1:6 по массе). Повышения растворимости ФЗ (как в случае аналогичной по составу ТД) для смеси ФЗ с полимером не выявлено. Максимальная концентрация ФЗ в растворе смеси достигла к 60 мин $2,86 \times 10^{-2}$ г/л (идентично концентрации раствора субстанции ФЗ к 60 мин). Перекристаллизация ФЗ приводит даже к незначительному уменьшению растворимости ФЗ в 0,89 раза (Рисунок 7). Установлено, что растворимость и скорость растворения ФЗ из ТД повышаются в сравнении с простыми смесями ФЗ с полимерными носителями, что подтверждает преимущество «метода ТД» перед «смешиванием ФЗ и полимеров». Полученные данные свидетельствуют, что основными факторами, оказывающими ключевое влияние на эффективность ТД являются: природа полимера, соотношение ФЗ и полимера и технология ТД. Проведенные исследования позволяют предложить оптимальные состав и технологию ТД ФЗ: использование в качестве полимерного носителя ПВП; соотношение ФЗ:ПВП – 1:6 (по массе), общий растворитель – этанол 95%, получение ТД методом «удаления растворителя» при температуре $75 \pm 2^\circ\text{C}$.

Изучение возможных механизмов повышения растворимости фуразолидона из твердых дисперсий. В задачи исследования входило выявление механизмов, повышающих

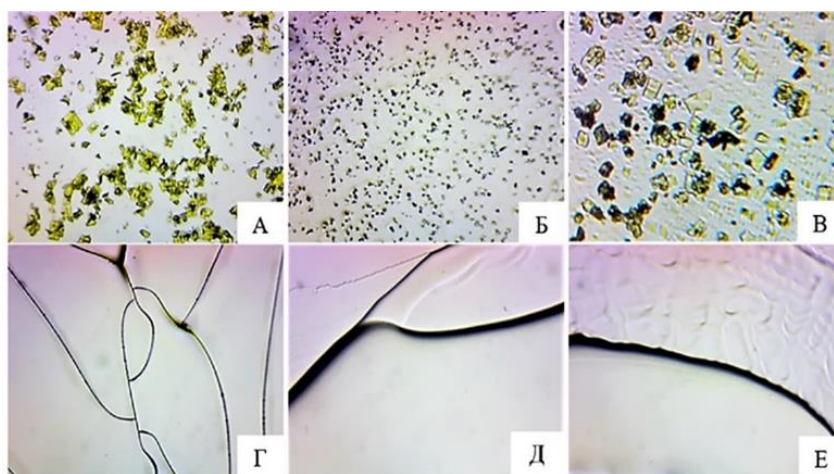


Рисунок 8 – Результаты микроскопии ($\times 4$): А – субстанция ФЗ ($\times 4$); Б – ФЗ перекристаллизованный ($\times 4$); В – ФЗ перекристаллизованный ($\times 20$); Г – ПВП-24000 ($\times 4$); Д, Е – ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6 ($\times 4$).

растворимость и ФЗ из ТД.

Микросталлоскопия.

Установлено: исходная субстанция ФЗ – множество мелких, прозрачных, желто-зелёных кристаллов прямоугольной формы ($\times 4$, Рисунок 8 А); перекристаллизованный ФЗ – мелкие кристаллические объекты ($\times 4$, Рисунок 8 Б) с

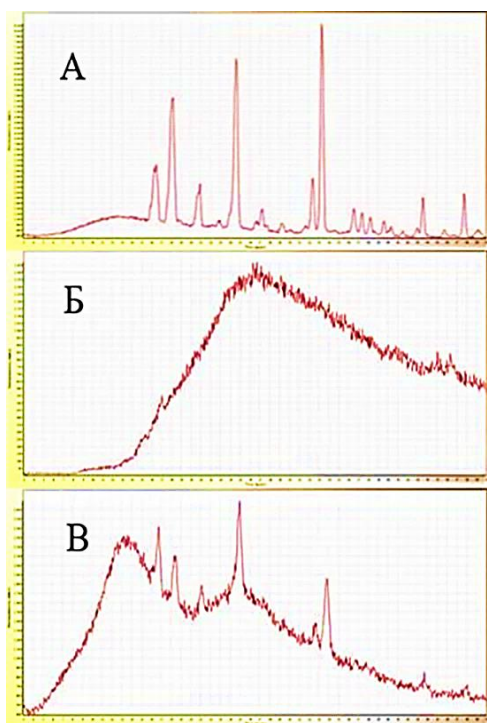


Рисунок 9 – Рентгенограммы:
 А – исходной субстанции ФЗ;
 Б – ПВП-24000; В – ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6.

размером частиц меньше, чем у исходной субстанции. При большем увеличении ($\times 20$, Рисунок 8 В) видно, что картина перекристаллизованного ФЗ полностью идентична исходной субстанции. ПВП-24000 – после удаления этанола представляет собой прозрачный, бесцветный трескающийся слой ($\times 4$, Рисунок 8 Г). ТД представляет собой полностью идентичную чистому полимеру картину ($\times 4$, Рисунок 8 Д, Е). ТД – это раствор ФЗ в матрице ПВП. Можно предположить, что причина увеличения растворимости ФЗ из ТД с ПВП-24000 является потеря кристаллического строения, дезинтеграция молекул ФЗ в ПВП и получение твердого раствора ФЗ в ПВП еще до стадии растворения в воде, а также солюбилизующее действие ПВП в процессе растворения. **Результаты рентгено-фазового анализа.**

Рентгенограмма ТД с ПВП фиксирует снижение (или исчезновение) дифракции на кристаллах ФЗ и схожа с рентгенограммой полимера, что подтверждает потерю кристаллической структуры ФЗ в ТД с исследуемым полимером (Рисунок 9). **Изучение рассеивания света в водных растворах фуразолидона.** Одной из возможных причин увеличения растворимости

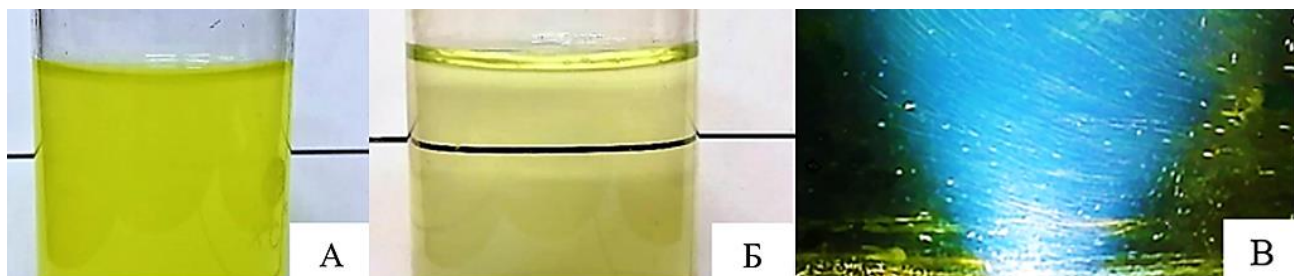


Рисунок 10 – Наблюдение эффекта Фарадея-Тиндаля в водном растворе ТД (ФЗ:ПВП-24000) 1:6.

А – исходный раствор ТД; Б – фильтрованный раствор ТД; В – рассеивание света раствором.

является образование коллоидного раствора ФЗ при растворении его ТД. Исследовали рассеивание света растворами: ФЗ, его ТД, а также растворами полимерных носителей – ПВП и ПЭГ. До фильтрования растворы мутные; после фильтрования через поры 0,45 микрон все изучаемые растворы выглядели прозрачными (Рисунок 10). Опалесценция и «конус Тиндаля» в растворах ТД подтверждают предположение о коллоидном состоянии ФЗ. В растворах субстанции ФЗ, ПЭГ и ПВП аналогичного явления не наблюдается. Таким образом, можно предположить, что причинами улучшения высвобождения ФЗ из ТД являются: снижение кристалличности, повышение аморфности ФЗ и образование его коллоидных растворов.

Разработка состава и технологии шипучих гранул с твёрдой дисперсией фуразолидона

Разработка составов шипучих гранул фуразолидона. Ключевой задачей исследования являлась разработка технологии быстрорастворимых ЛФ ФЗ с применением его ТД. Перспективными в данном случае являются твердые ЛФ – гранулы и таблетки. В ходе разработки выверены и оптимизированы влияющие на распадаемость – ключевую характеристику ЛФ – критические параметры рецептуры: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ФЗ; количество и соотношение газообразующих компонентов. Ранее экспериментально установленные оптимальные для ТД отношение 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. В ходе скрининга кислотного и щелочного компонентов в качестве газообразующих ВВ выбраны широко применяемые в технологии кислоты: винная, яблочная, лимонная и основания: и карбонат натрия безводный. С учетом выбора терапевтической концентрации ФЗ, ТД ФЗ и проведенного скрининга ВВ разработаны и получены составы гранул № 1-3 (Таблица 1). Составы № 1-3 допускают совместное присутствие щелочного и кислотного компонентов в дозе ЛФ, так как в состав включены именно безводные ингредиенты, а кристаллизационная вода, инициирующая при совместном хранении реакцию нейтрализации (как в гидрокарбонатах) отсутствует. Поэтому одна доза ЛФ гранулы представляет собой смесь кислотного и щелочного гранулятов в 1 упаковке (саше) (Рисунок 11).

Таблица 1 – Составы разработанных гранул с ТД фуразолидона на одну дозу

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 основ. гр. / кисл. гр.	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

Технология получения гранулятов. Грануляты получали отдельным влажным гранулированием. Основной и кислотные компоненты составов № 1-3 отдельно гранулировали. Основной – гранулировали нагретым до $75 \pm 2^\circ\text{C}$ спиртовым раствором ФЗ и



Рисунок 11 – Общий вид полученных гранулятов: основной (А) и кислотные грануляты: винной (Б), яблочной (В) и лимонной (Г) кислот.

ПВП-24000. Кислотный – гранулировали 3% спиртовым раствором ПВП-24000. Таким образом ФЗ вводился в состав основного компонента в виде ТД – аналога субстанции ФЗ с модифицированными биофармацевтическими свойствами

(повышенной растворимостью). При этом ТД, образующуюся в процессе грануляции и высушивания распыляемой гранулирующей жидкости (ГЖ) равномерно распределялся на поверхности частиц порошка основного компонента, подвергаемого грануляции. Параметры настройки гранулирующей установки – стандартные. Применение в качестве ГЖ спиртового раствора компонентов ТД и ПВП более предпочтительно, т.к. всецело реализует «метод удаления растворителя» не оставляя даже следовых количеств воды. В каждом случае соотношение кислотного и основного гранулятов определялось экспериментально. При смешивании основного и кислотного гранулятов вводили скользящее ВВ – бензоат натрия 2% от массы смеси. Бензоат натрия – оптимальное скользящее ВВ, растворим в воде. При растворении разработанных ЛФ образуются прозрачные растворы. с комфортным для внутреннего применения $pH \approx 6,0 \pm 0,5$.

Технологические характеристики разработанных гранулятов. Проводился по следующим показателям: описание (внешний вид), подлинность, содержание ФЗ, насыпной объем, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, остаточная влажность, распадаемость, значение pH водного раствора (Таблица 2), фракционный состав (Таблица 3). Состав № 3 на момент изготовления по технологическим параметрам показывал удовлетворительные результаты, однако в процессе хранения (через неделю после изготовления) гранулы слеживались (слипались), терялась сыпучесть, при таблетировании не удавалось получить таблетки с достаточной прочностью (таблетки ломались и липли к пуансонам). Поэтому состав № 3 был исключен из дальнейшего эксперимента. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что основные технологические характеристики полученных гранулятов удовлетворяют предъявляемым требованиям.

Оценка качества разработанных шипучих гранул фуразолидона составов № 1 и № 2. Разработанные составы шипучих гранул удовлетворяют нормативной документации (НД)

(Таблица 4, Рисунок 12). Значительно сокращают время растворения ФЗ в воде, исключая длительное нагревание и позволяя получать раствор ФЗ в воде при комнатной температуре менее чем за 5 мин, значительно упрощая способ его применения. Полученные составы гранул могут быть использованы в дальнейшем для изготовления шипучих таблеток ФЗ.

Таблица 2 – Показатели качества гранулятов №1-4 и составов гранул №1-3

Показатели	Грануляты				Составы			
	№ 1	№ 2	№ 3	№4	№ 1	№ 2	№ 3	
Внешний вид	Гранулы светло-желтые	Гранулы белого цвета			Смесь гранул белого и светло-желтого цвета			
Однородность	+	+	+	+	+	+	+	
Подлинность	+	аналитического эффекта нет			+	+	+	
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	
	V ₁₀	97	97	97	97	97	97	
	V ₅₀₀	90	92	92	93	91	90	
	V ₁₂₅₀	88	90	90	91	89	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 уплот.	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 уплот.	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								

Таблица 3 – Фракционный состав

Название образца	Размер (p) частиц, мм					
	более 2,0	2,0 > p > 1,25	1,25 > p > 0,75	0,75 > p > 0,315	0,315 > p > 0,15	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)						

Таблица 4 – Показатели качества шипучих гранул с твердыми дисперсиями ФЗ

Показатели	Состав № 1	Состав № 2
Описание	Смесь округлых гранул без оболочки светло-желтого цвета (основный гранулят) и белого цвета (кислотный гранулят)	
Однородность	+	+
Подлинность	УФ – спектры водного раствора 190-500 нм соответствуют стандарту ФЗ – максимум поглощения 366±2 нм	
	Бурое (оранжево-красное) окрашивание с раствором натрия гидроксида	
Количественное определение (C _{ср} ±ΔC, n=5), (%)	100,00±3,00	100,00±3,00
(C _{ср} ±ΔC, n=5), (мг)	4,00±0,12	4,00±0,12
(C _{ср} ±ΔC, n=5), (г/л)	0,040±0,001	0,040±0,001
pH водного р-ра, n=5 (ед.)	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,5
Размер гранул, (мм)	от 0,2 до 3,0	от 0,2 до 3,0
Потеря в массе при высушивании, n=5, (%)	менее 2,00	
	1,31±0,26	1,11±0,15
Распадаемость, (t _р ±Δt, n=5), (с)	менее 5 мин	
	145±6	123±6
Однородность дозирования, n=5, (%)	99,8	100,0
	AV(4,32) <L1(15,0)	AV(6,21) <L1(15,0)
Герметичность упаковки	Герметично. Краситель внутри образца не обнаружен	
Микробиологическая чистота	2 класс	
Упаковка	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»	
Хранение	В защищенном от света месте с температурой воздуха не выше 25°C	
Срок годности	2 года	



Рисунок 12 – Внешний вид шипучих гранул ФЗ составов № 1, № 2 и № 3 на момент изготовления

Определение подлинности и количественного содержания фуразолидона.

Качественная реакция на ФЗ – появление бурого окрашивания при взаимодействии водного раствора ЛФ с раствором натрия гидроксида (Рисунок 13). Положительный результат качественной реакции наблюдали у всех растворов составов № 1-3.

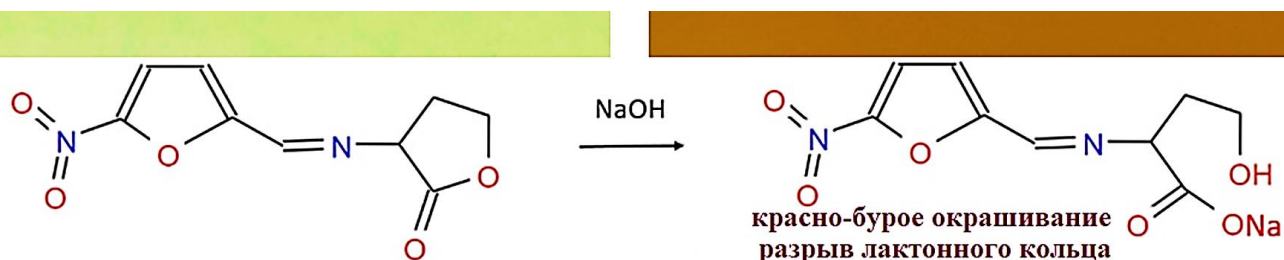


Рисунок 13 – Качественная реакция на ФЗ с гидроксидом натрия на примере раствора состава № 1

Второй способ качественного определения – это УФ-СФМ. 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.

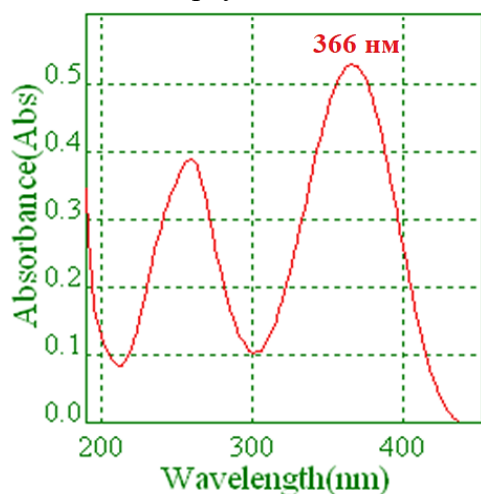


Рисунок 14 – УФ спектр фуразолидона

Количественное определение фуразолидона. В связи с

тем, что растворы ФЗ имеют четко выраженный максимум УФ-спектра, количественное определение проводилось с помощью метода УФ-СФМ.

Предварительно было установлено отсутствие влияния ВВ на максимум спектра поглощения ФЗ и его интенсивность (Рисунок 14). Все растворы образцов имеют типичный для ФЗ максимум поглощения (характеристический пик) при длине волны 367 ± 2 нм. На

всех спектрах как водных, так и спиртовых растворов субстанции, а также в растворах готовых ЛФ наблюдается наличие имеющего четкие очертания характеристического пика спектра ФЗ при длине волны 367 ± 2 нм, что позволяет использовать УФ-СФМ для определения концентрации ФЗ в различных средах и смесях с другими ВВ. По результатам определения количественные и качественные показатели составов полученных гранул идентичны запланированным составам, представленным в Таблице 2. **Определение pH растворов.** Значение pH растворов влияет на биодоступность и растворимость ФЗ, а также на физиологичность использования в различных участках человеческого тела, т.к. pH в отдельных частях тела различается. Нормальная кислотность кожи и слизистых: 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 интервал pH 5,5-6,5, как средний для возможного использования раствора наружно и местно. Для разработанных составов № 1-3 показатель кислотности полученных растворов также имеет значение pH $6,0\pm 0,5$ (Таблица 4).

Разработка состава и технологии получения шипучих таблеток, содержащих твердые дисперсии фуразолидона. Выбор состава. На основе полученных составов гранул было решено разработать шипучие таблетки, содержащие ТД ФЗ (Таблица 5). Преимущества таблетированных шипучих ЛФ: быстрый и удобный способ применения. У ЛФ гранулы не нужно контролировать высыпание гранул из саше – преимущество для гериатрии и педиатрии, вследствие дрожания рук пациентов и неаккуратности. А также по причине лояльности покупателей покупательский спрос на рынке на ЛФ шипучие таблетки выше, следовательно, выше и экономические перспективы. Установлено, что критические параметры рецептуры шипучих ЛФ – гранул и таблеток – аналогичны: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ФЗ; количество и соотношение газообразующих

компонентов. Поэтому в процессе разработки составов ЛФ таблетки использовались наработки рецептуры по ЛФ гранулы. Технологические характеристики гранулятов приведены в Таблицах 2 и 5.

Таблица 5 – Составы разработанных шипучих таблеток, содержащих ТД Ф3

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 основ. гр. / кисл. гр.	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

Выбор оптимального давления прессования. В соответствии с рекомендациями ICH Q8 – Pharmaceutical Development выявлена ключевая характеристика изготовления шипучих таблеток – распадаемость (время растворения), которая напрямую зависит от величины давления прессования таблеток и является критическим параметром технологии. Состав № 3 характеризовался низкой способностью к прессованию (критический показатель производства) и распадаемостью (ключевой показатель ЛФ) и был исключен из дальнейших исследований. В работе для выявления оптимального режима таблетирования проводились исследование влияния величины давления прессования на распадаемость, прочность таблеток на раздавливание и истираемость таблеток. Результаты исследования представлены в Таблице 6 и на Рисунках 15-17. Таким образом установлено, что разработанные составы шипучих таблеток Ф3 при давлении прессования свыше 16 кН удовлетворяют требованиям показателей качества (Таблица 7). Так давление прессования 16 кН было признано оптимальным и выбрано для дальнейшего изготовления таблеток составов № 1 и № 2. **Оценка качества полученных таблеток.** Оценка качества проводилась по ряду показателей, результаты исследования которых представлены в Таблице 7. Показатели качества разработанных таблеток удовлетворяют требованиям НД. **Изучение стабильности разработанных лекарственных форм при хранении.** С целью изучения стабильности и сроков годности образцы разработанных быстрорастворимых гранул и таблеток на их основе были заложены на хранение согласно ОФС 1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» на долгосрочные и ускоренные испытания. **Упаковка.** Образцы гранул хранили в однодозовой упаковке (саше) из комбинированного материала. 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. Образцы таблеток № 1 и № 2 фасовали по 10 шт. и хранили в

пластиковые пеналы из полипропилена, укупоренные крышками с водопоглотителем. Согласно ОФС 1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Таблица 6 – Влияние давления прессования на прочность разработанных шипучих таблеток

Состав	Давление (кН)	Распадаемость таблеток, n=5, (с)	Прочность на раздавливание, n=5, (кН)	Прочность на истираемость, n=6, (%)
№ 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
№ 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

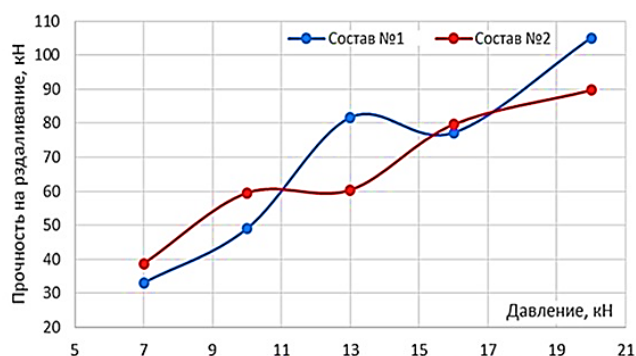


Рисунок 16 – Влияние давления прессования на прочность на раздавливание шипучих таблеток Ф3

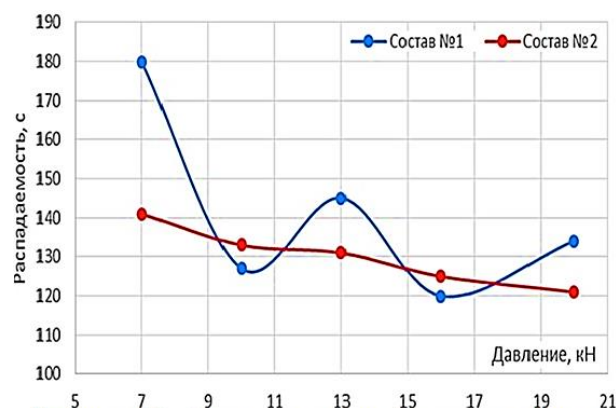


Рисунок 15 – Влияние давления прессования на распадаемость шипучих таблеток Ф3



Рисунок 17 – Влияние давления прессования на истираемость шипучих таблеток Ф3

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). **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. **Испытания в контрольных точках.** Образцы гранул анализировали по показателям: описание, подлинность, количественное содержание, рН, потеря в массе при высушивании, распадаемость. Для таблеток исследовали: описание, однородность, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, распадаемость, рН раствора, количественное и качественное определение Ф3. Испытание осуществляли согласно ОФС 1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» (ГФ XIV, том I). Образцы характеризовались постоянством основных характеристик в течение всего срока хранения. Рекомендуемый срок хранения – в сухом, защищенном от света месте при 25°C – 2 года (срок наблюдения). **Сравнительный анализ высвобождения фуразолидона из**

разработанных и заводской таблетированных лекарственных форм. Для качественного и количественного обоснования преимуществ, разработанных ЛФ проведено сравнительное исследование с ЛФ таблетки ФЗ 50 мг 30 шт. в упаковке («Авексима», Россия). Растворение проводили в одинаковых условиях: 0,2 л воды очищенной при 25°C. Обнаружено, что при растворении заводских таблеток высвобождение ФЗ происходит медленно, спустя 60 мин не превышая $2,87 \times 10^{-2}$ г/л, что подтверждает малую растворимость ФЗ. При этом разработанные шипучие составы в тех же условиях высвобождали ФЗ с быстро и полностью, обеспечивая менее, чем за 5 мин, получение жёлтого, прозрачного раствора, готового к употреблению, с терапевтической концентрацией ФЗ $4,00 \times 10^{-2}$ г/л (Рисунки 18 и 19).

Таблица 7 – Показатели качества разработанных таблеток на момент изготовления

Показатели	Состав № 1	Состав № 2
Описание: таблетки шипучие белого цвета с вкраплениями 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	+	+
Подлинность УФ-спектры водного раствора от 230 до 400 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту ФЗ. Качественная реакция с гидроксидом натрия, появляется бурое окрашивание		
Количественное определение ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (%)	100,00±3,00	100,00±3,00
($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (мг)	4,00±0,12	4,00±0,12
($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (г/л)	0,040±0,001	0,040±0,001
Однородность дозирования, n=5, (%)	98,5 < 100 < 101,5	
Прочность на раздавливание ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=10), (Н)	77,2±3,0	79,6±5,0
Истираемость ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%)	1,00±0,23	0,50±0,31
Потеря в массе при высушивании, n=5, (%)	1,5±0,5	1,3±0,5
Распадаемость ($t_{cp} \pm \Delta t$, n=5), (с)	135±15	125±15
pH ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5)	6,0±0,5	6,0±0,5
Микробиологическая чистота	Выдерживают требования к 2 классу микробиологической чистоты	
Герметичность упаковки	Герметично. Краситель внутри образцов не обнаружен	
Упаковка	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	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	2 года	

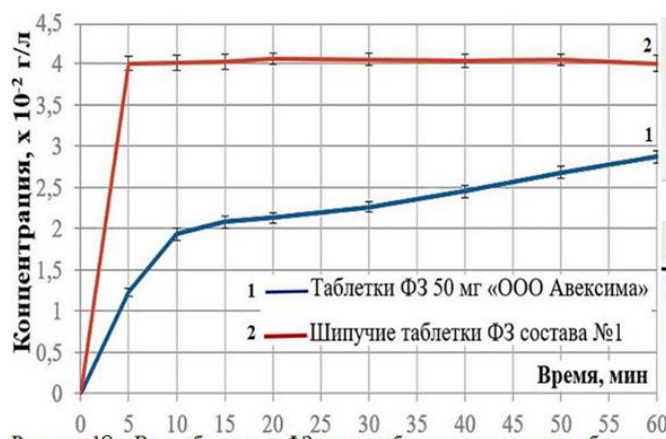


Рисунок 18 – Высвобождение ФЗ из разработанных шипучих таблеток и таблеток промышленного производства

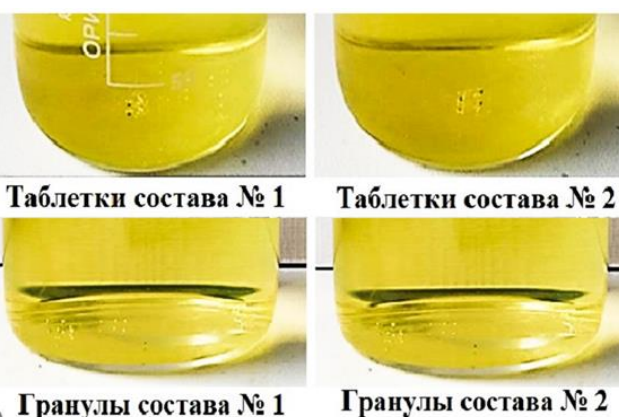


Рисунок 19 – Общий вид растворов, полученных растворением разработанных шипучих таблеток и гранул с ТД ФЗ

Рисунок 19 – Общий вид растворов, полученных растворением разработанных шипучих таблеток и гранул с ТД ФЗ

Исследование антимикробной активности разработанных шипучих гранул и таблеток.

Бактериостатическую активность разработанных ЛФ с ТД в опытах *in vitro* определяли методом кратных серийных разведений препаратов в МПБ в модификации С.А. Вичкановой (Таблица 8). Доказано сохранение антимикробного действия разработанных ЛФ. Можно рекомендовать разработанные шипучие гранулы и таблетки ФЗ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, мочеполовой системы и повреждений кожи.

Таблица 8 – Антимикробная активность образцов *in vitro*, мкг/мл (или разведение)

Объект исследования	Бактериостатическая концентрация, мкг/мл, $C_{cp} \pm \Delta C$, n=3		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6896
ФЗ – субстанция	3,90 част.1,95	3,90 част.1,95	3,90
Шипучие гранулы (состав № 1)	3,90 част.1,95	1,95	1,95
Шипучие таблетки (состав № 1)	3,90 част.1,95	1,95	1,95
Шипучие гранулы (состав № 2)	3,9	1,95	1,95
Шипучие таблетки (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.

Технологическая схема шипучих лекарственных форм с твердыми дисперсиями фуразолидона. Раздельное влажное гранулирование (Рисунок 20), состоит из стадий: **ВР 1. Санитарная подготовка производства.** Подготавливают воздух, дез. растворы для сан. обработки, помещения и оборудование, персонал, тех. одежду. **ВР 2. Подготовка исходных компонентов (сырья).** Порошки натрия карбоната; винную и яблочную кислоты, компоненты ТД (ФЗ и ПВП) и другие ВВ просеивают, собирая фракции частиц 45-250 м. Готовят ГЖ: для кислотного гранулята – 1-2% раствор ПВП в спирте этиловом 95%, 75±5°C; для основного гранулята – ФЗ и ПВП-24000 (1:15 по массе) растворяют в спирте этиловом 95%, 75±5°C. **ТП 3. Получение массы для таблетирования.** Раздельно загружают в контейнер сушилки-гранулятора основной и кислотный компоненты. Поочередно гранулируют их соответствующей ГЖ. Полученные грануляты сушат, просеивают (сита 1 мм), смешивают по пропорции. Опудривают скользящим ВВ (натрия бензоат, 2% от опудриваемой массы). В смеси количественно определяют ФЗ. Смесь передают на таблетирование. **ТП 4. Таблетирование и отбраковка.** Таблетируют смесь при необходимом давлении на плоскоцилиндрических пуансонах Ø25 мм. Таблетки обеспыливают, отсеивают от брака (сита 5 мм). Контроль качества. Некондиционные таблетки передают на ПО 6. **УМО 5. Фасовка и упаковка.** Таблетки упаковывают по 10 шт. в пропиленовый тубус с защелкивающейся влагонепроницаемой пробкой-колпачком из полиэтилена с влагопоглотителем. На упаковки

наклеивают этикетки. **ПО 6. Размол некондиционных таблеток.** Размол некондиционных таблеток с передачей порошка на ТП 4. Данная схема оптимальна для получения шипучих ЛФ, из которых быстро за 2-3 мин получают готовый к употреблению раствор с терапевтической дозой 0,004 г ФЗ, растворённого в 0,1 л воды, с комфортным рН $6,0 \pm 0,5$.



Рисунок 20 – Технологическая схема изготовления разработанных шипучих таблеток с ТД 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 $75\pm 2^\circ\text{C}$. 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. Основным компонентом гранулируют раствором ФЗ и ПВП (1:15 по массе) в спирте этиловом 95% при температуре при $75\pm 2^\circ\text{C}$. Кислотный – 3% раствором ПВП-24000 в спирте этиловом 95%. Грануляты опудривают; совместно или отдельно в соотношении, необходимом для получения $\text{pH}=6,0\pm 0,5$ при растворении ЛФ в воде. Таблеткируют 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 таблеток и гранул, с 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Беляцкая, А.В. Нитрофураны для наружного применения / А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова, **А.О. Елагина** и др. // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 38-47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
2. Беляцкая, А.В. Использование метода твердых дисперсий для повышения растворимости производного 5-нитрофурана / А.В. Беляцкая, **А.О. Елагина**, И.И. (мл.) Краснюк и др. // Сборник материалов докладов XIX международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии». 15-16 апреля 2019 г. North Charleston, USA, – 2019. – Т. 2. – С. 67-70.
3. Беляцкая, А.В. Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолидона / А.В. Беляцкая, **А.О. Елагина**, И.М. Кашликова и др. // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 8-11 апреля 2019 г. Тезисы докладов. – М.: Видокс. – 2019. – С. 61.
4. Беляцкая, А.В. Изучение механизмов повышения растворимости фуразолидона из твердой дисперсии с поливинилпирролидоном / А.В. Беляцкая, **А.О. Елагина**, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Сборник материалов Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Современные достижения фармацевтической науки и практики». 31 окт. 2019 г. Под ред. А.Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ. – 2019. – С. 148-151.
5. Beliatkaya, A.V. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone / A.V. Beliatkaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), **A.O. Elagina** et al. // **Moscow university chemistry bulletin.** – 2020. – Vol. 75. – N. 1. – P. 43-46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.
6. Нарышкин, С.Р. Влияние полимера на динамику растворения антипротозойных лекарственных средств / С.Р. Нарышкин, **А.О. Елагина**, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Science XXI century-2020: Proceedings of articles the V International scientific conference. June, 28-29. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow. – 2020. – С. 8-13.
7. **Елагина, А.О.** 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: сб. ст. по матер. XXXI-XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 2-3(19).** – Новосибирск: СибАК. – 2021. – С. 38-44.
8. **Елагина, А.О.** 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81.
9. **Елагина, А.О.** Изучение антимикробной активности твердых быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона в опытах in vitro / **А.О. Елагина**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) и др. // **Вестник воронежского государственного университета. Серия: химия. Биология. Фармация.** – 2022. – № 1. – С.70-77.
10. **Elagina, A.O.** Development of nitrofurane derivative: composition and technology of effervescent tablets with solid dispersions / **A.O. Elagina**, A.V. Belyatskaya et al. // **Farmatsiya i Farmakologiya.** – 2022. – Vol. 10. – Issue 1. – P. 55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68 [Scopus].
11. Беляцкая, А.В. Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения (Патент РФ № 2772430 от 19.05.2022 г.) / А.В. Беляцкая, **А.О. Елагина**, И.И. Краснюк (мл.) и др. // **Изобретения полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент).** № 14-2022, 11.05.2022-20.05.2022 ФИПС. – Москва. – С. 1-3.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

АФС – активная фармацевтическая субстанция; ВВ – вспомогательное вещество; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; НД – нормативная документация; НФ – нитрофураны; ПВП – поливинилпирролидон; ТД – твердая дисперсия; ФЗ – фуразолидон.