<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81>
УДК 615.2

Оригинальная статья / Research article

Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона

А. О. Елагина^{1*}, А. В. Беляцкая¹, И. И. Краснюк (мл.)¹, И. И. Краснюк¹, О. И. Степанова¹,
А. Н. Воробьев², Т. В. Фатеева³

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Елагина Анастасия Олеговна. E-mail: a.o.elagina@gmail.com

ORCID: А. О. Елагина – <https://orcid.org/0000-0001-5255-3991>; А. В. Беляцкая – <https://orcid.org/0000-0002-8214-4483>; И. И. Краснюк (мл.) – <https://orcid.org/0000-0001-8557-8829>;
И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>; О. И. Степанова – <https://orcid.org/0000-0002-9885-3727>; А. Н. Воробьев – <https://orcid.org/0000-0002-7182-9911>;
Т. В. Фатеева – <https://orcid.org/0000-0002-8231-0621>.

Статья поступила: 29.06.2021

Статья принята в печать: 25.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

Резюме

Введение. В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний востребованы действующие вещества (ДВ), характеризующиеся низкой резистентностью микроорганизмов, высокой специфичностью механизма действия и широким спектром антимикробной активности. Фуразолидон (ФЗ) – ДВ отвечающее данным критериям, однако тот факт, что он практически нерастворим в воде существенно ограничивает его применение. Повысить растворимость и скорость растворения ДВ с низкой растворимостью в воде позволяет метод твердых дисперсий (ТД). Предшествующие исследования свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения ФЗ в воде из ТД с поливинилпирролидоном-24 000 (ПВП-24 000) в соотношении с ДВ > 6:1 по массе. Вследствие этого, становится возможным введение ТД ФЗ в состав быстрорастворимых шипучих лекарственных форм, например, гранул для получения растворов для наружного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Цель. Разработка состава и технологии получения шипучих гранул на основе твердых дисперсий ФЗ для получения раствора для наружного применения.

Материалы и методы. Субстанция ФЗ, поливинилпирролидон-24 000 ± 2000 (ПВП-24 000 ± 2000), винная кислота, яблочная кислота, натрия карбонат безводный, спирт этиловый 96 %, вода очищенная. Гранулы получали методом гранулирования в псевдоожиженном слое. Анализ полученных гранул проводили по показателям: описание, размер гранул, потеря в массе при высушивании, распадаемость, однородность дозирования согласно ОФС.1.4.1.0004.15 «Гранулы». Также осуществляли качественное и количественное определение ДВ, анализировали pH водного раствора гранул. С целью изучения стабильности и сроков годности образцы гранул были заложены на хранение согласно ОФС.1.10009.15 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Результаты и обсуждение. Разработаны состав и технология шипучих гранул ФЗ для получения раствора для наружного применения. Гранулы получены методом раздельного гранулирования основного (содержащего ТД ДВ) и кислотного компонентов с последующим смешиванием в соотношениях, обеспечивающих получение раствора ФЗ с концентрацией 0,004 % в воде комнатной температуры. Проведена оценка качества, полученных составов, определены срок годности (2 года) и условия хранения (в сухом защищенном от света месте при температуре 25 °С) разработанных составов гранул.

Заключение. В результате технологических и химико-фармацевтических исследований с помощью метода ТД разработана новая лекарственная форма ФЗ – шипучие гранулы, позволяющая получать водный раствор с концентрацией ДВ 0,004 % меньше, чем за 5 минут без нагревания. По результатам работы подана заявка в Роспатент № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения».

Ключевые слова: фуразолидон, твердые дисперсии, поливинилпирролидон (ПВП), шипучие гранулы, растворимость, 2 класс БКС

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. О. Елагина, А. В. Беляцкая и И. И. Краснюк (мл.) планировали и осуществляли проведение экспериментальных исследований, проводили анализ полученных результатов, статистическую обработку результатов, написание текста статьи. А. Н. Воробьев консультировал при проведении гранулирования. И. И. Краснюк осуществил критический пересмотр текста публикации. О. И. Степанова осуществила перевод на английский язык. Т. В. Фатеева участвовала в комплексной оценке качества разработанных составов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов.

Для цитирования: Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Воробьев А. Н., Фатеева Т. В. Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):75–81. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81>

Development of Effervescent Granules with Solid Dispersion of Furazolidone

Anastasiya O. Elagina^{1*}, Anastasiya V. Beliatskaya¹, Ivan I. Krasnyuk (Jr.)¹, Ivan I. Krasnyuk¹,
Olga I. Stepanova¹, Aleksandr N. Vorob'yov², Tatiana V. Fateeva³

¹ I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7/1, Greena str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Anastasiya O. Elagina. E-mail: a.o.elagina@gmail.com

© Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Воробьев А. Н., Фатеева Т. В., 2022

© Elagina A. O., Beliatskaya A. V., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Vorob'yov A. N., Fateeva T. V., 2022

ORCID: Anastasiya O. Elagina – <https://orcid.org/0000-0001-5255-3991>; Anastasiya V. Beliatskaya – <https://orcid.org/0000-0002-8214-4483>;
Ivan I. Krasnyuk (Jr.) – <https://orcid.org/0000-0001-8557-8829>; Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>; Olga I. Stepanova – <https://orcid.org/0000-0002-9885-3727>;
Aleksandr N. Vorob'yov – <https://orcid.org/0000-0002-7182-9911>; Tatiana V. Fateeva – <https://orcid.org/0000-0002-8231-0621>.

Received: 29.06.2021

Revised: 25.01.2022

Published: 25.02.2022

Abstract

Introduction. Treatment of infectious and inflammatory diseases demands active substances (AS), characterized by low resistance of microorganisms, high specificity of the mechanism of action and a wide range of antimicrobial activity. Though furazolidone (FZ) – AS meets these criteria, however, practically insolubility in water significantly limits its use. Use of the solid dispersion method (SD) could increase the solubility and dissolution rate of AS with low water solubility. Previous studies indicate an increase in the solubility and dissolution rate of FZ in water from SD with polyvinylpyrrolidone-24 000 (PVP-24 000) in a ratio with AS > 6:1 by weight. As a result, it becomes possible to introduce SD FZ into the composition of rapidly dissolving effervescent dosage forms, for example, granules for obtaining solutions for external use for the treatment of infectious and inflammatory diseases.

Aim. Development of the composition and technology for producing effervescent granules based on solid dispersions of FZ for obtaining a solution for external use.

Materials and methods. FZ substance, polyvinylpyrrolidone-24 000 ± 2000 (PVP-24 000 ± 2000), tartaric acid, malic acid, sodium carbonate anhydrous, ethyl alcohol 96 %, purified water. We provided the granules through fluidized bed granulation. The analysis of the obtained granules included the following parameters: description, granule size, loss in mass on drying, disintegration, uniformity of dosage according to GPM 1.4.1.0004.15 "Granules". Then followed a qualitative and quantitative determination of AS and analysis of the pH of the aqueous solution of the granules. To study the stability and shelf life of the samples of granules, we laid them to the storage in accordance with GPM 1.10009.15 "Stability and shelf life of drugs".

Results and discussion. We developed the composition and technology of FZ effervescent granules for obtaining a solution for external use. Granules are obtained by separate granulation of the main (containing a SD AS) and acid components, followed by mixing in ratios that provide a solution of FZ with a concentration of 0.004 % in water at room temperature. Later we assessed the quality of the obtained compositions and determined, the shelf life (2 years) and storage conditions (in a dry, dark place at a temperature of 25 °C) of the developed compositions of granules.

Conclusion. As a result of technological and chemical-pharmaceutical research using the SD method, we developed a new FZ dosage form – effervescent granules, which makes it possible to obtain an aqueous solution with a concentration of FZ 0.004 % in less than 5 minutes without heating. Based on the results of the work, an application was filed with Rospatent No. 2021105988 dated 10.03.2021, "Fast-dissolving dosage form of furazolidone and a method for its production".

Keywords: furazolidone, solid dispersions, polyvinylpyrrolidone (PVP), effervescent granules, solubility, BCS class 2

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anastasiya O. Elagina, Anastasiya V. Beliatskaya and Ivan I. Krasnyuk (Jr.) planned and carried out experimental studies, analyzed the results obtained, statistically processed the results, and wrote the text of the article. Aleksandr N. Vorob'yov advised on granulation. Ivan I. Krasnyuk carried out a critical revision of the publication text. Olga I. Stepanova translated into English. Tatiana V. Fateeva took part in a comprehensive assessment of the quality of the developed formulations. All authors took part in the discussion of the results.

For citation: Elagina A. O., Beliatskaya A. V., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Vorob'yov A. N., Fateeva T. V. Development of effervescent granules with solid dispersion of furazolidone. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81>

ВВЕДЕНИЕ

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, востребованы действующие вещества (ДВ) характеризующиеся низкой резистентностью микроорганизмов и широким спектром антимикробной активности. ДВ, удовлетворяющие этим требованиям, часто относятся ко 2-му классу биофармацевтической системы классификации (БКС, BCS) [1]. Одним из таких ДВ, вследствие специфичности механизма действия, является фуразолидон (ФЗ). Положительные особенности ФЗ – медленное развитие устойчивости микроорганизмов к нему, эффективность в отношении ряда бактерий, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам [2].

ФЗ рекомендован для профилактики и лечения заболеваний мочеполовой системы, таких как цистит, уретрит и вагинит, эффективен при кандидозе, трихо-

монадных инфекциях, лямблиозе, шигеллиозе (клинические рекомендации МЗ от 23.01.19 2019 года (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8). Применяется местно при комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и носоглотки, кожи. Традиционно применяется наружно в виде растворов с концентрацией 0,004 % (1:25 000) при комплексном лечении небольших ран, склонных к инфицированию [2, 3].

ФЗ – производное нитрофурана, желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, не гигроскопичен, практически не растворим в воде и спирте этиловом 96 % [4]. На фармацевтическом рынке РФ ФЗ представлен таблетками с дозировкой 50 мг. В связи с тем, что ФЗ практически не растворим в воде, изготовление раствора для местного и наружного применения [терапевтическая концентрация 1:25 000 (0,004 %)] из данных та-

блеток является длительным и трудоёмким процессом, сопряженным с предварительным измельчением, кипячением и дальнейшим охлаждением раствора [2].

Повышение растворимости ДВ позволит создать быстрорастворимые шипучие лекарственные формы (ЛФ) ФЗ, расширит возможности и удобство его применения.

Одним из методов, позволяющим повысить растворимость и скорость растворения ДВ, является метод твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие собой высоко диспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [3]. Технология ТД используется для увеличения высвобождения ДВ из ЛФ, повышения фармакологической активности и биодоступности за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ДВ [5–8].

В ходе предшествующих исследований по повышению растворимости и скорости растворения ФЗ методом ТД в качестве оптимального носителя был выбран поливинилпирролидон-24 000 (ПВП-24 000) в соотношении >6:1 по массе к ДВ. При этом растворимость ТД ФЗ возрастает в 1,56 раза. Скорость растворения ТД ФЗ возрастает в 3–1,9 раза в интервале времени от 5 до 15 мин от начала растворения, соответственно [9].

Вследствие этого становится возможным введение ТД ФЗ в состав шипучих ЛФ, например, гранул для получения растворов для наружного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожных покровов, мочеполовой системы, рта и носоглотки [10].

Цель. Разработка состава и технологии получения шипучих гранул на основе твердой дисперсии фуразолидона для получения раствора для наружного применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препараты и реактивы: субстанция фуразолидона (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия), ПВП-24 000 ± 2000 (Sigma-Aldrich, США), винная кислота (ООО «АльбаХим», Россия), яблочная кислота (ООО «АльбаХим», Россия), карбонат натрия безводный х.ч. (Купавнареактив, Россия), спирт этиловый 96 % (ООО «Константа-Фарм М», Россия), вода очищенная.

Приборы и аппаратура: весы лабораторные MWP-150 (CAS, Южная Корея), весы аналитические GH-202 (AND, Япония), установка для грануляции «Mucrolab» (BOSCH, Германия), спектрофотометр UNICO, модель 2800 (UNICO, США), магнитная мешалка MSH basic (IKA, Германия), иономер лабораторный И-160МИ (ООО «Измерительная техника», Россия), влагомер MA35M (Sartorius Weighing Technology GmbH, Германия), просеивающая машина AS 200 control (Retsch GmbH, Германия).

Методики

Получение основного гранулята с ТД ФЗ. Для получения гранулирующей жидкости (ГЖ) растворяли ФЗ и ПВП-24000 в спирте этиловом 96 % при нагревании на водяной бане (95 ± 5 °C). В продуктовый контейнер установки для грануляции «Mucrolab» загружали порошок карбоната натрия безводного, предварительно измельченного и последовательно просеянного через сита с диаметром отверстий 250 мкм и 45 мкм с использованием просеивающей машины AS 200 control. Фракции частиц более 250 мкм и менее 45 мкм не гранулировали. Проводили гранулирование в псевдоожиженном слое, параметры гранулирования стандартные.

Получение кислотных гранулятов. Для получения ГЖ растворяли ПВП-24000 в спирте этиловом 96 % при нагревании на водяной бане (95 ± 5 °C). В продуктовый контейнер загружали порошок винной или яблочной кислот, обработанный аналогично порошку карбоната натрия безводного.

Получение гранул составов 1 и 2. Для получения гранул составов 1 и 2 основной и кислотный гранулят смешивали в соотношениях – 1,0:1,3 и 1,0:1,1, соответственно таблице 1, вводили скользящее вспомогательное вещество (ВВ) – натрия бензоат в количестве 2 % от опудриваемой массы. Данное скользящее ВВ было выбрано вследствие растворимости в воде, обеспечивающей образование прозрачных растворов при растворении разработанных составов. Полученные гранулы фасовали в однодозовые герметичные упаковки – саше.

Качественные испытания. Согласно ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» проводили исследование полученных гранул по испытаниям: описание, размер гранул, потеря в массе при высушивании, распадаемость, однородность дозирования. Также проводили качественное и количественное определение ДВ, измеряли pH водных растворов гранул. Определяли срок годности и условия хранения. Качественная реакция на ФЗ – бурое окрашивание при взаимодействии с натрия гидроксидом [4]. Одну дозу гранул 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, наблюдали бурое окрашивание.

Сравнительный анализ высвобождения ФЗ из разработанных шипучих гранул и заводских таблетированных ЛФ. В коническую колбу с образцом (разработанные шипучие гранулы или таблетки промышленного производства ФЗ), прибавляли 200 мл воды очищенной (20 ± 1 °C). Для детального изучения динамики высвобождения ФЗ из твердых ЛФ через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин от начала растворения отбирали по 5 мл раствора и восполняли отобранный объем водой очищенной. Растворы фильтровали через шприцевые насадки Minisart с диаметром пор

Таблица 1. Составы разработанных гранул с твердой дисперсией фуразолидона

Table 1. Compositions of the developed granules with solid dispersion of furazolidone

Ингредиент Ingredient	Состав № 1 Speciation №1			Состав № 2 Speciation №2		
	на 1 дозу гранул for 1 dose of granules		на 100,0 by 100.0	на 1 дозу гранул for 1 dose of granules		на 100,0 by 100.0
	г g	%	г g	г g	%	г g
Фуразолидон Furazolidone	0,004	0,105	0,105	0,004	0,114	0,114
ПВП-24000 (в основном и кислотном грануляте) PVP-24000 (in based and acidic granulate)	0,061/0,006	1,605/0,158	1,605/0,158	0,061/0,005	1,743/0,143	1,743/0,143
Натрия карбонат безводный Sodium carbonate anhydrous	1,558	41,000	41,000	1,574	44,971	44,971
Винная кислота Wine acid	2,095	55,132	55,132	–	–	–
Яблочная кислота Apple acid	–	–	–	1,786	51,029	51,029
Натрия бензоат Sodium benzoate	0,076	2,000	2,000	0,070	2,000	2,000
Итого масса: Total weight:	3,800	100,000	100,000	3,500	100,000	100,000

0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон. При необходимости пробу разбавляли водой очищенной. Проводили количественное определение ФЗ в исследуемых образцах.

Использование не фармакопейной методики, адаптированной под сравнительный анализ высвобождения ФЗ (в одинаковых условиях) из быстрорастворимой ЛФ гранулы (растворение не более 5 мин), так и из обычных таблеток ФЗ (высвобождение через 45 мин), обосновано стремлением наглядно продемонстрировать быстроту и удобство приготовления раствора из разработанных шипучих гранул по сравнению с имеющимися на фармацевтическом рынке таблетками ФЗ, из которых в аналогичных условиях невозможно приготовить раствор ДВ с терапевтической концентрацией 0,004 % даже через 60 мин от начала растворения.

Изучение растворения ФЗ. Коническую колбу с образцом (разработанные шипучие гранулы ФЗ, таблетки промышленного производства ФЗ) помещали на магнитную мешалку (200 об/мин) с термостатированием ($20 \pm 1^\circ\text{C}$), прибавляли 150 мл воды очищенной. 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 диаметром пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон. При необходимости пробу разбавляли водой очищенной. Проводили количественное определение ФЗ в исследуемых образцах.

Использование методики обосновано тем, что разработанные шипучие гранулы предназначены для получения раствора для наружного применения путем растворения в воде комнатной температуры. Сравнение с динамикой растворения промышленно произведенных таблеток ФЗ наглядно демонстрирует быстроту и удобство приготовления раствора из разработанных шипучих гранул.

Количественное определение ФЗ. Количественное определение ФЗ в растворах исследуемых образцов (гранулы, таблетки ФЗ 50 мг (Авексима) проводили методом УФ-спектрофотометрии. В мерную колбу на 500 мл помещали одну дозу гранул, растворяли в 100 мл воды очищенной, раствор перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 мин (скорость 200 об/мин). Доводили объем полученного раствора до метки водой очищенной, перемешивали. Отобранные пробы фильтровали через шприцевые насадки Minisart с диаметром пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон.

Помещали в кювету полученный раствор и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 366 ± 2 нм. Предварительно установлено отсутствие влияния ВВ на максимумы спектра поглощения ФЗ и его интенсивность. Раствор сравнения – вода очищенная. Далее рассчитывали концентрацию ФЗ, используя калибровочный график.

Определение срока хранения гранул. С целью изучения стабильности и сроков годности образцы гранул были заложены на хранение (ОФС.1.10009.15 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»). Образцы гранул хранили в однодозовой

упаковке (саше). Долгосрочные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$; ускоренные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. 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 при долгосрочных испытаниях; в день изготовления и в процессе хранения (3 и 6 мес.) при ускоренных испытаниях] образцы гранул анализировали по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание, потеря в массе при высушивании, распадаемость, pH.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанные составы шипучих гранул, содержащих в качестве ДВ ТД ФЗ представлены в таблице 1. В ходе скрининга ВВ были изучены различные комбинации органических кислот (винной, яблочной, лимонной) с карбонатом и гидрокарбонатом натрия. Основными критериями скрининга служили показатели распадаемости и pH. Соотношение кислотного и основного гранулятов определялось экспериментально [11–13]. Для разработанных составов были выбраны следующие соотношения основного и кислотного компонентов (по массе): натрия карбонат безводный:кислота винная – 1,000:1,345 (состав № 1), натрия карбонат безводный:кислота яблочная – 1,000:1,135 (состав № 2). Данные составы позволяют получить раствор ФЗ для наружного применения с минимальным значением показателя распадаемости и с комфортным для наружного применения значением pH $\approx 6,0 \pm 0,5$.

Особенность разработанной технологии получения гранул заключается в отсутствии отдельного технологического этапа получения самой ТД, требующей стандартизации и оценки качества промежуточного продукта. В предложенной технологии стадии получения ТД, смешивания компонентов, грануляции и сушки проводятся в одном аппарате, что способствует созданию непрерывного производства с высокой производительностью [14–16].

Разработанные составы шипучих гранул позволяют значительно сократить время растворения ФЗ в воде, исключая процесс длительного нагревания и позволяя получать раствор ДВ 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.

С целью наглядной демонстрации преимуществ разработанных шипучих гранул ФЗ над представленными на российском фармацевтическом рынке таблетками ФЗ с дозировкой 50 мг (Авексима) проведено сравнительное исследование высвобождения ДВ. Рисунок 1 демонстрирует преимущество разработанных шипучих гранул (составы 1 и 2), содержащих ТД ФЗ – быстроту приготовления раствора из них по сравнению с растворением промышленно произведенных таблеток ФЗ. При помещении таблетки ФЗ с дозировкой 50 мг в 100 мл воды при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$ насыщение раствора проходило крайне медленно, не превышая по истечении 1 ч концентрации $2,87 \times 10^{-2}$ г/л, а гранулы составов 1 и 2 с ТД ФЗ в тех же условиях быстро насыщали раствор до терапевтической концентрации $4,00 \times 10^{-2}$ г/л менее чем за

Рисунок 1. Высвобождение фуразолидона:

A – разработанные шипучие гранулы – состав 1; **B** – разработанные шипучие гранулы – состав 2; **C** – таблетки Фуразолидона 50 мг (Авексима)

Figure 1. Release of furazolidone:

A – developed effervescent granules – composition 1; **B** – developed effervescent granules – composition 2; **C** – Furazolidone tablets 50 mg (Avexim)

5 мин, образуя растворы с концентрацией ДВ 0,004 %, готовые для наружного применения.

Результаты проведенной оценки качества разработанных гранул приведены в таблице 2. Разработанные составы гранул соответствуют предъявленным ГФ XIV требованиям.

С целью определения стабильности и сроков годности серии образцов гранул составов № 1 и 2 были заложены на долгосрочные и ускоренные испытания. Внешний вид, потеря в массе при высушивании, распадаемость гранул и pH водных растворов изменяются незначительно. Образцы гранул ФЗ характеризуются постоянством качественного и количественного содержания ДВ в течение всего эксперимента. Путем

долгосрочных и ускоренных испытаний определен срок годности (2 года) и условия хранения (в сухом защищенном от света месте при температуре 15–25 °С); первичная упаковка – саше, обеспечивают стабильное хранение препарата на протяжении всего срока годности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью метода твердых дисперсий разработана новая лекарственная форма фуразолидона – шипучие гранулы, позволяющая получать водный раствор с концентрацией ДВ 0,004 % в воде комнатной температуры менее чем за 5 мин. Проведена оценка качества полученных составов, определе-

Таблица 2. Показатели качества шипучих гранул с твердыми дисперсиями фуразолидона

Table 2. Quality indicators of effervescent granules with solid dispersions of furazolidone

Показатели Indicators	Методы Methods	Результаты Results	
		Состав № 1 Speciation № 1	Состав № 2 Speciation № 2
Описание Characters	Визуальный Visual	Смесь округлых гранул без оболочки светло-желтого цвета (основной гранулят) и белого цвета (кислотный гранулят) A mixture of rounded granules without a shell, light yellow (basic granulate) and white (acidic granulate)	
Подлинность Identification	УФ-спектрофотометрия, качественная реакция UV spectrophotometry, identification test	УФ-спектры водного раствора от 190 до 500 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту ФЗ. Бурое окрашивание при взаимодействии с раствором натрия гидроксида UV spectra of an aqueous solution from 190 to 500 nm should correspond to the characteristic peaks of the furazolidone standard. Brown staining when interacting with sodium hydroxide solution	
Количественное определение, $C_{cp} \pm \Delta C, n = 5$ (г/л) Potency assay, $C_{avg} \pm \Delta C, n = 5$ (g/l)	УФ-спектрофотометрия UV spectrophotometry	0,040 ± 0,001	0,040 ± 0,001
pH водного раствора, $n = 5$ (ед.) pH of aqueous solution, $n = 5$ (unit)	ГФ XIV SPH XIV	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,5
Размер гранул (мм) Granule size (mm)	ГФ XIV SPH XIV	от 0,2 до 1,0 from 0,2 to 1,0	от 0,2 до 1,0 from 0,2 to 1,0
Потеря в массе при высушивании, $n = 5$ (%) Loss of drying, $n = 5$ (%)	ГФ XIV SPH XIV	1,31 ± 0,26	1,11 ± 0,15
Распадаемость, $t_{cp} \pm \Delta t, n = 5$ (сек.) Disintegration $t_{avg} \pm \Delta t, n = 5$ (sec.)	ГФ XIV SPH XIV	145 ± 6	123 ± 6
Однородность дозирования (%) Dose uniformity (%)	ГФ XIV SPH XIV	99,8 AV (4,32) < L1 (15,0)	100,0 AV (6,21) < L1 (15,0)
Упаковка Packaging	В герметичные пакетики типа Stickpack – саше, 3,8 г (состав № 1) и 3,5 г (состав № 2), соответственно, 10 саше вместе с инструкцией в картонной пачке In sealed Stickpack-type sachets – sachets, 3.8 g (composition No. 1) and 3.5 g (composition No. 2), respectively, 10 sachets together with instructions in a cardboard box		
Маркировка Marking	В соответствии с НД In accordance with regulatory documents		
Хранение Storage	В защищенном от света месте с температурой воздуха не выше 25 °С In a dark place with an air temperature not exceeding 25 °C		
Срок годности Shelf life	2 года 2 years		

ны срок годности (2 года) и условия хранения (в сухом защищенном от света месте при температуре 25 °С) разработанных составов гранул.

По результатам работы подана заявка в Роспатент № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения».

ЛИТЕРАТУРА

- Charalabidis A., Sfouni M., Bergström C., Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;566:264–281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна; 2016. 1216 с.
- Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Елагина А. О., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И. Нитрофураны для наружного применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):38–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. 5004 с.
- Singh N., Sarangi M. K. Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(2):1–8. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608.
- Habiba N. A. Solid dispersion: a substitute approach for poorly water soluble drug. Dhaka: BRAC University; 2015; 53 p.
- Huang S. Mao C., Williams R. O., Yang C. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(12):1–13. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.08.017.
- Younis M. A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;2(3):15–19. DOI: 10.22270/ujpr.v2i3.RW1.
- Beliatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Elagina A. O., Kashlikova I. M., Stepanova O. I., Kuzmenko A. N., Iskenderova S. G., Kannieva D. R., Vorob'yov A. N. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2020;75(1):43–46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.
- David J. Backstedt D. W., O'Keefe K. J., Salehpour K., Gerkin R. Tu1203 Effervescent Granules Are a Safe, Effective, and Cost-Saving Initial Strategy in Acute Esophageal Food Impaction. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5):AB574. DOI: 10.1016/J. GIE.2017.03.1340.
- Krasnyuk I. I. (мл.), Беляцкая А. В., Краснюк И. И. Степанова О. И., Овсянникова Л. В., Грих В. В., Алленова Т. М., Одинцова Е. Б. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. *Фармация*. 2016;65(6):7–11.
- Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges. *Biotechnology Advances*. 2019;37:109–131. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
- Osman Y. B., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;551(1–2):111–120. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.020.
- Hou H. H. Rajesh A., Pandya K. M. Impact of Method of Preparation of Amorphous Solid Dispersions on Mechanical Properties: Comparison of Coprecipitation and Spray Drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;108(2):870–879. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.008.
- Jassim Z. E., Rajab N. A., Mohammed N. H. Study the effect of wet granulation and fusion methods on preparation, characterization, and release of lornoxicam sachet effervescent granules. *Drug Invention Today*. 2018;10(9):1612–1616.
- Singh A. Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;100:27–50. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.010.

REFERENCES

- Charalabidis A., Sfouni M., Bergström C., Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;566:264–281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041.
- Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennye sredstva* [Medicines] 16th ed. Moscow: Novaya Volna; 2016. 1216 p. (In Russ.)
- Beliatskaya A. V., Kashlikova I. M., Elagina A. O., Krasnyuk (jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Nitrofurans for External Use. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(2):38–47. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. XIV ed. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2018. 5004 p. (In Russ.)
- Singh N., Sarangi M. K. Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(2):1–8. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608.
- Habiba N. A. Solid dispersion: a substitute approach for poorly water soluble drug. Dhaka: BRAC University; 2015; 53 p.
- Huang S. Mao C., Williams R. O., Yang C. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(12):1–13. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.08.017.
- Younis M. A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;2(3):15–19. DOI: 10.22270/ujpr.v2i3.RW1.
- Beliatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Elagina A. O., Kashlikova I. M., Stepanova O. I., Kuzmenko A. N., Iskenderova S. G., Kannieva D. R., Vorob'yov A. N. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2020;75(1):43–46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.
- David J. Backstedt D. W., O'Keefe K. J., Salehpour K., Gerkin R. Tu1203 Effervescent Granules Are a Safe, Effective, and Cost-Saving Initial Strategy in Acute Esophageal Food Impaction. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5):AB574. DOI: 10.1016/J. GIE.2017.03.1340.
- Krasnyuk I. I. (Jr.), Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Ovsyannikova L. V., Grikh V. V., Allenova T. M., Odintsova E. B. Prospects for using solid polyvinylpyrrolidone dispersions in medicine and pharmacy. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2016;65(6):7–11. (In Russ.)
- Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges. *Biotechnology Advances*. 2019;37:109–131. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
- Osman Y. B., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;551(1–2):111–120. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.020.
- Hou H. H. Rajesh A., Pandya K. M. Impact of Method of Preparation of Amorphous Solid Dispersions on Mechanical Properties: Comparison of Coprecipitation and Spray Drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;108(2):870–879. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.008.
- Jassim Z. E., Rajab N. A., Mohammed N. H. Study the effect of wet granulation and fusion methods on preparation, characterization, and release of lornoxicam sachet effervescent granules. *Drug Invention Today*. 2018;10(9):1612–1616.
- Singh A. Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;100:27–50. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.010.