

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФУРАЦИЛИНА

О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, канд. фарм. наук,
И.И. Краснюк (мл.)*, докт. фарм. наук, **Л.А. Король**, канд. фарм. наук
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Разработана технология получения быстрорастворимых гранул и таблеток, содержащих твердые дисперсии фурацилина с поливинилпирролидоном-10000. Проведена оценка качества разработанных лекарственных форм, исследована их стабильность при хранении и определены сроки годности.

Ключевые слова: фурацилин, твердые дисперсии, поливинилпирролидон-10000, растворимость, шипучие таблетки, гранулы, биологическая доступность.

Терапевтический эффект лекарственного вещества (ЛВ) зависит от вида лекарственной формы (ЛФ) [1–4]. С помощью различных вспомогательных веществ (ВВ), технологии и оборудования можно получить лекарственные препараты (ЛП), отвечающие требованиям нормативной документации (НД), с одинаковой дозировкой, но при этом обладающие разной биологической доступностью (БД). Быстрорастворимые («шипучие») ЛФ (порошки, гранулы и таблетки)

стали особенно популярны у потребителей, поскольку обладают следующими преимуществами: они компактно хранятся, удобны для приема, быстро растворяются и снижают раздражающее действие ЛВ [5].

Фурацилин, типичный представитель нитрофуранов, широко применяется в медицине и фармации [6]. Быстрорастворимые ЛФ фурацилина весьма перспективны, но отсутствуют на современных российских и зарубежном фармацевтических рынках. Применение фурацилина ограничивает его крайне низкая растворимость в воде (1:5000). В процессе совершенствования технологии ЛФ особое внимание уделяется твердым дисперсиям (ТД), которые представляют собой би- или многокомпонентные нано- или коллоидно-дисперсные системы из ЛВ и носителя – твердые растворы с образованием комплексов с носителем. Использование ТД в медицине перспективно для повышения БД за счет увеличения растворимости ЛВ и скорости высвобождения из ЛФ [1, 7].

Разработка технологии быстрорастворимых ЛФ с применением ТД фурацилина представляется актуальной проблемой фармацевтической науки и практики, решение которой обогатит современную фармацию эффективными ЛП с повышенной БД.

Цель настоящего исследования – с учетом действующей НД, современной технологии производства ЛФ и факторов, влияющих на терапевтическую активность, теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления быстрорастворимых ЛФ фурацилина с содержанием ТД с целью приготовления растворов для наружного применения.

Экспериментальная часть

В работе использована российская субстанция фурацилина (ФС 42-2522-88), а в качестве носителя ТД – поливинилпирролидон-10000 (ПВП) производства США.

В результате ранее проведенных исследований [1, 7] установлено, что получение ТД (фурацилин–ПВП) методом удаления растворителя (этилового спирта) значительно повышает растворимость и скорость растворения ЛВ. Ранее были выявлены причины увеличения растворимости ЛВ из ТД: снижение кристалличности, повышение аморфности ЛВ, получение его коллоидных растворов и образование межмолекулярных водородных связей ЛВ–ПВП. Микронизацию образцов осуществляли в аналитической мельнице (Analyticalmill) ИКАА 11basic при скорости помола 25000 оборотов/мин. Время измельчения – 1 мин. Концентрацию ЛВ в растворах устанавливали методом УФ-спектрофотометрии на аппарате UNICO-2800 в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10,0 мм. Микробиологические исследования выполняли в асептических условиях методом диффузии в мясо-пептонный агар, применяя 20-часовые культуры тест-штаммов, полученных из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГИСК) им. Л.А. Тарасевича (Москва). Используемые тест-штаммы имели типичные видовые морфологические, тинкториальные, культуральные и биохимические свойства. Гранулят получали на установке для грануляции BOSCH «Mucrolab».

Экспериментально установлено оптимальное соотношение фурацилина и ПВП для вводимой в гранулят ТД – не более 1:2 (по массе). Данное соотношение позволяет получить гранулирующую жидкость (ГЖ) с оптимальной вязкостью, снизить ее объем, ускорить гранулирование, избежать комкования и адгезии гранулята к оборудованию. Раздельным влажным гранулированием кислотного и основного компонентов газообразующей системы этанольным раствором компонентов ТД (фурацилина и ПВП) был получен гранулят состава 1 (табл. 1).

Для получения гранулята состава 1 смесь ЛВ:ПВП (1:1-3) растворяли в спирте этиловом 95±1% при соотношении смеси и спирта 1:100–300 (по массе) при температуре 95±5°C. Применение в качестве гранулирующей жидкости спиртового раствора компонентов ТД более перспективно, так как позволяет получить ТД методом «удаления растворителя». Полученный раствор делили на 2 равные части, одной из них гранулировали порошок гидрокарбоната натрия, взятый в количестве 1,0:34,0–34,5 от общей массы ЛВ, другой – гранулировали порошок лимонной кислоты (1,0:39,0–39,5 от общей массы ЛВ). Далее основной и кислотный грануляты смешивали в соотношении 1,00:1,12–1,14, необходимом для создания рН

Таблица 1

СОСТАВ 1 РАЗРАБОТАННОГО БЫСТРОРАСТВОРИМОГО ГРАНУЛЯТА

Компонент Гранулирующая жидкость	Содержание на 100 г гранулята, г Спиртовой раствор компонентов твердой дисперсии
Фурацилин	1,300
Поливинилпирролидон	2,250
Фурацилин-поливинилпирролидон	1,00:1,73
Лимонная кислота	51,485
Натрия гидрокарбонат	44,965
Отношение кислотного и основного гранулятов (по массе)	1,63:1,44

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ СОСТАВА 1 НА МОМЕНТ ИЗГОТОВЛЕНИЯ (n=6)

Показатели	Результат измерения
Внешний вид	Смесь светло- и темно-желтых гранул
Подлинность	Красное окрашивание с раствором гидроксида натрия
Концентрация ЛВ в растворах гранулятов, г/л	0,2000±0,0086
Концентрация ЛВ в растворах гранулятов, %*	100,00±4,30
Насыпная масса до утряски, г/см ³	0,836±0,025
Насыпная масса после утряски, г/см ³	1,002±0,035
Сыпучесть, г/с	16,242±0,812
Угол естественного откоса, °	47±4
Влажность, %	1,07±0,12
Распадаемость, с	33±5
рН	5,5±0,1

*От массы ЛВ, содержащейся в растворяемой навеске гранулята.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗРАБОТАННЫХ СОСТАВОВ

Изучаемый раствор	Концентрация, %	Зона задержки роста тест-микроорганизма, мм (n=6, p=0,95)				
		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 24433	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> 8494
Фурацилин в воде, 25°C	0,003	—	—	—	—	—
Фурацилин в воде, 100°C	0,020	24,3±0,8	—	24,9±0,12	—	20,5±1,2
Гранулят состава 1	0,020	25,0±1,3	—	25,8±0,24	—	20,2±0,8
Поливинилпирролидон	—	2,1±0,3	—	—	—	—
Лимонная кислота	—	—	—	—	—	—
Гидрокарбонат натрия	—	—	—	—	—	—

Примечание. (—) — отсутствие антимикробного действия

5,5±0,5 в растворе, предполагаемом к употреблению. На основании результатов исследований можно заключить, что основные технологические характеристики указанного гранулята удовлетворяют предъявляемым требованиям (табл. 2).

Изучено влияние ТД на специфическую активность фурацилина в опытах *in vitro* (табл. 3). Доказано сохранение антимикробного действия разработанных ЛФ с ТД, растворы которых обладают такой же антимикробной активностью, как раствор субстанции ЛВ, приготовленный «традиционным» длительным растворением ЛВ в кипящей воде.

На основе разработанного гранулята получены «шипучие» таблетки. В состав смеси вводили скользящее ВВ — магния стеарат в количестве 1% от опудриваемой массы. К таблетированию был подготовлен «шипучий» гранулят (табл. 4.)

Для выявления оптимального режима таблетирования изучали зависимость основных характеристик таблеток от величины давления прессования. Оптимальное давление прессования гранулята 1 составило 200 мПа. Показатели качества разработанных таблеток фурацилина (табл. 5) в целом оказались удовлетворительными.

С помощью методик фармакопейной статьи «Сроки годности лекарственных средств» (ГФ XII)

Таблица 4

СОСТАВ РАЗРАБОТАННЫХ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК ФУРАЦИЛИНА

Ингредиенты	Таблетка состава 1	
	г	%
Фурацилин	0,040	1,29
Поливинилпирролидон	0,069	2,22
Кислота лимонная	1,583	50,98
Гидрокарбонат натрия	1,382	44,51
Стеарат магния	0,031	1,00

установили рекомендуемый срок хранения таблеток фурацилина — 2 года.

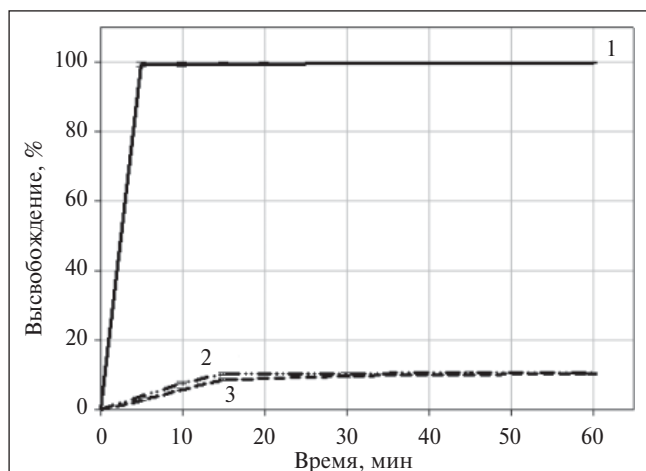
Сравнительное исследование высвобождения ЛВ при применении пациентом показало удобство разработанной ЛФ, содержащей ТД, и быстроту приготовления раствора из них в сравнении с выпускающимися «традиционными» таблетками фурацилина (см. рисунок). При помещении выпускаемых таблеток фурацилина в 200 мл воды при температуре 37±1°C насыщение раствора проходило крайне медленно, не превышая по истечении 1 ч 0,021 г/л (согласуется с пределом растворимости — 1:5000), а разработанные таблетки с ТД в тех же условиях насыщали раствор до терапевтической концентрации (0,2 г/л) менее чем за 2 мин, образуя 0,02% раствор ЛВ, готовый к употреблению.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА «ШИПУЧИХ» ТАБЛЕТОК ФУРАЦИЛИНА (n=6)

Показатели	Значение
Внешний вид	Светло-желтые таблетки с мраморностью желтого цвета
Подлинность	Аналогично гранулятам (см. табл. 2)
Средняя масса, г	3,105±0,140
Концентрация ЛВ, г/л	0,20±0,02
Концентрация ЛВ, %* (см. табл. 2)	100,00±4,4
Прочность на сжатие, кг**	8,220±0,566
Коэффициент прессования, г/см	5,175±0,104
Истираемость, %	98,869±0,100
Влажность, %	1,050±0,068
Распадаемость, с	95,0±5,0
pH	5,5±0,1

**Нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку



Динамика насыщения растворов фурацилином:
 1 – разработанные шпучие таблетки фурацилина;
 2 – таблетки фурацилина ОАО «Татхимфармпрепараты»
 (Р. № ЛС-001911, серия 29); 3 – таблетки фурацилина
 ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод»
 (ЛРС-009026/10, серия 29)

Предложенная технология наиболее совершенна и перспективна, так как совмещает получение ТД, смешивание компонентов, грануляцию, сушку, опудривание в одном аппарате, что способствует созданию непрерывного производства с высокой производительностью. Разработанная технология позволяет не только повысить биологическую доступность, но и значительно сократить время растворения, отказавшись от «традиционного», длительного растворения ЛП в кипящей воде, а также упростить способ применения, сделав его удобным. По результатам работы подана заявка на изобретение

в Роспатент № 2014153661/15 от 19.01.2015 г. «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина».

Выводы

1. На основании технологических и биофармацевтических исследований обоснована и разработана технология быстрорастворимых гранулята и таблеток с применением твердой дисперсии фурацилина в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

2. Проведена оценка качества разработанных лекарственных форм, исследована их стабильность в процессе хранения и определены сроки годности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Никулина (Степанова) О.И., Краснюк И.И., Харитонов Ю.Я., Грих В.В. Биофармацевтические аспекты применения твердых дисперсий. А.И. Тенцова. Эпоха в фармации (под ред. Н.Д. Бунатян, Н.Б. Деминой, Г.С. Киселевой). М.: Перо, 2014; 62–66.
2. Емшанова С.В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования. Хим.-фарм. журн. 2008; 42. (2): 38–43.
3. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С., Алексеева С.К. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. Фармация, 2008; 4: 52–56.
4. Павлова Л.В., Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л., Смелова С.Г. Твердые дисперсии бутадииона с трисамином в качестве гидрофильного носителя. Фармация, 2006; 3: 31–35.
5. Шевченко А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм. Вест. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация, 2006; 2: 420–423.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., М.: РИА «Новая волна»; 2012; 1216.
7. Никулина (Степанова) О.И., Краснюк И.И., Беляцкая А.В. и др. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий. Хим.-фарм. журн. 2012; 46 (12): 49–52.

Поступила 26 апреля 2014 г.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF INSTANT FURACILIN FORMULATIONS

O.I. Stepanova; A.V. Belyatskaya, PhD; I.I. Krasnyuk, Jr., PhD; L.A. Korol, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 11991, Russia

SUMMARY

The authors propose the most sophisticated and promising technology to prepare instant granules and tablets containing solid dispersions of furacilin and polyvinylpyrrolidone-10000. The quality of the designed dosage forms was assessed; their storage stability was investigated and their shelf-lives were defined. The above technology makes it possible to combine the preparation of solid dispersions, the stirring of components, granulation, and drying in the same apparatus, which allows for continuous production and high efficiency. The developed technology permits not only higher bioavailability of poorly soluble furacilin, but also its significantly less dissolution time.

Key words: furacilin, solid dispersions, polyvinylpyrrolidone-10000, solubility, effervescent tablets, granules, bioavailability.

REFERENCES

1. Krasnyuk I.I. (мл.), Beljackaja A.V., Nikulina (Stepanova) O.I., Krasnyuk I.I., Haritonov Ju.Ja., Grih V.V. Biopharmaceutical aspects of solid dispersions. «Antonina Ivanovna Tencova. Era in Pharmacy» (ed. Bunatjan N.D., Deminoj N.B., Kiselevoj G.S.). Moscow: Pero, 2014; 62–66 (in Russian).
2. Emshanova S.V. Methodological approaches to the selection of excipients for tablet formulations by direct compression. Himiko-farmaceutičeskij zhurnal, 2008; 42. (2): 38–43 (in Russian).
3. Sizjakov S.A., Alekseev K.V., Sul'din A.S., Alekseeva S.K. Modern excipients in direct compression. Farmacija. 2008; 4: 52–56 (in Russian).
4. Pavlova L.V., Zhnjakina L.E., Tkachenko M.L., Smelova S.G. The solid dispersions with butadiontriamine as a hydrophilic carrier. Farmacija. 2006; 3: 31–35 (in Russian).
5. Shevchenko A.M. Prospects for production and use of solid dosage forms of instant. Vestnik Voronezhskogo gos.un-ta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija. 2006; 2: 420–423 (in Russian).
6. Mashkovskij M.D. Drugs. 16 th. ed. Moscow: RIA «Novajavolna»; 2012; 1216 (in Russian).
7. Nikulina (Stepanova) O.I., Krasnyuk I.I., Beljackaja A.V. et al. Study of the release of solid dispersions furacilin. Himiko-farmaceutičeskij zhurnal. 2012; 46. (12): 49–52 (in Russian).