

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ПРОИЗВОДНОГО НИТРОФУРАНА

А. В. Беляцкая¹, И. М. Кашликова¹, И. И. Краснюк (мл.)¹, И. И. Краснюк¹,
О. И. Степанова¹, А. А. Дружинина¹, А. Н. Воробьев²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Поступила в редакцию 30.09.2019 г.

Аннотация. Представлены результаты исследований по разработке состава и технологии мягкой гидрофильной лекарственной формы производного 5-нитрофурана. Для повышения растворимости и скорости растворения действующего вещества предложена технология получения гелей с твердой дисперсией нитрофураля с концентрацией 0.02%. Использование твердой дисперсии нитрофураля позволяет получить гидрофильную лекарственную форму, в которой лекарственное вещество полностью растворено и равномерно распределено в основе. Проведен выбор вспомогательных веществ с целью разработки оптимального состава.

В ходе скрининга для разработанных составов были изучены: органолептические свойства, однородность, рН, подлинность и высвобождение действующего вещества методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Приведены результаты сравнения высвобождения действующего вещества из гелей с твердой дисперсией нитрофураля и представленной на рынке фурацилиновой мази на гидрофобной основе. Установлено, что введение твердой дисперсии нитрофураля в гель в концентрации 0.02% позволяет достичь более высокого высвобождения действующего вещества из основы ($0.81-2.89 \cdot 10^{-3}$ г/л к 30 мин эксперимента до $7.72-10.06 \cdot 10^{-3}$ к 6 ч эксперимента), по сравнению с фурацилиновой мазью 0.2% ($0.272 \cdot 10^{-3}$ г/л к 30 мин эксперимента до $0.797 \cdot 10^{-3}$ г/л к 6 ч эксперимента).

Изучены реологические характеристики, определены составы, обладающие минимальной «петлей гистерезиса», характеризующиеся хорошей намазываемостью и способностью к выдавливанию из туб.

Изучена стабильность отобранных в результате скрининга составов методом ускоренных и долгосрочных испытаний. Установлен срок годности (2 года) и определены условия хранения (в сухом защищенном от света месте при температуре 15-25°C).

На основании экспериментальных данных осуществлен скрининг среди образцов гелей и отобраны составы, удовлетворяющие требованиям нормативной документации и характеризующиеся высоким высвобождением нитрофураля из основы, соответственно, высокой терапевтической эффективностью, обладающие наилучшими реологическими характеристиками и стабильностью качественного и количественного состава на протяжении заявленного срока годности.

Ключевые слова: нитрофураля, фурацилин, гели, твердые дисперсии, поливинилпирролидон

Антимикробные лекарственные препараты (ЛП) производные 5-нитрофурана широко представлены на фармацевтическом рынке России ЛП как для внутреннего, так и для наружного применения [1, 2]. Производные нитрофурана обладают специфическим механизмом действия, высокой антимикробной активностью в отношении грам-

положительных и грамотрицательных микроорганизмов, характеризуются медленным формированием устойчивости у бактерий и отсутствием перекрестной резистентности [3].

Типичным представителем группы нитрофуранов, предназначенным для наружного применения, является нитрофураля (НФ) (фурацилин). Очень малая растворимость в воде (1:4200), а также долгий и трудоёмкий процесс растворения в кипящей воде ограничивают применение НФ в

© Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Дружинина А. А., Воробьев А. Н., 2020

качестве действующего вещества (ДВ). На фармацевтическом рынке РФ представлены следующие препараты фурацилина: таблетки 0.02 г и таблетки шипучие 0.02 г для приготовления раствора для местного и наружного применения, растворы фурацилина для наружного применения 0.02%, спиртовой раствор для наружного применения 0.067% и мазь 0.2% (на липофильной основе). Жидкие и, используемые для получения растворов, твердые лекарственные формы (ЛФ) фурацилина, применяются для полоскания, промывания ран, наложения повязок и компрессов. Мазь на липофильной углеводородной основе применяется для нанесения на раневые и ожоговые поверхности [1, 4]. Однако, отсутствуют мягкие ЛФ в виде гелей, что связано с низкой растворимостью ДВ в воде.

ЛВ, обладающие низкой растворимостью в воде и в основах для мягких ЛФ, вводят в основу преимущественно по типу суспензии. Степень фармакологической активности суспензионных мазей в значительной мере зависит от величины частиц ЛВ, поэтому наиболее важной стадией в технологии этих мазей является тонкое измельчение твердых веществ, что усложняет технологический процесс. С другой стороны, находясь в нерастворенном состоянии, ЛВ плохо проникает через кожные покровы человека, что затрудняет полноценное осуществление терапевтического эффекта при нанесении. Поэтому, преимущественным является способ введения вещества в основу в виде раствора [5].

В настоящее время на базе Сеченовского Университета проводятся исследования по повышению растворимости увеличению скорости растворения в воде производных 5-нитрофурана

– НФ и фуразолидона методом твердых дисперсий (ТД) [6-10].

Твердые дисперсии – это би- или многокомпонентные системы, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ, образующую комплексы переменного состава с носителем. Использование ТД труднорастворимого ДВ позволяет получить на его основе водорастворимые мягкие ЛФ – гели [11, 12].

Целью данного исследования является разработка состава и технологии геля с ТД НФ с концентрацией 0.02%, оценка качества полученных составов с целью выявления оптимальной композиции, отвечающей требованиям нормативной документации (НД) и обеспечивающей наиболее высокую терапевтическую эффективность.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве ДВ использован НФ (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия), отвечающий требованиям ГФ XIV РФ, ФС.2.1.0148.18. Для изготовления ТД в качестве полимеров-носителей использовали ПВП-10000±2000 (SIGMA-ALDRICH, США), полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 и ПЭГ-1500 (MERCK, Германия), соответствующие требованиям НД (USP 40) [13, 14].

Гелеобразователи – редкосшитые полимеры акриловых кислот (РАП) различных марок: Carbopol® 980 NF (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгия, USP 40, Eur. Ph.), Cadpol 980 (Shree Chemicals, India, USP 40), Carbopol® ETD 2020 NF (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгия, Eur. Ph.), Ареспол (Россия, ТУ 2219-005-29053342-97).

Разработано 12 составов образцов гелей с ТД НФ с концентрацией ДВ 0,02% (табл. 1).

Таблица 1

Составы разработанных гелей с ТД НФ 0.02% (на 100 г)

Ингредиент	№ состава											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	содержание ингредиента (г), отклонения в массе ±0,001 (г)											
Нитрофурал	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Карбопол 980NF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	-	-	-
Кадпол 980	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
Карбопол ETD 2020	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	1.0	-	1.0
Ареспол	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-
ПВП-10000	0.04	-	0.04	0.04	0.04	0.04	-	0.04	0.04	-	0.04	0.04
ПЭГ-400	-	5.0	-	-	-	-	до 100.0	-	-	5.0	-	-
ПЭГ-1500	-	-	-	-	-	-	20.0	-	-	-	-	-
Глицерин	-	-	10.0	20.0	-	-	-	-	-	-	10.0	20.0
Натрия гидроксид 5% р-р	6.0	6.0	6.0	6.0	-	6.0	-	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Триэтаноламин	-	-	-	-	1.0	-	0.7	-	-	-	-	-
Этанол 96%	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-
Вода очищенная	до 100.0						до 100.0					

Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Дружинина А. А., Воробьев А. Н.

Технология составов №1, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 12, содержащих в качестве гелеобразователей РАП заключалась в получении раствора НФ с ПВП-10000 в соотношении 1:2 при нагревании до $95 \pm 5^\circ\text{C}$ в рассчитанном количестве воды очищенной. Отдельно получали основу геля – отмеривали 50 г воды очищенной, на поверхность просеивали РАП (1 г на 50 г растворителя) и оставляли набухать при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1.5-2 ч. Затем проводили нейтрализацию основы 5% водным раствором натрия гидроксида и смешивали основу геля с раствором ДВ и ПВП-10000, постепенно добавляя раствор к основе. После достижения однородности гелей водили глицерин в составы №3, и 11 в количестве 10 г, в составы №4 и 12 в количестве 20 г.

Для получения составов №2 и 10 НФ растворяли в ПЭГ-400 при нагревании на водяной бане ($98 \pm 2^\circ\text{C}$). Отдельно проводилось изготовление основы геля путем набухания 1 г карбопола в 50 г воды очищенной и последующей нейтрализации 5% раствором натрия гидроксида. Полученный раствор НФ в ПЭГ-400 смешивали с нейтрализованной основой и оставшейся частью воды очищенной.

При получении геля состава №5 растворение ДВ и ПВП-10000 проводили в этаноле 96% (ч.д.а.). Полученный спиртовой раствор смешивали с предварительно набухшей и нейтрализованной основой (нейтрализующий агент триэтаноламин).

Образец геля состава №7 получали путем растворения ДВ в сплаве ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 ($60 \pm 2^\circ\text{C}$), для получения оптимального значения рН добавляли триэтаноламин.

В ходе исследования проводилась оценка качества полученных гелей по следующим показателям: описание, подлинность, количественное

определение содержания НФ в образцах, оптическая микроскопия, рН водного извлечения, высвобождение ДВ из основы. У образцов, удовлетворяющих всем показателям качества, дополнительно определяли реологические характеристики, а также изучали их стабильность при хранении.

Органолептическое исследование образцов гелей НФ включало в себя определение внешнего вида, цвета и запаха гелей. Оценка качества проводилась в соответствии с требованиями ГФ XIV РФ, ОФС 1.4.1.0008.18 «Мази» [13]. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Подлинность НФ в образцах гелей устанавливали методом УФ-спектрофотометрии, используя спектрофотометр UNICO модель 2800 (USA), при максимуме поглощения 375 ± 2 нм и качественную реакцию [13].

Качественная реакция на НФ проводилась с раствором образца геля, полученным путем растворения 2 г геля в 100 мл воды очищенной. Оранжево-красное окрашивание наблюдается при взаимодействии 5 мл получаемого раствора геля с 5 мл 10% раствора натрия гидроксида [7]. Нагревание полученной смеси приводит к выделению аммиака, который можно обнаружить по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, внесенной в пары кипящей жидкости.

Для проведения количественного определения навеску исследуемого образца геля массой 2 г растворяли в 100 мл воды очищенной, смесь перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (КА, Германия) в течение 5 мин (скорость оборотов мешалки 200 об/мин). Полученный раствор помещали в мерную колбу на 200 мл и доводили до метки водой очищенной, перемешивали. Измеряли оптическую плотность полученных раз-

Таблица 2

Показатели качества образцов гелей НФ с концентрацией 0.02%

№ состава	Внешний вид	Однородность	Качественная реакция	рН
1	Прозрачная желеобразная масса. не содержащая посторонних примесей. светло-желтого или желтого цвета	+	+	6.05 ± 0.10
2		+	+	6.04 ± 0.10
3		+	+	6.04 ± 0.10
4		+	+	6.07 ± 0.10
5		+	+	6.20 ± 0.10
6		+	+	6.03 ± 0.10
7	Мутная вязкая масса светло-желтого цвета	+	+	6.10 ± 0.10
8	Прозрачная желеобразная масса. не содержащая посторонних примесей. светло-желтого или желтого цвета	+	+	6.04 ± 0.10
9		+	+	6.03 ± 0.10
10		+	+	6.04 ± 0.10
11		+	+	6.05 ± 0.10
12		+	+	6.06 ± 0.10

дений раствора при 375 ± 2 нм, раствор сравнения – вода очищенная. Предварительно установлено отсутствие влияния максимума спектра поглощения вспомогательных веществ (ВВ) на максимумы спектра поглощения НФ и его интенсивность. Концентрацию НФ в образце геля рассчитывали, используя калибровочный график.

pH в исследуемых образцах определяли потенциометрически на иономере лабораторном И-160МИ (Россия) в соответствии с ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Навеску образца геля массой 2 г растворяли в 50 мл воды очищенной, смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 мин (скорость оборотов 200 об/мин). Полученную вытяжку фильтровали через ватный тампон, определяли pH.

Микроскопическое исследование проводилось с помощью цифрового микроскопа Levenhuk D50LNG (КНР) при увеличении $\times 4$. Целью исследования стало подтверждение растворения НФ в образцах гелей и контроль равномерности распределения ДВ в основе. Микропрепарат НФ готовили в соответствии с ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» и ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази». Пробу анализируемого состава геля массой около 0.05 г помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и микроскопировали. В качестве сравнения использовали микропрепарат субстанции НФ в глицерине.

Для изучения скорости и полноты высвобождения ДВ из разработанных составов применяли метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Использовали прибор, состоящий из наружного сосуда, содержащего диализную среду, и полого цилиндра. В качестве дна цилиндра использовалась полупроницаемая мембрана (OrDial (Бельгия), толщина ≈ 40 мкм, размер пор 12-14 кДа, площадь 7.1 см^2). Точную навеску геля массой 2.000 г наносили на внутреннюю поверхность мембраны равномерным слоем. Цилиндр погружали в диализную среду (вода очищенная, объем 30 мл) на глубину 3 мм. Инкубацию проводили при температуре кожного покрова человека $36.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Отбор проб диализата (3 мл) осуществляли через 0.5; 1; 2; 3; 4; 5; 6 ч. Отобранные порции диализата восполняли диализной средой до первоначального объема. Количественное содержание НФ в диализате проводили спектрофотометрически при длине волны 375 ± 2 нм. В качестве растворов сравнения были использованы диализаты из гелей – плацебо. Полученные данные представлены на рис. 1-3.

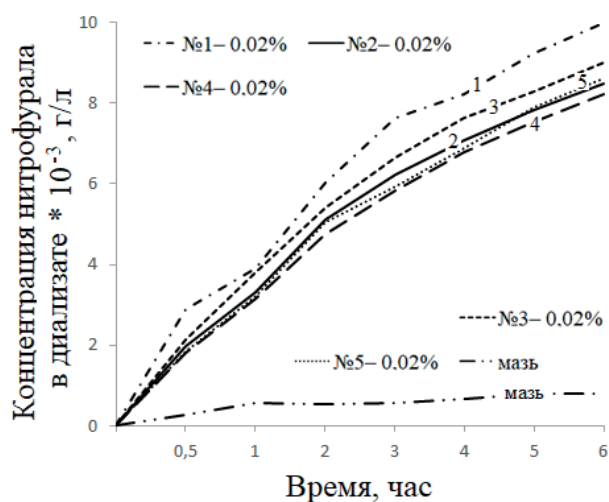


Рис. 1. Высвобождение нитрофурала из образцов гелей № 1-5

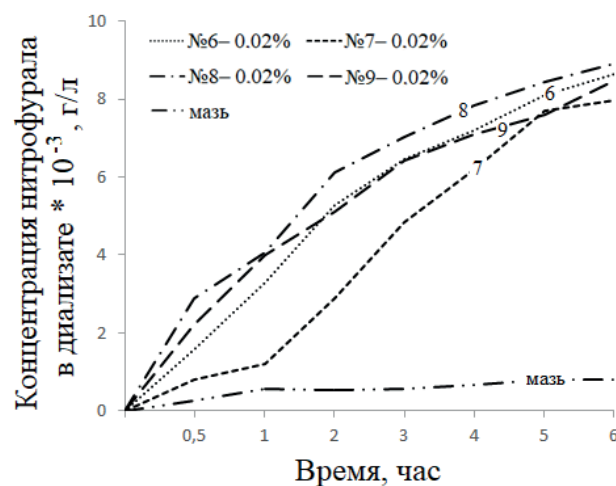


Рис. 2. Высвобождение нитрофурала из образцов гелей № 6-9

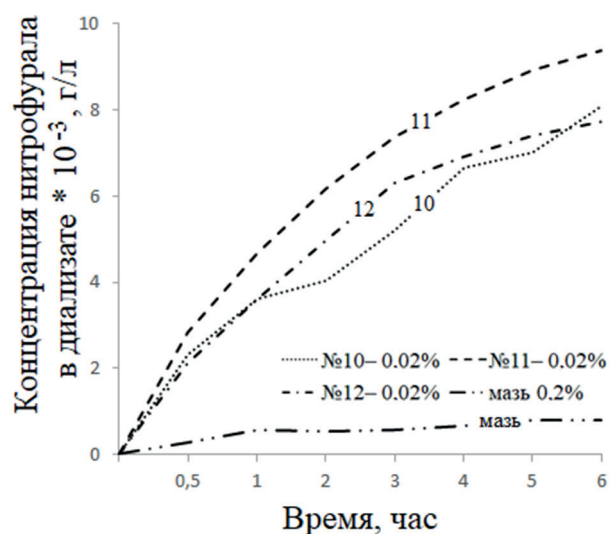


Рис. 3. Высвобождение нитрофурала из образцов гелей № 10-12

Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Дружинина А. А., Воробьев А. Н.

Исследование реологических свойств разработанных составов проводили на коаксиальном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) с помощью измерительной системы типа «цилиндр в цилиндре» ms din 33 и ms din 11 (объем ячейки 17 и 32 мл соответственно), предназначенных для измерения образцов различной вязкости. Структурно-механические свойства анализируемых образцов изучали по системе «малый сдвиг - большой сдвиг - малый сдвиг» в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹. Исследования проводились при температуре 20°C. Полученные результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения Rheomatic. С целью изучения тиксотропных свойств разрабатываемых составов на основании полученных данных строились кривые зависимости напряжения сдвига от градиента скорости сдвига (рис. 4).

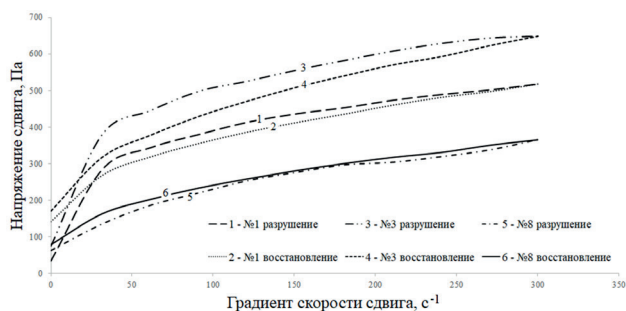


Рис. 4. Реограммы течения разработанных составов гелей с ТД нитрофурала с концентрацией 0.02%

Изучение показателей стабильности составов во времени проводилось согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Проведены ускоренные и долгосрочные испытания, в ходе которых у экспериментальных образцов контролировали следующие показатели качества: внешний вид, количественное содержание ДВ, рН, однородность (микроскопический анализ). Срок проведения ускоренных испытаний составил 180 дней при температуре 40±2°C и относительной влажности 75±5% мм. рт. ст. (контрольные точки 0, 3 и 6 мес). Долгосрочные испытания проводились в течение 2 лет при температуре 25±2°C и относительной влажности 60±5% (контрольные точки соответствуют 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцам хранения). Испытание проводили на трех сериях каждого состава. Образцы гелей хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Высокая терапевтическая эффективность ДВ в мягкой ЛФ, достигается путем полного раство-

рения субстанции и равномерного распределения ЛВ в основе. В связи с этим, в данном исследовании для повышения растворимости НФ был использован технологический прием образования ТД. Данные предшествующих исследований свидетельствуют о повышении растворимости и скорости растворения НФ из ТД с ПВП-10000 и ПЭГ-400 и -1500 [15]. Таким образом, в качестве полимеров-носителей выбраны ПВП-10000±2000, в соотношении 1:2 по массе, по отношению к ДВ, и ПЭГ-400.

Особенностью технологии изготовления гелей является отсутствие технологического этапа получения ТД как промежуточного полупродукта, требующего стандартизации и оценки качества. Компоненты ТД вводятся в состав геля в виде водного или спиртового раствора (в случае использования ПВП-10000) или в виде раствора в ПЭГ-400.

В качестве основ гелей были использованы синтетические гелеобразователи – производные РАП. Широкое применение карбополов в производстве гелей связано с рядом преимуществ. С момента образования геля и в течение всего срока годности гель не расслаивается, не высыхает, не комкуется, не меняет цвет. Гели характеризуются высокой эффективностью за счет высоких показателей высвобождения ДВ из ЛФ, отсутствием сенсibiliзирующего и раздражающего действия при нанесении на кожу [16, 17].

В составах №1-6 и 8-12 в качестве гелеобразователей использовали производные РАП. Состав №7 получен путем растворения ДВ в сплаве ПЭГ с различной степенью полимеризации. Достоинства ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 заключаются в устойчивости основ при изменении рН и малой токсичности, способностью растворять в себе гидрофильные и гидрофобные ДВ и т.д. [18].

В качестве ВВ вводили глицерин в концентрации 10-20%. Он служит пластификатором основ, а также предотвращает высыхание гелей. Кроме того, глицерин обладает антисептическими свойствами [19].

В табл. 1 представлены данные о составе разработанных гелей с ТД НФ 0.02%. Образцы всех составов представляют собой прозрачную гелеобразную массу, не содержащую посторонних примесей, светло-желтого или желтого цвета.

Определение однородности, отсутствия признаков расслоения или агрегации частиц проводилось методом оптической микроскопии. Все образцы представляют собой однородные, прозрачные микропрепараты, имеющие слегка жел-

товатый оттенок, частицы ДВ отсутствовали, что свидетельствует о полном растворении ТД НФ в основе геля. Результаты органолептического исследования, определения подлинности и pH представлены в табл. 2.

Изучение степени и скорости высвобождения ДВ в опытах *in vitro* по методу Кривчинского (метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану позволяет определить оптимальную гелевую основу. На рис. 1-3 представлена зависимость концентрации НФ, переходящего из образцов гелей в диализат через полупроницаемую мембрану, от времени. В качестве кривой сравнения на графиках представлена кривая высвобождения из мази фурацилиновой 0,2% промышленного производства (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия). Видно, что высвобождение НФ из всех разработанных составов гелей превышает высвобождение из образца сравнения уже в первые 30 мин эксперимента. На протяжении всего эксперимента концентрация НФ в диализате разработанных составов гелей больше, чем в диализате мази фурацилиновой в 3-12 раз. В диализате из гелей концентрация НФ составляет $0.81 - 2.89 \times 10^{-3}$ г/л к 30 мин эксперимента, к 6 ч эксперимента – $7.72 - 10.06 \times 10^{-3}$ г/л. В диализате из мази фурацилиновой концентрация НФ к 30 мин эксперимента составляет 0.272×10^{-3} г/л, к 6 ч 0.797×10^{-3} г/л.

Среди составов №1-5, содержащих в качестве гелеобразователя карбопол 980NF, образцы №1 и 3 обладают наилучшими показателями высвобождения (рис. 1). Состав №3 отличается от №1 содержанием глицерина в концентрации 10%. Повышение содержания глицерина до 20% (состав №4), а также использование в качестве растворителя ПЭГ-400 (состав №2) и спирта этилового (состав №5) отрицательно влияет на высвобождение НФ из основы.

Составы №6 (гелеобразователь – кадпол) и №7 (основа – смесь ПЭГ), имеют значительно более низкие показатели высвобождения НФ, особенно в первые часы эксперимента (рис. 2). Наибольшее высвобождение наблюдаются из составов №8 и 9, где в качестве гелеобразователей использованы карбопол ETD 2020 и ареспол.

Наибольшим высвобождением из гелей, содержащих в качестве гелеобразователя карбопол ETD 2020, характеризуется состав №11, содержащий 10% глицерина (рис. 3). Введение глицерина в количестве 20% к данной основе (состав №12) и использование ПЭГ-400 как растворителя в составе №10 замедляет высвобождение НФ.

Таким образом для дальнейшего исследования были отобраны составы гелей №1, 3 и 8, характеризующиеся наиболее быстрым и полным высвобождением ДВ.

Важным этапом при разработке состава гелей является изучение их реологических и структурно-механических свойств. Данные показатели оказывают существенное влияние на способность легко выдавливаться из туб и распределяться по кожным покровам, на стабильность при хранении, высвобождение ДВ, терапевтическую эффективность ЛП и т.д. Напряжение сдвига, структурная и динамическая вязкость, предел текучести (прочность), скорость сдвига, степени тиксотропии – являются основными реологическими характеристиками. По площади петли гистерезиса можно судить о механической устойчивости структурированных систем: чем она меньше, тем более механически устойчива система [20].

Исследована зависимость напряжения сдвига от градиента скорости сдвига составов, характеризующихся наибольшими значениями высвобождения ДВ при исследовании методом равновесного диализа. Наличие «петли гистерезиса» на реограммах течения образцов (рис. 4) указывает на то, что исследуемые образцы гелей НФ обладают тиксотропными свойствами и относятся к жидкостям с неньютоновским типом течения. Образцы составов №1 и 8 образуют минимальную петлю гистерезиса и являются более структурированными системами, характеризующимися хорошей намазываемостью и способностью к выдавливанию из туб.

С целью определения стабильности и сроков годности серии образцов гелей №1, 3 и 8 были заложены на долгосрочные и ускоренные испытания. Внешний вид, однородность, pH водных растворов составов №1, 3 и 8 изменяются незначительно. Образцы гелей НФ характеризуются постоянством качественного и количественного содержания ДВ в течение всего эксперимента. Рекомендованный срок годности – 2 года в сухом защищенном от света месте при температуре 15-25°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан состав и технология получения гелей с ТД НФ с концентрацией ДВ 0.02%. Данная технология позволяет получить высокоэффективные гидрофильные ЛФ малорастворимого в воде производного НФ, характеризующиеся высоким высвобождением ДВ из основы, а также посто-

Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Дружинина А. А., Воробьев А. Н.
яньством состава и стабильностью на протяжении всего срока годности (2 года).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Регистр лекарственных средств России: РЛС. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_332.htm (дата обращения: 5.09.2019).
2. Демина Н.Б., Анурова М.Н., Бахрушина Е.О. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. №4 (5). С. 22-28.
3. Каштанова Е.В., Краснов А.А., Самохвалова И.В. и др. // Современные наукоемкие технологии. 2006. №2. С. 93-93.
4. Машковский М.Д., Лекарственные средства. 17-е изд. 2014. 1216 с.
5. Смехова И.Е., Марченко Л.Г., Русак А.В. Технология мягких лекарственных форм. Санкт-Петербург, СпецЛит, 2004, 172 с.
6. Беляцкая А.В., Кашликова И. М., Елагина А. О. и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. № 2. С. 29-38.
7. Степанова О.И., Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл) и др. // Фармация. 2015. № 3. С. 36-39.
8. Беляцкая А.В., Елагина А.О., Кашликова И.М. и др. // «Человек и лекарство» сборник материалов XXVI Российского национального конгресса, 8-11 апреля 2019 г., Москва, 2019, с. 61.
9. Беляцкая А.В., Елагина А.О., Краснюк И.И. (мл.) и др. // 21 century: fundamental science

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Беляцкая А. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии
E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

**Кашликова И. М., аспирант кафедры фармацевтической технологии*
E-mail: irina.kashlikova@mail.ru

Краснюк И. И.(мл.), заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии
E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Краснюк И. И., доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии
E-mail: krasnyuki@mail.ru

Степанова О. И., кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии
E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

and technology XX: Proceedings of the Conference. North Charleston, 23-24.07.2019, с. 67-70.

10. Краснюк И.И. (мл.), Степанова О.И., Беляцкая А.В. и др. Патент РФ, №2578456, 2016.

11. Краснюк И.И. (мл), Степанова О.И., Беляцкая А.В. и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 2(11). С.72-78

12. Сёмкина О.А., Суслина С.Н., Краснюк И.И. // Вестник РУДН. 2004. № 4. С. 216-222.

13. Государственная фармакопея XIV изд., М., 2018.

14. Грих В.В., Краснюк И.И. (мл.), Степанова О.И., Беляцкая А.В. и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 1(22). С. 36-38.

15. Никулина О.И., Краснюк И.И., Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.) и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2012. № 12. Т. 46. С. 49-52.

16. Семкина О.А., Смирнова И.П., Джавахян М.А и др. // Вестник РУДН. 2013. № 4. С. 79-87.

17. United States Pharmacopeia 40-NF35. 4346 p.

18. Чумакова В.А. Дисс. канд. фарм. наук. Пятигорск, 2016, 126 с.

19. Алексеева И.В., Панцуркин В.И., Одегова Т.Ф. // Химико-фармацевтический журнал. 2012. № 12. С. 40-43.

20. Кухтенко Г.П., Кухтенко А.С., Капсалимова Э.Н. и др. // Медицина. 2014. № 1. С. 6-9

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Beliatskaya A. V., PhD., Associate Professor,
dept. of pharmaceutical technology
E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

**Kashlikova I. M., postgraduate student, dept. of pharmaceutical technology*
E-mail: irina.kashlikova@mail.ru

Krasnyuk I. I. (jr.), PhD., DSci., Full Professor
dept. of analytical, physical and colloid chemistry
E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Krasnyuk I. I., PhD., DSci., Full Professor,
department of pharmaceutical technology
E-mail: krasnyuki@mail.ru

Stepanova O. I., PhD., department of pharmacology, Institute of pharmacy
E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Дружинина А. А., студент
E-mail: ultra249@mail.ru

Druzhinina A. A., – student
E-mail: ultra249@mail.ru

ФГАОУ ВО РУДН
Воробьев А. Н., кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии,
E-mail: alek_san2007@mail.ru

The RUDN University
Vorob'ev A. N., PhD., head of laboratory of industrial pharmaceutical technology
E-mail: alek_san2007@mail.ru

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGIES OF NITROFURANE DERIVATIVE GEL

A. V. Beliatskaya¹, I. M. Kashlikova¹, I. I. Krasnyuk (Jr.)¹, I. I. Krasnyuk¹, O.I. Stepanova¹, A. N. Vorob'yev²

¹Sechenov University
²RUDN University

Abstract. The results of studies on the development of the composition and technology of a soft hydrophilic dosage form of a 5-nitrofurane derivative are presented. To increase the solubility and dissolution rate of the active substance, a technology for producing gels with a solid dispersion of nitrofurane with a concentration of 0.02% is proposed. Using a solid dispersion of nitrofurane allows you to get a hydrophilic dosage form in which the drug substance is completely dissolved and evenly distributed in the base. A selection of excipients was carried out in order to develop the optimal composition.

During the screening for the developed compounds, the following organoleptic properties, uniformity, pH, authenticity and release of the active substance by equilibrium dialysis through a semipermeable membrane were studied. The results of comparing the release of the active substance from gels with a solid dispersion of nitrofurane and hydrophobic-based furacilin ointment on the market are presented. It was found that the introduction of a solid dispersion of nitrofurane into the gel at a concentration of 0.02% allows to achieve a higher release of the active substance from the base ($0.81-2.89 \cdot 10^{-3}$ g/l by 30 min of the experiment up to $7.72-10, 06 \cdot 10^{-3}$ g/l to 6 hours of the experiment), compared with 0.2% furacilin ointment ($0.272 \cdot 10^{-3}$ g/l by 30 minutes of the experiment to $0.797 \cdot 10^{-3}$ g/l by 6 hours of the experiment).

Rheological characteristics were studied, compositions with a minimal “hysteresis loop” were determined, characterized by good spreadability and ability to extrude from tubes.

The stability of the compositions selected as a result of screening by the method of accelerated and long-term tests was studied. An expiration date (2 years) was established and storage conditions were determined (in a dry, dark place at a temperature of 15-25 ° C).

Based on the experimental data, screening was carried out among gel samples and compositions were selected that satisfy the requirements of regulatory documentation and are characterized by high release of nitrofurane from the base, respectively, high therapeutic efficacy, possessing the best rheological characteristics and stability of qualitative and quantitative composition over the stated shelf life.

Keywords: furacilin, nitrofurane, gels, solid dispersions, polyvinylpyrrolidone

REFERENCES

1. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii: RLS. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_332.htm (accessed 10 September 2019).
2. Demina N.B., Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Drug development and registration, 2013, No. 4 (5), pp. 22-28.
3. Kashtanova E.V., Krasnov A.A., Samokhvalova I.V. i dr., Modern high technologies, 2006, No. 2, p. 93.
4. Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva, 17-e izd. Moscow, Novaya volna Publ., 2014, 1216 p.
5. Smekhova I.E., Marchenko L.G., Rusak A.V. Tekhnologiya myagkikh lekarstvennykh form. Sankt-Peterburg, SpetsLit Publ., 2004, 172 p.
6. Beliatskaya A.V., Kashlikova I. M., Elagina A. O. i dr. // Drug development and registration, 2019, T. 8, № 2, pp. 29-38.
7. Stepanova O.I., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I. (ml), Pharmacy, 2015, No. 3, pp. 36-39.

Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Степанова О. И., Дружинина А. А., Воробьев А. Н.

8. Beliatskaya A.V., Elagina A.O., Kashlikova I.M. «Chelovek i lekarstvo», Proceedings of the XXVI Russian national Conference, April 8-11, 2019, Moscow, 2019, p. 61.
9. Beliatskaya A.V., Elagina A.O., Krasnyuk I.I. (ml.). «21 century: fundamental science and technology», Proceedings of the XIX International Conference, July 23-24, 2019, North Charleston, pp. 67-70.
10. Krasnyuk I.I. (ml.), Stepanova O.I., Beliatskaya A.V. Patent RF, No. 2578456, 2016.
11. Krasnyuk I.I. (ml), Stepanova O.I., Beliatskaya A.V. Drug development and registration, 2015, No. 2(11), pp. 72-78.
12. Semkina O.A., Smirnova I.P., Dzhavakhyan M.A. Vestnik RUDN, 2013, No. 4, pp. 79-87.
13. Gosudarstvennaya farmakopeya XIV izd., Moscow., 2018.
14. Grikh V.V., Krasnyuk I.I. (ml.), Stepanova O.I. i dr. Drug development and registration, 2018, No. 1(22), pp. 36-38.
15. Nikulina O.I., Krasnyuk I.I., Belyatskaya A.V. i dr. Pharmaceutical Chemistry J., 2012, Vol. 46, No. 12, pp. 49-52.
16. Semkina O.A., Suslina S.N., Krasnyuk I.I. Vestnik RUDN, 2004, No. 4, pp. 216-222.
17. United States Pharmacopeia 40-NF35. 4346 p.
18. Chumakova V.A. Diss.kand. farm. nauk. Pyatigorsk, 2016, 126 p.
19. Alekseeva I.V., Pantsurkin V.I., Odegova T.F. Pharmaceutical Chemistry J., 2012, No. 12, pp. 40-43.
20. Kukhtenko G.P., Kukhtenko A.S., Kapsalyamova E.N. Medicine, 2014, No. 1, pp. 6-9.