

Химико- фармацевтический журнал



МОСКВА • ФОЛИУМ • 2012

12

О. И. Никулина, И. И. Краснюк, А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк (мл.),
Ю. Я. Харитонов, В. А. Попков, В. Ю. Решетняк

ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФУРАЦИЛИНА ИЗ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость фурацилина. Были исследованы: фурацилин и его ТД с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ), поливинилпирролидоном-10000 (ПВП). Получение ТД увеличивает растворимость фурацилина в 2 раза и скорость его растворения в виде ТД с ПВП в 12 раз по сравнению с порошком фурацилина. Предполагается, что улучшение высвобождения фурацилина из ТД происходит по совокупности факторов, включающих снижение кристалличности, аморфизацию и межмолекулярные взаимодействия, предположительно по типу водородной связи.

Ключевые слова: твердые дисперсии; растворимость; растворение; высвобождение; фурацилин; полиэтиленгликоль-1500; поливинилпирролидон-10000; кристалличность

Фурацилин является химиотерапевтическим средством группы производных нитрофурана. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (стафилококков, стрептококков, дизентерийной и кишечной палочки, сальмонеллы, возбудителей паратифа и газовой гангрены и др.).

Назначают фурацилин в основном наружно для предупреждения и лечения гнойно-воспалительных процессов. Фурацилин обладает существенным недостатком — малой растворимостью в воде (1:4200).

Для повышения биодоступности лекарственных веществ (ЛВ) с низкой растворимостью в воде может быть использован прием введения их в твердые дисперсии [1–3]. Твердые дисперсии (ТД) — это би- или многокомпонентные системы, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с носителем [4, 5].

Цель данной работы — изучение высвобождения фурацилина из ТД.

Экспериментальная часть

В работе использован фурацилин производства Кристалл ГосНИИ ФГУП (Россия), отвечающий требованиям нормативной документации (НД 42-1610-06). В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 2000 и 3000, MERCK (Германия), поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 10000, SIGMA-ALDRICH, (США).

Технология приготовления твердых дисперсий. Образцы ТД с ПЭГ и ПВП получали методом приготовления раствора компонентов с последующим удалением растворителя. В качестве общего растворителя использовали спирт этиловый.

Методика приготовления твердых дисперсий фурацилина с ПВП и ПЭГ. В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали 0,15 г фурацилина, 20,0 мл спирта этилового и перемешивали на магнитной мешалке (200 об/мин) с термостатированием ($100 \pm 1^\circ\text{C}$) (модель MSH basic, IKA, Германия) до полного растворения субстанции. Далее небольшими порциями добавляли рассчитанную массу (согласно таблице) ПВП или ПЭГ и пе-

ремешивали до полного растворения полимера. Колбу термостатировали с помощью термостата (модель U15C, Германия) с температурой $40 \pm 2^\circ\text{C}$, присоединяли к ней вакуумную установку (модель УК 40–2М, Россия), и удаляли растворитель под вакуумом (остаточное давление 75 мм. рт. ст.).

Изучение растворения фурацилина и его ТД. В коническую колбу с образцом прибавляли 150 мл воды очищенной и помещали на магнитную мешалку (200 об/мин) с термостатированием ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) (модель MSH basic, IKA, Германия).

Через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирали по 5 мл раствора и восполняли отобранный объем водой очищенной. Растворы фильтровали через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм. При необходимости пробу разбавляли водой очищенной.

Оптическую плотность раствора измеряли на регистрирующем УФ-спектрофотометре UNICO, модель 2800 (USA) при длине максимума поглощения фурацилина (375 ± 2 нм) в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10,0 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (при анализе растворов фурацилина) или растворы полимеров (ПЭГ или ПВП) с учетом отбора проб и их разбавлений (предварительно было установлено, что исследуемые полимеры в описанных условиях полностью растворяются в течение 3 мин). В процессе предварительных исследований не было выявлено значительных отличий между УФ-спектрами субстанций фурацилина и фурацилина в составе ТД.

Рентгенофазовый анализ образцов проводили на аппарате ДРОН-4 (ПО “Буревестник”, Санкт-Петербург, Россия), излучение $\text{Cu K}\alpha$; режим работы: $U = 30$ кВ, $I = 25$ мА; съемка без вращения. Режим сканирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/20; время набора импульсов — 5 с; наполнитель при изготовлении образцов — приборное масло.

ИК-спектры поглощения образцов в вазелиновом масле записывали на однолучевом интерференционном ИК-спектрометре “Инфралюм ФТ-02” (НПФ “Льюмэкс”, Россия). Параметры съемки спектров: циклическая запись с количеством сканов 20, разрешение 1 см^{-1} , анодизация стандартная, диапазон измерения от 4000 до 400 см^{-1} . Фоновый спектр — воздух.

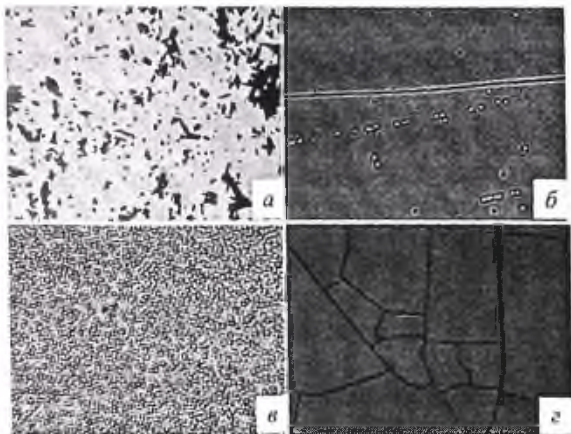


Рис. 1. Микрорентгенография субстанции фурацилина (а), ТД (фурацилин:ПВП) (1:10 по массе) (б), фурацилина после удаления этанола (в), ПВП после удаления этанола (г).

Микрорентгенографические исследования проводили на аппаратно-диагностическом комплексе "Диаморф" (Россия). Образец субстанции фурацилина для микроскопии готовили следующим образом. На поверхность предметного стекла наносили небольшое количество изучаемого порошка, смешивали с каплей вазелинового масла и микроскопировали под покровным стеклом.

В случае ТД с ПВП на предметное стекло наносили каплю раствора ЛВ и полимера в этаноле (в соотношении 1:10 по массе) и микроскопировали после удаления растворителя. Отдельно были изучены субстанции фурацилина и ПВП. На предметное стекло наносили каплю этанольного раствора фурацилина или ПВП и микроскопировали после удаления растворителя. Все фотографии получены при увеличении в 400 раз (рис. 1).

Результаты и их обсуждение

ТД фурацилина с ПЭГ представляет собой липкую, воскообразную, непрозрачную массу желтого цвета; ТД с ПВП — стеклообразная, прозрачная желтого цвета масса твердой консистенции.

Результаты измерений концентрации фурацилина в растворах при изучении его высвобождения в виде порошка и из ТД представлены в таблице и на рис. 2–4. Относительная погрешность определения средних значений концентрации фурацилина, приведенных в таблице, варьировалась от 3,8 до 5,7 %.

Как видно из полученных результатов (таблица, рис. 2–4) фурацилин лучше растворяется в виде ТД, причем растворимость и скорость высвобождения из ТД зависит от типа полимера и его содержания в дисперсии.

Уже через 5 мин концентрация фурацилина в растворе ТД с ПЭГ-2000 (соотношение ЛВ : полимер — 1:5 по массе) составляла $16,571 \cdot 10^{-2}$ г/л по сравнению с $3,149 \cdot 10^{-2}$ г/л для исходной субстанции, т.е. в 5,3 раза больше (рис. 2).

Изготовление ТД фурацилин — полимер с отношением менее, чем 1:5 по массе, не приводило к увеличению растворимости и скорости высвобождения ЛВ из ТД (рис. 2, 3). Исключение составляет ТД с ПВП в соотношении 1:4. При растворении данной ТД насыщенный

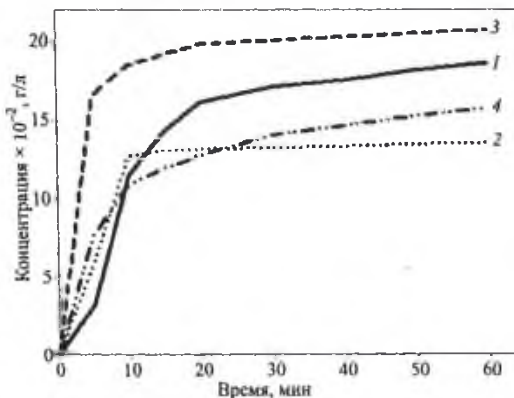


Рис. 2. Динамика высвобождения фурацилина: из субстанции (1), ТД с ПВП (1:2 по массе) (2), ТД с ПЭГ-2000 (1:5 по массе) (3), ТД с ПЭГ-3000 (1:5 по массе) (4).

раствор фурацилина образовывался раньше, чем при растворении субстанции ЛВ. Через 5 мин от начала растворения концентрация фурацилина в растворе данной ТД достигала постоянного значения $17,654 \cdot 10^{-2}$ г/л, в то время как в растворе порошка субстанции концентрация его ($17,528 \cdot 10^{-2}$ г/л) достигается только через 40 мин (рис. 3).

Профиль растворения ТД, содержащей ПВП, в соотношении 1:4 (по массе) почти такой же, как у ТД, содержащей ПЭГ-2000 в соотношении 1:5 (рис. 2 и 3). Отличия значений концентраций для данных ТД к концу эксперимента (у ТД с ПВП — $17,696 \cdot 10^{-2}$, у ТД с ПЭГ — $20,726 \cdot 10^{-2}$ г/л) не превышает 1,2.

Повышение содержания ПВП в составе ТД до соотношения ЛВ : ПВП — 1:6 (по массе) значительно увеличивает скорость растворения фурацилина (рис. 3). Интенсивное высвобождение фурацилина из данной ТД наблюдается в самом начале эксперимента; максимальная концентрация ЛВ достигается через 5 мин ($37,440 \cdot 10^{-2}$ г/л), что более чем в 11,0 раз превышает аналогичную по времени концентрацию в растворе субстанции ($3,149 \cdot 10^{-2}$ г/л). Далее в растворе ТД с ПВП (1:6) наблюдается резкое снижение содержания растворенного фурацилина (10 мин — $27,188 \cdot 10^{-2}$ г/л, 15 мин — $23,771 \cdot 10^{-2}$ г/л). И так до конца эксперимента, что можно объяснить процессом рекристаллизации ЛВ, так как на этом участке профиля растворения фурацилина (рис. 3, кривая 4) в слегка опалесцирующем растворе появлялась мутность. Через 60 мин растворимость фурацилина из ТД с ПВП (1:6) практически не изменялась.

При введении фурацилина и ПВП в ТД в соотношении 1:10 (по массе) выявлено значительное увеличение не только скорости растворения, но и растворимости ЛВ (рис. 3, 4). Характер профиля растворения данной ТД значительно отличается от характера профиля растворения остальных образцов. В первые 5 мин концентрация фурацилина в растворе данной ТД ($37,228 \cdot 10^{-2}$ г/л) превышает концентрацию в растворе субстанции ЛВ почти в 12 раз. При этом на профиле растворения ТД с ПВП (1:10) участок, свидетельствующий о рекристаллизации ЛВ, отсутствует. В отличие от остальных изучаемых образцов ТД получение ТД с ПВП (1:10) позволяет поддерживать на протяжении всего времени эксперимента ста-

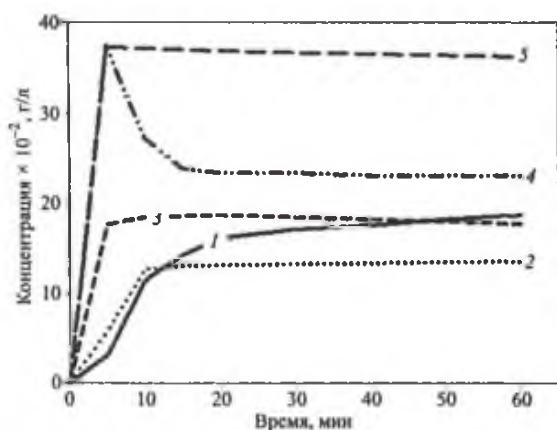


Рис. 3. Динамика высвобождения фурацилина: из субстанции (1), ТД с ПВП (1:2 по массе) (2), ТД с ПВП (1:4 по массе) (3), ТД с ПВП (1:6 по массе) (4), ТД с ПВП (1:10 по массе) (5).

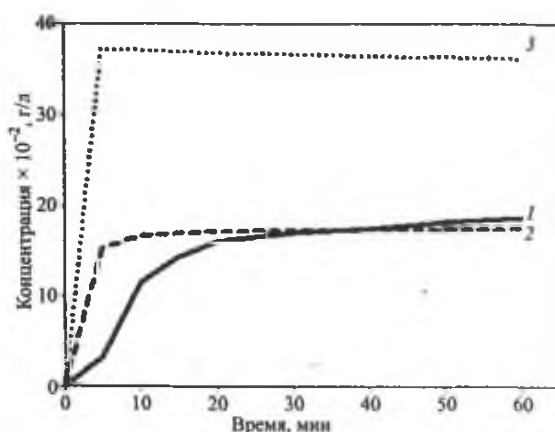


Рис. 4. Динамика высвобождения фурацилина: из субстанции (1), ТД с ПЭГ-2000 (1:10 по массе) (2), ТД с ПВП (1:10 по массе) (3).

бильно высокую концентрацию фурацилина, достигну-
тую в начале растворения.

Таким образом, концентрация фурацилина в растворе
данной ТД, начиная с 10 мин ($37,124 \cdot 10^{-2}$ г/л) и до ко-
нца эксперимента, практически не изменяется (60 мин —
 $36,164 \cdot 10^{-2}$ г/л). При этом растворимость фурацилина
из ТД с ПВП (1:10) по сравнению с субстанцией ЛВ к за-
вершению опыта возрастает в 2 раза.

Замена ПВП на ПЭГ-2000 в ТД с фурацилином при
том же соотношении 1:10 не даёт никаких преимуществ
при достижении максимального высвобождения ЛВ из
ТД. К концу эксперимента высвобождение из ТД с
ПЭГ-2000 не отличается от исходного порошка фураци-
лина (рис. 4).

Для выявления механизмов, лежащих в основе увели-
чения растворимости фурацилина из ТД, были использо-
ваны рентгенофазовый анализ, микрорентгенография и
ИК-спектроскопия.

На дифрактограмме ТД с ПВП интенсивность пиков
кристаллического фурацилина значительно снижена, по

сравнению с дифрактограммой порошка ЛВ (снижение
отмечено на кривой 2, рис. 5). На дифрактограмме ТД с
ПВП пики, отвечающие кристаллическому ЛВ, практи-
чески полностью маскируются спектром собственно по-
лимера, что может свидетельствовать о преобладании
аморфной фазы фурацилина над кристаллической, на ос-
новании чего можно предположить об аморфизации фу-
рацилина при образовании ТД.

Данные микрорентгенографического анализа согла-
суются с результатами рентгенофазового анализа. По
даным микрорентгенографии изучаемые объекты
представляют собой следующую картину.

Фурацилин наблюдается в виде жёлтых, крупных, ло-
маных, прозрачных кристаллов прямоугольной формы.
Часть кристаллов расщеплена по линейной оси. Средний
размер частиц ЛВ составляет $10,0 \pm 0,4$ мкм (рис. 1, а).

ТД с ПВП (рис. 1, б) не содержит характерных кри-
сталлов ЛВ и представляет собой жёлтую, прозрачную
пленку — раствор ЛВ в полимере, содержащий редкие
одиночные вкрапления мелких, трудно измеряемых объ-

Изменение концентрации фурацилина в растворах субстанции и твёрдых дисперсий во времени

Состав образца	Навеска, г	Концентрация фурацилина (10^{-2} г/л)*							
		Время отбора пробы, мин							
		5	10	15	20	30	40	50	60
Фурацилин	0,150	3,149	11,490	14,276	16,123	17,076	17,528	18,198	18,676
ТД фурацилин — ПВП (1:2)	0,150:0,300	5,874	12,696	13,039	13,130	13,221	13,312	13,434	13,525
ТД фурацилин — ПВП (1:4)	0,150:0,600	17,654	18,407	18,529	18,662	18,407	18,182	17,921	17,696
ТД фурацилин — ПВП (1:6)	0,150:0,900	37,440	27,188	23,771	23,346	23,346	23,073	23,073	23,073
ТД фурацилин — ПВП (1:10)	0,150:1,500	37,228	37,124	36,964	36,804	36,644	36,484	36,324	36,164
ТД фурацилин — ПЭГ-3000 (1:5)	0,150:0,750	7,663	10,901	11,909	12,723	14,029	14,641	15,253	15,739
ТД фурацилин — ПЭГ-2000 (1:5)	0,150:0,750	16,571	18,515	19,183	19,851	20,070	20,289	20,508	20,726
ТД фурацилин — ПЭГ-2000 (1:10)	0,150:1,500	15,285	16,658	16,952	17,144	17,247	17,310	17,373	17,435

* среднее значение из 5 определений.

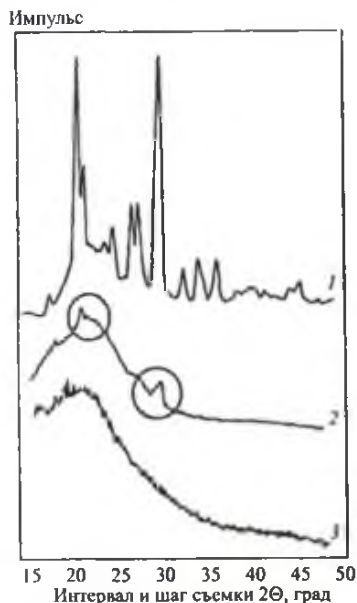


Рис. 5. Результаты рентгенофазового анализа образцов фурацилина (1), ТД с ПВП (1:10 по массе) (2), ПВП (3).

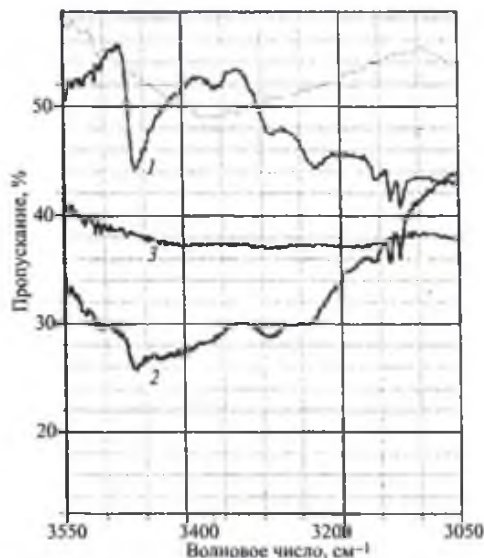


Рис. 6. Фрагменты ИК-спектров (в вазелиновом масле) в области 3550 – 3050 см^{-1} : фурацилин (1), ТД фурацилин : ПВП (1:2 по массе) (2), ПВП (3).

спектров, сопоставимых по внешнему виду с фурацилином после удаления растворителя. Полученная картина согласуется с результатами рентгенофазового анализа. ТД с ПВП мало отличается от ПВП без фурацилина после удаления этанола (рис. 1, 2).

Фурацилин после удаления растворителя представляется собой желтые, мелкие, трудно измеряемые прозрачные кристаллы, не характерные для исходного ЛВ (рис. 1, а).

ПВП после удаления растворителя — прозрачная, бесцветная, беспорядочно растрескивающаяся твердая пленка (рис. 1, б).

Полученные результаты позволяют предположить, что ТД с ПВП — комбинированная система, состоящая, в основном, из раствора фурацилина в полимере и содержащая незначительное количество твердой фазы ЛВ.

Выявлены некоторые различия в ИК-спектрах ТД и порошка фурацилина (рис. 6). ТД с ПВП готовили в соотношении ЛВ — полимер, равном 1:2 по массе, в виду того, что при большем содержании полимера в ТД его спектр маскирует спектр фурацилина. В области $\sim 3050 - 3550 \text{ см}^{-1}$ (полоса валентных колебаний NH) спектра ЛВ с ПВП (кривая 2) наблюдаются основные пики ЛВ на фоне широкой полосы поглощения, предположительно относящейся к колебаниям структуры с во-

дородными связями, образовавшимися в композите ЛВ + ПВП.

Таким образом, полученные в работе результаты позволяют считать, что оптимальным носителем для получения ТД фурацилина является ПВП, а не ПЭГ. Оптимальное соотношение фурацилин — ПВП, которое обеспечивает наибольшее высвобождение фурацилина из ТД, оказалось равным 1:10 по массе. Можно предположить, что это связано с аморфизацией ЛВ, получением твердого раствора ЛВ в полимере и с образованием межмолекулярных водородных связей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. У. Хабриев, В. Г. Кулес, А. П. Арзамасцев (ред.) и др., *Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов*, Медицина, Москва (2004), сс. 94 – 101.
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2007), сс. 76 – 77.
3. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, И. И. Краснюк (мл.) и др., *Фармация*, 3, 39 – 42 (2005).
4. Ю. В. Сквепень, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2002).
5. И. И. Краснюк, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2003).
6. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. ж.*, № 6, 34 – 37 (2005).

Поступила 05.12.11

STUDYING FURACILIN RELEASE FROM SOLID DISPERSIONS

O. I. Nikulina, I. I. Krasnyuk, A. V. Belyatskaya, I. I. Krasnyuk, Jr., Yu. Ya. Kharitonov, V. A. Popkov, and V. Yu. Reshetnyak

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The effect of solid dispersions (SDs) on the solubility of furacilin has been studied. Furacilin and its SDs with polyethyleneglycol (PEG-1500) and polyvinylpyrrolidone (PVP-10000) have been studied. It is established that SD formation leads to a twofold increase in the solubility of furacilin, while the speed of furacilin dissolution as SD with PVP is 12 times greater than in the powder form. It is suggested that the improvement of furacilin release from SD takes place due to several factors, which lead to a decrease in crystallinity, amorphization, and intermolecular interactions (formations of H-bonds).

Key words: solid dispersions; solubility; dissolution; release; furacilin; poly(ethylene glycol)-1500; poly(vinylpyrrolidone)-10000; crystallinity

тр
по
ме
ка
ле
тр
бу
ц
к
ст
п
р
л
(
н
в
т
в
к

Р
д
с
а
з
с

(
Г
в
Г
I