

УДК 615.2

ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ФУАЗОЛИДОНА ИЗ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОМ

А.В. Беляцкая^{1*}, И.И. Краснюк (мл.)¹, А.О. Елагина¹, И.И. Краснюк¹,
И.М. Кашликова¹, О.И. Степанова¹, А.Н. Воробьев², А.Н. Кузьменко¹,
С.Г. Искендерова¹, Д.Р. Канниева¹

(¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); ² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; *e-mail: av.beliatskaya@mail.ru)

Изучено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость фуразолидона. Исследованы: фуразолидон и его ТД с поливинилпирролидоном (ПВП): ПВП-10000, ПВП-12600 и ПВП-24000. При использовании ТД повышается растворимость и скорость растворения производного нитрофурана. Растворимость фуразолидона из ТД увеличивается в 1,1–1,6 раза. Скорость растворения из ТД повышается в 1,8–2,8 раза. Комплекс физико-химических методов исследования позволяет предположить, что повышение растворимости из ТД объясняется потерей кристалличности и образованием твердого раствора фуразолидона при получении ТД, а также солибилизирующим действием полимера при последующем растворении ТД в воде. Полученные результаты могут быть использованы при разработке гидрофильных мягких и быстрорастворимых твердых лекарственных форм фуразолидона с повышенными высвобождением и биодоступностью.

Ключевые слова: твердые дисперсии, растворимость, фуразолидон, поливинилпирролидон.

Фуразолидон (рис. 1) – синтетическое производное нитрофурана, широко используемое в клинической практике в качестве антибактериального и противопаразитарного средства как для внутреннего (дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомониаз (при неэффективности нитроимидазолов), шигеллез, лямблиоз), так и наружного (инфицированные раны и ожоги) применения [1–3]. Это желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Он не гигроскопичен; мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде и 96%-м спирте [4, 5], что ограничивает возможности его применения в виде мягких гидрофильных (гелей) и твердых

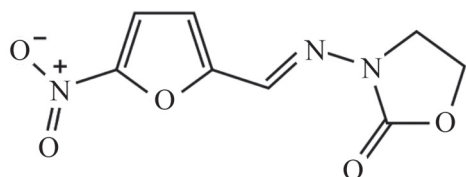


Рис. 1. Фуразолидон, $C_8H_7N_3O_5$, 3-[[5-Нитрофуран-2-ил)метилен]амино}-1,3-оксазолидин-2-он (225,16 г/моль)

быстрорастворимых (гранул и таблеток) лекарственных форм (ЛФ).

Для повышения растворимости и высвобождения действующих веществ (ДВ) может быть использован метод получения твердых дисперсий (ТД) – би- или многокомпонентных систем, состоящих из ДВ и носителя, которые представляют собой высокодиспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [6–8]. В качестве носителя при получении ТД могут быть использованы различные полимеры.

Одной из причин повышения скорости растворения ДВ из ТД может быть комплексообразование с полимерами в растворе, описанное ранее в ряде работ [9, 10]. С точки зрения химии, повышение количества растворяющегося в воде ДВ обусловлено образованием водородных связей. Основная проблема при изучении этого процесса методом ИК-спектроскопии заключается в уменьшении интенсивности большего числа характеристических полос ДВ в составе ТД, что связано с существенным экранирующим действием полимера. Стехиометрия

комплексов, состоящих из ДВ и полимера, требует отдельного изучения.

Цель работы – изучение растворимости фуразолидона, используемого в виде ТД с поливинилпирролидоном.

Экспериментальная часть

В работе использован фуразолидон (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия), отвечающий требованиям нормативной документации (ГФ XIV). В качестве полимеров-носителей для получения ТД использовали ПВП с разной молекулярной массой: 10000±2000 («SIGMA-ALDRICH», США), 12600±2700 (ООО «АК Синтвита», Россия), 24000±2000 («SIGMA-ALDRICH», США).

Технология приготовления твердых дисперсий

Рассчитанные количества ДВ и полимера растворяли в 96%-м этаноле («ч.д.а.»), затем выпаривали растворитель под вакуумом на водяной бане при температуре 95±1 °С.

Технология приготовления смесей

Смеси фуразолидона и ПВП готовили путем совместного измельчения компонентов в ступке в течение 1 мин в тех же количествах, что и соответствующие им ТД.

Изучение растворения фуразолидона

Изучение растворения фуразолидона проводили согласно методике, описанной в [7, 8],

Результаты изучения растворения фуразолидона

Состав образца	Масса образца (г)	Среднее значение концентрации кетопрофена в растворе образца ($\times 10^{-2}$ г/л) через промежуток времени (мин) от начала растворения; $n = 5$							
		5	10	15	20	30	40	50	60
Фуразолидон (ДВ)	0,045	1,23	1,93	2,08	2,13	2,26	2,45	2,68	2,87
ДВ перекристаллизованное	0,045	1,09	1,48	1,71	1,83	2,02	2,26	2,44	2,56
ТД : ПВП-10000 (1:2)	0,045:0,90	1,50	1,83	2,11	2,28	2,49	2,76	2,95	3,10
ТД : ПВП-10000 (1:4)	0,045:0,180	3,26	3,64	3,66	3,69	3,78	3,98	4,12	4,24
ТД : ПВП-10000 (1:6)	0,045:0,270	3,00	3,46	3,53	3,59	3,68	3,75	3,79	3,80
ТД : ПВП-10000 (1:8)	0,045:0,360	2,31	2,55	2,73	2,81	2,99	3,08	3,17	3,36
ТД : ПВП-10000 (1:10)	0,045:0,450	2,48	2,66	2,67	2,70	2,78	2,86	2,92	3,10
ТД : ПВП-12600 (1:2)	0,045:0,90	2,31	2,72	2,85	2,87	2,89	3,03	3,10	3,23
ТД : ПВП-12600 (1:4)	0,045:0,180	2,89	3,23	3,37	3,50	3,66	3,82	4,03	4,07
ТД : ПВП-12600 (1:6)	0,045:0,270	3,74	3,81	3,86	3,93	4,02	4,08	4,09	4,11
ТД : ПВП-12600 (1:8)	0,045:0,360	2,45	2,87	2,97	3,07	3,32	3,53	3,67	3,86
ТД : ПВП-12600 (1:10)	0,045:0,450	2,23	2,41	2,54	2,67	2,92	3,07	3,21	3,25
ТД : ПВП-24000 (1:2)	0,045:0,90	2,60	3,01	3,15	3,23	3,46	3,75	3,88	3,93
ТД : ПВП-24000 (1:4)	0,045:0,180	2,84	3,00	3,08	3,14	3,23	3,41	3,53	3,72
ТД : ПВП-24000 (1:6)	0,045:0,270	3,65	3,92	4,00	4,09	4,17	4,30	4,44	4,74
Смесь ДВ:ПВП-24000 (1:6)	0,045:0,270	1,60	2,09	2,23	2,36	2,54	2,67	2,75	2,86
ТД : ПВП-24000 (1:8)	0,045:0,360	2,44	2,86	2,93	2,95	2,99	3,12	3,32	3,44
ТД : ПВП-24000 (1:10)	0,045:0,450	2,69	3,01	3,15	3,26	3,49	3,73	3,87	3,93

Примечание: жирным шрифтом указано, на какой минуте от начала растворения отбиралась проба.

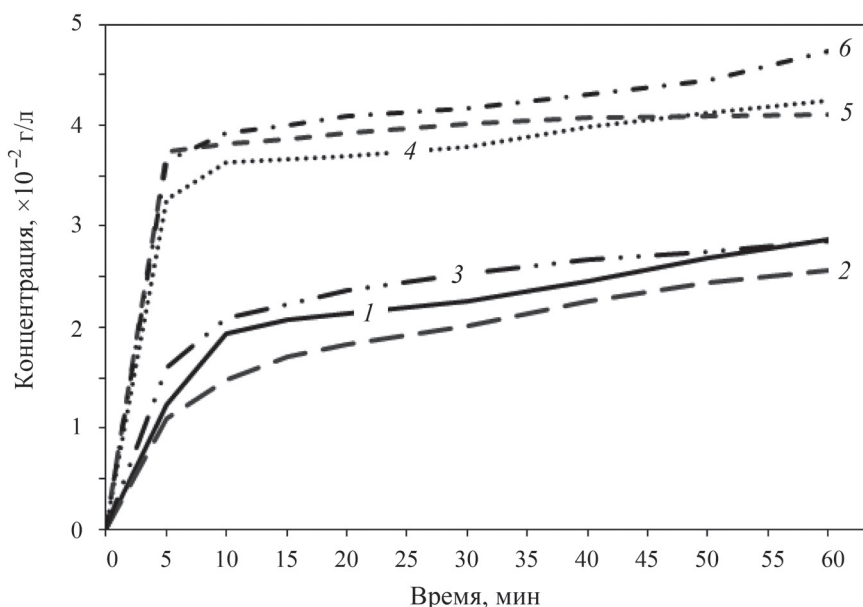


Рис. 2. Растворение фуразолидона: 1 – исходный порошок, 2 – перекристаллизованное ДВ (полное удаление растворителя), 3 – смесь ДВ с ПВП-24000 (1:6 по массе), 4 – ТД (ДВ с ПВП-1000) 1:4 по массе, 5 – ТД (ДВ с ПВП-12600) 1:6 по массе, 6 – ТД (ДВ с ПВП-24000) 1:6 по массе.

при длине максимума поглощения фуразолидона 367 ± 2 нм. Результаты измерений концентрации фуразолидона в изучаемых растворах представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Микрорентгенофлуоресцентный анализ

Микрорентгенофлуоресцентный анализ проводили с помощью цифрового микроскопа «Levenhuk D50LNG» (КНР), согласно методике, описанной в [7, 8]. Статистическую обработку данных проводили согласно ОФС.1.1.0013.15 (ГФ XIV) ($p = 95\%$, $n = 5$).

Результаты и их обсуждение

Твердые дисперсии фуразолидона с ПВП представляют собой гомогенные, твердые, стеклующиеся в процессе получения массы желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета, склонные к слипанию. Для проведения исследования навески образцов брали в количестве, достаточном для получения насыщенных растворов ДВ. Относительная погрешность средних значений концентрации фуразолидона, приведенных в табл. 1 и на рис. 2, варьировала от 2,6 до 4,1%.

Повышение растворимости фуразолидона рассчитывали как отношение концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ТД, к концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении его субстанции через 60 минут после начала растворения.

Как видно из полученных данных, представленных в табл. 1 и на рис. 2, фуразолидон лучше растворяется в виде ТД (в сравнении с субстанцией ДВ), в среднем его растворимость возрастает от 1,08 до 1,65 раза в зависимости от молекулярной массы полимера и соотношения компонентов в ТД.

Наибольшее увеличение растворимости фуразолидона наблюдается из ТД с ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе (рис. 2). Уже на пятой минуте опыта концентрация ДВ в растворе составляла $3,65 \times 10^{-2}$ г/л, тогда как для исходной субстанции в тот же момент времени эта величина равнялась $1,23 \times 10^{-2}$ г/л. В ходе эксперимента концентрация ДВ увеличивалась и через 60 минут после начала растворения достигла $4,74 \times 10^{-2}$ г/л, т.е. растворимость возросла в 1,65 раза по сравнению с ДВ. Увеличение содержания полимера в составе ТД до соотношения 1:8 и 1:10 по массе не приводит к существенному росту растворимости фуразолидона, повышая ее в 1,20 и 1,37 раз соответственно.

В целях обоснования использования технологического метода с использованием твердых дисперсий изучена смесь фуразолидона и ПВП-24000 в соотношении 1:6 по массе (состав, обеспечивающий наибольшее повышение растворимости ДВ). Максимальная концентрация ДВ в растворе смеси была достигнута через 60 минут после начала растворения и составила $2,86 \times 10^{-2}$ г/л, что практически

идентично концентрации раствора субстанции фуразолидона на 60-й минуте эксперимента – $2,87 \times 10^{-2}$ г/л (табл. 1, рис. 2). Перекристаллизация фуразолидона приводит к незначительному уменьшению растворимости ДВ (в 0,89 раза). При сравнении профилей растворения субстанции фуразолидона и его смеси с ПВП-24000, начиная с 50-й минуты от начала растворения, различия в ходе кривых практически отсутствуют. Вышесказанное позволяет заключить, что основную роль в повышении растворимости и скорости растворения фуразолидона играет использование ТД, полученных методом удаления растворителя.

Установлено, что ТД оказывают влияние также на скорость растворения фуразолидона. Так, в сравнении с субстанцией ДВ скорость растворения фуразолидона из твердых дисперсий ДВ:ПВП-10000 (в соотношении 1:4 по массе), ДВ:ПВП-12600 и ДВ:ПВП-24000 (в соотношении 1:6 по массе) возрастает в первые 5 минут эксперимента в среднем в 2,88 раза; к 10-й минуте опыта этот показатель увеличивается в 1,96 раза, а к 15-й и 20-й минутам в 1,68 и 1,83 раза соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что влияние количественного содержания ПВП носит выраженный характер на рост растворимости фуразолидона. Для каждого отдельного случая есть общие тенденции, которые иногда трудно описать. Это связано с тем, что на концентрацию фуразолидона в растворах ТД влияют во времени разные процессы: кристаллизация (выпадение в осадок), солюбилизация, образование комплексов различной природы, образование коллоидного раствора, коллоидная защита и высаливание [9].

На основании результатов микрокристаллографического анализа можно заключить, что наблю-

даемое увеличение растворимости фуразолидона из ТД с ПВП-24000 (в соотношении 1:6 по массе) обусловлено потерей кристаллического строения – дезинтеграцией молекул ДВ в ПВП, получением твердого раствора фуразолидона в ПВП еще до стадии растворения в воде, а также солюбилизирующим действием ПВП в процессе растворения.

Выводы

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения фуразолидона в воде из ТД с ПВП, полученных методом удаления растворителя. Для получения ТД предпочтительно использовать носитель ПВП-24000 в соотношении с ДВ 6:1 по массе. Данное соотношение обеспечивает наибольшее повышение растворимости и скорости растворения ДВ.

Результаты микрокристаллографического анализа позволяют предположить, что повышение растворимости фуразолидона из ТД связано с дезинтеграцией молекул ДВ в ПВП, потерей кристаллического строения, образованием твердого раствора фуразолидона в ПВП и солюбилизирующим действием полимера.

Раствор твердой дисперсии представляет собой комбинированную систему, состоящую из истинного раствора ДВ в виде молекул и коллоидного раствора, солюбилизированного молекулами полимера.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, могут быть использованы при разработке гидрофильных мягких и быстрорастворимых твердых ЛФ фуразолидона с повышенными высвобождением и биодоступностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., 2016.
2. Vidal. Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/447> (дата обращения: 12.03.2019 г.)
3. Регистр лекарственных средств России: РЛС. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1371.htm (дата обращения: 12.03.2019 г.)
4. United States Pharmacopeia 40-NF35. P. 2856.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М., 2018. С. 5004.
6. *Krasnyuk I.I. (Jr), Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I. et al. // BioNanoSci.* 2017. Vol. 7. Iss. 2. P. 340 (DOI: 10.1007/s12668-016-0342-6).
7. *Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2019. Т. 60. № 2. С. 124.
8. *Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др. // Химико-фармацевтический журнал.* 2018. Т. 52. № 12. С. 39 (DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-12-69-74) [*Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I. et al. // Pharm Chem J.* 2019. (URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01941-0>)].
9. *Краснюк И.И.* Автреф. дис. ... докт. фармац. наук. М., 2010.
10. *Никулина О.И., Краснюк И.И., Беляцкая А.В. и др. // Химико-фармацевтический журнал.* 2012. Т. 46. № 12. С. 49.

Поступила в редакцию 03.04.2019

Получена после доработки 25.04.2019

Принята к публикации 14.06.2019

THE STUDY OF THE SOLUBILITY OF FURAZOLIDONE FROM SOLID DISPERSIONS WITH POLYVINYLPIRROLIDONE

A.V. Beliatskaya^{1*}, I.I. Krasnyuk (Jr.)¹, A.O. Elagina, I.I. Krasnyuk¹, I.M. Kashlikova¹, O.I. Stepanova¹, A.N. Vorob'yov², A.N. Kuzmenko¹, S.G. Iskenderova¹, D.R. Kannieva¹

(¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University; ² The RUDN University; *e-mail: av.beliatskaya@mail.ru)

The effect of solid dispersions (SD) on the solubility of furazolidone was determined. We investigated furazolidone and its SD with polyvinylpyrrolidone (PVP)-10000, -12600 and -24000. The preparation of SD increases the solubility and dissolution rate of the nitrofuran derivative. The solubility of furazolidone from SD increases by 1,1–1,6 times. Dissolution rate of SD increases by 1,8–2,8 times. The complex of physical and chemical methods of research suggests that the increase in solubility of SD is due to the loss of crystallinity and the formation of a solid solution of furazolidone in the preparation of SD, as well as the solubilizing effect of the polymer in the subsequent dissolution of SD in water. The results can be used in the development of hydrophilic soft and fast-soluble solid dosage forms of furazolidone with increased release and bioavailability.

Key words: solid dispersions, solubility, furazolidone, polyvinylpyrrolidone (PVP).

Сведения об авторах: *Беляцкая Анастасия Владимировна* – доцент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии, канд. фарм. наук (av.beliatskaya@mail.ru); *Краснюк Иван Иванович (мл.)* – доцент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, докт. фарм. наук (krasnyuk.79@mail.ru); *Елагина Анастасия Олеговна* – аспирант ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (a.o.elagina@gmail.com); *Краснюк Иван Иванович* – профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии, докт. фарм. наук (krasnyuki@mail.ru); *Кашликова Ирина Михайловна* – аспирант ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (irina.kashlikova@mail.ru); *Степанова Ольга Ивановна* – ст. препод. ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармакологии, канд. фарм. наук (o.i.nikulina@mail.ru); *Воробьев Александр Николаевич* – науч. сотр. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ ФГАОУ ВО РУДН, лаборатория промышленной фармацевтической технологии, канд. фарм. наук (alek_san2007@mail.ru); *Кузьменко Алексей Николаевич* – профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии, докт. фарм. наук (kuzmenko.mma@mail.ru); *Искендерова Сабина Габил гызы* – студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (sabinaiskenderova@mail.ru); *Канниева Дженет Рашидовна* – студентка ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (djenet111@mail.ru).