

УДК 615.2



РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК С ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ ПРОИЗВОДНОГО НИТРОФУРАНА

А.О. Елагина¹, А.В. Беляцкая¹, И.И. Краснюк (мл.)¹, И.И. Краснюк¹, О.И. Степанова¹,
Т.В. Фатеева², Е.А. Смолярчук¹, С.В. Козин¹, О.Н. Плахотная¹, О.В. Растопчина¹, Д.В. Рау^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7

³ Институт структуры вещества Национального исследовательского совета (ISM-CNR) 100-00133, Рим, Италия, Виа дель Фоссо дель Кавальере

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Получена 23.10.2021

После рецензирования 12.01.2022

Принята к печати 20.01.2022

Цель. С учетом действующей нормативной документации разработать состав и технологию получения шипучих таблеток на основе твердой дисперсии фуразолидона для наружного применения в виде водного раствора.

Материалы и методы. Субстанции: фуразолидон, карбонат натрия безводный (х.ч.), поливинилпирролидон-24000±2000 (х.ч.), яблочная кислота (ч.д.а.), винная кислота (х.ч.), лимонная кислота (х.ч.), бензоат натрия (х.ч.), спирт этиловый 96% (х.ч.), вода очищенная. Получение гранулятов: раздельное влажное гранулирование в псевдооживленном слое («Mucrolab», BOSCH, Германия). Получение таблеток: прессование на ручном гидравлическом испытательном прессе («ПРГ», ВНИР, Россия). Исследовали зависимость распадаемости, истираемости и прочности на раздавливание от давления прессования. Технологические показатели гранулятов, полученные шипучие таблетки, срок годности и условия хранения исследовали согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Результаты. Получены два состава шипучих таблеток, содержащих в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона, образующие при растворении в 100 мл воды комнатной температуры (20°C) раствор фуразолидона с концентрацией 0,004% менее, чем за 5 мин. Осуществлена валидация методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках. Проведён комплекс физико-химических методов анализа таблеток. Разработаны нормы качества. Экспериментально подтверждена стабильность разработанных составов быстрорастворимых таблеток в процессе хранения в ходе ускоренных и долгосрочных испытаний. Определен предельный срок годности и условия хранения.

Заключение. Результатом технологических и химико-фармацевтических исследований является создание и оценка качества новой быстрорастворимой лекарственной формы фуразолидона в форме шипучих таблеток.

Ключевые слова: фуразолидон; шипучие таблетки; быстрорастворимые таблетки; твердые дисперсии; растворимость; скорость растворения; поливинилпирролидон

Список сокращений: ФЗ – фуразолидон; ТД – твердая дисперсия; ДВ – действующее вещество; ЛФ – лекарственная форма; ПВП – поливинилпирролидон; ГФ РФ XIV – Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания; ВВ – вспомогательные вещества; НД – нормативная документация; ГЖ – гранулирующая жидкость.

Для цитирования: А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Т.В. Фатеева, Е.А. Смолярчук, С.В. Козин, О.Н. Плахотная, О.В. Растопчина, Д.В. Рау. Разработка состава и технологии шипучих таблеток с твердой дисперсией производного нитрофурана. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68

© А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Т.В. Фатеева, Е.А. Смолярчук, С.В. Козин, О.Н. Плахотная, О.В. Растопчина, Д.В. Рау, 2022

For citation: A.O. Elagina, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), I.I. Krasnyuk, O.I. Stepanova, T.V. Fateeva, E.A. Smolyarchuk, S.V. Kozin, O.N. Plakhotnaya, O.V. Rastopchina, J.V. Rau. Development of nitrofurane derivative: composition and technology of effervescent tablets with solid dispersions. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68

DEVELOPMENT OF NITROFURAN DERIVATIVE: COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF EFFERVESCENT TABLETS WITH SOLID DISPERSIONS

A.O. Elagina¹, A.V. Belyatskaya¹, I.I. Krasnyuk (Jr.)¹, I.I. Krasnyuk¹, O.I. Stepanova¹,
T.V. Fateeva², E.A. Smolyarchuk¹, S.V. Kozin¹, O.N. Plakhotnaya¹, O.V. Rastopchina¹, J.V. Rau^{1,3}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Bldg. 7, Grin St., Moscow, Russia, 117216

³ Istituto di Struttura della Materia, Consiglio Nazionale delle Ricerche (ISM-CNR)

Via del Fosso del Cavaliere, 100-00133 Rome, Italy

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Received 23 Oct 2021

After peer review 12 Jan 2022

Accepted 20 Jan 2022

Taking into account the current Product specification file, **the aim** of the work was to develop the composition and technology for obtaining effervescent tablets based on solid dispersions of furazolidone in the form of an aqueous solution for external use.

Materials and methods. The used substances were: furazolidone, anhydrous sodium carbonate (chemically pure), polyvinylpyrrolidone-24000±2000 (chemically pure), malic acid (analytically pure), tartaric acid (chemically pure), citric acid (chemically pure), sodium benzoate (chemically pure), ethyl alcohol 96% (chemically pure), purified water. Preparation of granulates is separate wet granulation in a fluidized bed (Mycrolab, BOSCH, Germany). Obtaining tablets is the process of pressing on a manual hydraulic test press ("PRG", VNIR, Russia). The dependence of disintegration, abrasion capacity and crushing resistance on compacting pressure was investigated. Technological parameters of granulates, epy obtained effervescent tablets, shelf life and storage conditions were investigated according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIVth ed.

Results. Two compositions of effervescent tablets containing solid dispersions of furazolidone as an active substance were obtained, which, when dissolved in 100 ml of water at room temperature (20°C), form a solution of furazolidone with a concentration of 0.004% in less than 5 minutes. The method of quantitative determination of the furazolidone content in the effervescent tablets was validated. A complex of physicochemical methods for the analysis of tablets was carried out. Quality standards have been developed. The developed compositions stability of instant tablets during storage during accelerated and long-term tests has been experimentally confirmed. The preliminary shelf life and storage conditions have been determined.

Conclusion. The result of technological and chemical-pharmaceutical research is the creation and evaluation of the quality of a new instant furazolidone dosage form as effervescent tablet formulations.

Keywords: furazolidone; effervescent tablets; instant tablets; solid dispersions; solubility; dissolution rate; polyvinylpyrrolidone

Abbreviations: FZ – furazolidone; SD – solid dispersions; AS – active substance; DF – dosage form; PVP – polyvinylpyrrolidone; SP RF XIV – State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition; Es – excipients; PSF – Product Specification File; GL – granulation liquid.

ВВЕДЕНИЕ

Фуразолидон (ФЗ) – типичный представитель группы производных нитрофурана, противомикробное и противопротозойное лекарственное средство, успешно применяемое в терапии уже более 80-ти лет для лечения протозойных инфекций (лямблиоз, трихомониаз), а также инфекционных заболеваний, вызванных бактериями (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Helicobacter pylori*) [1]. Особый интерес для изучения ФЗ представляет, как препарат, имеющий высокую эффективность в отношении ряда бактерий, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам и, при

этом, характеризующийся низкой резистентностью микроорганизмов к нему вследствие специфического механизма действия¹.

Отдельное направление использования ФЗ – это применение для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и/или желудка. ФЗ используют как препарат второй волны выбора при неэффективности лечения пациента препаратами метронидазола, антибиотиков и сульфаниламидов или, в случае непереносимости, кларитромицина или амоксициллина. ФЗ назначают самостоятельно или в тройной терапии с препаратами

¹ Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая Волна; 2016. – С. 1216.

на основе висмута, а также с использованием препаратов, блокирующих H_2 -рецепторы и ингибирующих протонный насос [2].

Клиническими рекомендациями МЗ от 23.01.19 2019 года (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8) ФЗ рекомендован для профилактики и лечения заболеваний мочеполовой системы, таких как уретрит и вагинит, цистит² [3]. Также ФЗ применяется местно для полоскания горла при комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и носоглотки. Наружно применяется при комплексном лечении повреждения кожи, небольших ран, царапин и ожогов, склонных к инфицированию [1].

Субстанция ФЗ (рис. 1) представляет собой желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, негигроскопичный³. ФЗ рекомендован к применению наружно и местно в виде водных растворов с концентрацией 0,004%⁴, однако, его применение ограничено физическими свойствами, а именно: ФЗ практически нерастворим в воде и спирте этиловом 95%⁵. На отечественном рынке зарегистрирована единственная лекарственная форма (ЛФ) ФЗ – таблетки 50 мг для приема внутрь⁶.

Соединения, характеризующиеся плохой растворимостью, относятся ко II и IV классам биофармацевтической классификационной системы (БКС) [4]. На современном фармацевтическом рынке около 40% действующих веществ (ДВ) имеют низкую растворимость в воде, а на стадии разработки процент таких соединений, характеризующихся недостаточной растворимостью по данным различных источников, достигает 75–90% [5–8].

ФЗ, как вещество с плохой растворимостью, но с хорошей проницаемостью, относится ко II классу БКС [4]. Одним из приоритетных методов, позволяющих повысить растворимость и скорость растворения ДВ II класса БКС, является метод твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [9–11].

При изготовлении ТД в качестве основного вспомогательного вещества (ВВ) используют полимеры различной химической природы. Введение полимера поддерживает переход субстанции ДВ из кри-

сталлического состояния в аморфное: молекулы полимера интеркалируют в кристаллы ДВ, приводя упорядоченную структуру кристалла ДВ к дезинтеграции. Между энтальпией кристаллической решетки и энтальпией сольватации возникает критическая разница в пользу процесса растворения кристалла. Между полимером и ДВ уже в аморфном состоянии улучшаются связи, повышается площадь поверхности взаимодействия между ДВ и биологической жидкостью или растворителем, вследствие чего возрастает растворимость и скорость растворения ДВ [8, 12–14].

В ходе проведенных ранее исследований по повышению растворимости и скорости растворения ФЗ методом ТД было разработано и изготовлено несколько составов с различными носителями: ПВП –10000; –12600; –24000 и ПЭГ-400; –1500; –2000; –3000; –4000; –6000 в соотношениях с ДВ от 1:1 до 1:10. В результате эксперимента в качестве оптимального носителя был выбран ПВП-24000 в соотношении 6:1 по массе к ФЗ. При данном соотношении растворимость ТД ФЗ возрастает в 1,56 раза, а скорость растворения в 3 раза в точке 5 мин от начала растворения [15]. Технология ТД используется для увеличения высвобождения ДВ из ЛФ, повышения биодоступности и фармакологической активности за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ДВ [16–19].

Повышение растворимости и скорости растворения ФЗ вследствие использования метода ТД позволит создать быстрорастворимые шипучие ЛФ ФЗ, что расширит удобство и возможности применения данного соединения вследствие возможности получения раствора нужной концентрации менее, чем за 5 минут [20]. Ускорение процесса растворения ДВ достигается в результате протекания кислотно-основной реакции с выделением углекислого газа, выступающего в роли супер-разрыхлителя [21, 22]. При этом шипучие ЛФ выгодно отличаются высокой стабильностью и удобством при хранении и транспортировке по сравнению с жидкими ЛФ [23]. Высокая скорость растворения ДВ, скорость и полнота проявления фармакологического эффекта, точность дозирования, микробиологическая и физико-химическая стабильность, экономическая целесообразность, а главное удобство применения обеспечивают высокую приверженность пациентов к приёму шипучих ЛФ [20, 24–26]. Учитывая многочисленные преимущества шипучих ЛФ, целесообразно расширение их ассортимента.

В соответствии с рекомендациями Pharmaceutical development ICH Harmonised Tripartite Guideline Q8(R2)⁷ для наиболее оптимального управления процессом разработки необходимо определить критические параметры рецептуры и процесса производства, влияющие на ключевые характеристики ЛФ.

⁷ Pharmaceutical development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. – London, 2009. – P. 28.

² Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 23.01.2019. (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8)

³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.1-4. М., 2018. С. 5004. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>.

⁴ Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд.

⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.

⁶ Регистр лекарственных средств России (РЛС). Фуразолидон. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1371.htm

При данных условиях полученная в процессе разработки информация определяет требования к показателям качества и в дальнейшем становится частью системы непрерывного контроля качества производства лекарственного препарата [27].

Для шипучих таблеток разрабатываемой ЛФ ключевой характеристикой является распадаемость. Данный показатель может зависеть от ряда факторов: растворимость ДВ, количества и соотношения кислотного и основного компонентов шипучей системы в составе, а также величины давления при прессовании таблеток. Таким образом, критическими параметрами рецептуры для шипучих таблеток ФЗ является: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ДВ; количество и соотношение газообразующих компонентов шипучей системы. Давление прессования при получении таблеток становится критическим показателем процесса производства.

ЦЕЛЬ. С учетом действующей нормативной документации разработать состав и технологию получения шипучих таблеток на основе твердой дисперсии фуразолидона для применения в виде водного раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препараты и реактивы

Субстанция фуразолидона (ОАО «Ирбитский Химфармзавод», Россия), карбонат натрия безводный (х.ч.) (Купавнареактив, Россия), поливинилпирролидон-24000±2000 («Sigma-Aldrich», США), яблочная кислота (АльбаХим, Россия), винная кислота (АльбаХим, Россия), лимонная кислота (АльбаХим, Россия), бензоат натрия (Tengzhou Tenglong Chemical, Китай), спирт этиловый 96%, ч.д.а. (ООО «Константа-Фарм М», Россия), вода очищенная.

Приборы и аппаратура

Весы лабораторные MWP-150 (CAS, Южная Корея), весы аналитические GH-202 (AND, Япония), спектрофотометр UNICO 2800X SpectroQuest (Unitedproducts & instruments, США), магнитная мешалка MSH Basic (IKA, Германия), иономер лабораторный «И-160МИ» (ООО «Измерительная техника», Россия), влагомер MA35M («Sartorius Weighing Technology», Германия), установка для грануляции «Mucrolab» (BOSCH, Германия), просеивающая машина AS 200 Control (Retsch, Германия), тестер уплотнения SVM 223 (Erweka, Германия), тестер сыпучести GTL (Erweka, Германия), тестер сжатия TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), тестер истираемости PT F30ERA (Pharma Test, Германия), угломер, ручной гидравлический «Пресс испытательный» марка ПРГ (ВНИР, Россия), климатическая камера KK115 (Pol-EKO, Польша). Фильтрацию проводили через шприцевые насадки (Minisart, Германия) диаметр пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон.

Технология изготовления кислотных гранулятов

В продуктовый контейнер установки для грануляции «Mucrolab» по отдельности загружали порошки двух наиболее широко применяемых в технологии шипучих таблеток кислот – винной и яблочной, массой 1 кг, предварительно измельченные и последовательно просеянные через сита с диаметром отверстий 250 м и 45 м; гранулировали фракцию частиц более 45 м и менее 250 м. Для получения гранулирующей жидкости (ГЖ) растворяли ПВП-24000 в спирте этиловом 96% при нагревании на водяной бане (65±5°C). Проводили гранулирование в псевдоожиженном слое, параметры гранулирования стандартные.

Технология изготовления основного гранулята с ТД ФЗ

Проводили аналогично получению кислотных гранулятов, с тем отличием, что в контейнер установки для грануляции «Mucrolab» загружали порошок карбоната натрия безводного, ГЖ – раствор ФЗ и ПВП-24000 в спирте этиловом 96% (нагревание на водяной бане при температуре 65±5°C).

Технология изготовления гранулятов составов №1 и №2

Для получения гранулятов составов №1 и №2 основной и кислотный гранулят смешивали в соотношениях – 1,0:1,3 и 1,0:1,1 соответственно, и вводили скользящее ВВ – бензоат натрия в количестве 2% от опудриваемой массы.

Технология изготовления таблеток

В работе использовали ручной гидравлический «Пресс испытательный» (марка ПРГ, ВНИР, Россия). При различных величинах давления прессования на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 25,0 мм изготавливали модельные таблетки массой 3,800 и 3,500 г для составов №1 и №2 соответственно.

Определение подлинности ФЗ

Качественная реакция на ФЗ – бурое окрашивание при взаимодействии с натрия гидроксидом. Одну таблетку растворяли в 100 мл воды очищенной, отбирали пробу объемом 10 мл и смешивали с 10 мл смеси вода – раствор гидроксида натрия 30% (3:2) и нагревали, наблюдали бурое окрашивание.

Количественное определение ФЗ

В связи с тем, что растворы ФЗ имеют четко выраженный максимум УФ-спектра, количественное определение оптимально проводить с помощью метода спектрометрии в УФ-области. В работе использовали спектрофотометр и кюветы кварцевые (толщина поглощающего слоя 10 мм).

В две мерные колбы на 500 мл помещали одну таблетку массой 3,800 г (состав № 1) и 3,500 г (состав

№ 2), 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 объемом 5 мл фильтровали. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 367 ± 2 нм (максимум поглощения ФЗ), раствор сравнения – вода очищенная. Предварительно было установлено отсутствие влияния ВВ на максимумы спектра поглощения ФЗ и его интенсивность. Рассчитывали концентрацию ФЗ, используя калибровочный график.

Данная методика количественного определения разработана более 20-ти лет назад кафедрами аналитической, физической и коллоидной химии и фармацевтической технологии Института фармации «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). С успехом используется для количественного определения малорастворимых действующих веществ из различных фармакологических групп, введенных в твердые дисперсии с различными полимерами для увеличения биологической доступности из ряда твердых и мягких лекарственных форм. Подробное описание данной методики раскрыто в ряде печатных работ, патентов РФ на изобретение [15, 28–41] и в поданных в Роспатент заявках на изобретение № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ её получения», авторы И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, А.О. Елагина; заявках на изобретение № 2021129748 от 13.10.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма метронидазола и способ её получения» авторы: И.И. Краснюк (мл), С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова.

Определение срока хранения таблеток

С целью изучения стабильности и сроков годности образцы таблеток были заложены на хранение согласно ОФС.1.10009.15 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»⁸ в пластиковых тубах из полипропилена, закупоренных крышками с водопоглотителями. 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 $75 \pm 5\%$ с использованием климатической камеры. Контрольные точки при долгосрочных испытаниях: 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 ускоренных испытаниях контрольные точки: в день изготовления и в процессе хранения (3 и 6 мес.). В контрольных точках исследовали показатели: описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механи-

ческая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH раствора, количественное и качественное определение ДВ.

Статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС 1.1.0013.15 «Валидация аналитических методик»⁹ ($p = 95\%$, $n = 5$) с использованием методов вариационной статистики при помощи пакета офисных программ «Microsoft Office 2010», а также табличного процессора «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно осуществлена валидация методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках на образцах препарата и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях. Исследовали следующие характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (на двух уровнях сходимость, промежуточная прецизионность), аналитическая область методики.

Для определения специфичности методики на спектрофотометре последовательно снимали спектры водных растворов: субстанции фуразолидона, шипучих таблеток фуразолидона, ВВ. Специфичность метода УФ-спектрофотометрии была доказана по совпадению максимумов и минимумов спектров раствора шипучих таблеток ФЗ и раствора субстанции, а также ввиду отсутствия влияния ВВ на результаты анализа (рис. 2).

Далее готовили 5 образцов стандартных растворов фуразолидона с концентрациями 0,032 мг/мл, 0,036 мг/мл, 0,04 мг/мл, 0,044 мг/мл и 0,048 мг/мл (от 80 до 120%). Проводили измерение оптической плотности пяти полученных после разведения образцов стандартных растворов фуразолидона с концентрациями: 0,0064 мг/мл, 0,0072 мг/мл, 0,0080 мг/мл, 0,0088 мг/мл и 0,0096 мг/мл. Линейный регрессионный анализ полученных данных, рассчитанный методом наименьших квадратов, позволил установить, что зависимость оптической плотности фуразолидона от его концентрации линейна и описывается уравнением $y = 70,000x - 0,002$ (рис. 3). Коэффициент корреляции (r), равный 0,99809, отвечает необходимому условию $|r| \geq 0,99$ ¹⁰.

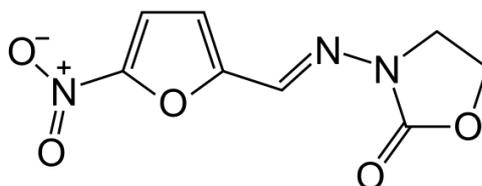
Диапазон экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели, в интервале концентраций от 80 до 120% можно рассматривать как аналитическую область методики.

Правильность методики подтверждали анализом серии модельных смесей, которые готовили из ВВ с добавлением навески, соответствующей также диапазону от 80 до 120% от номинального содержания ФЗ в препарате. Результаты анализа оценивали, сравнивая полученные результаты с ожидаемым значением величины, а именно содержанием ФЗ в модельной смеси, мг (табл. 1).

⁸ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.

⁹ Там же.

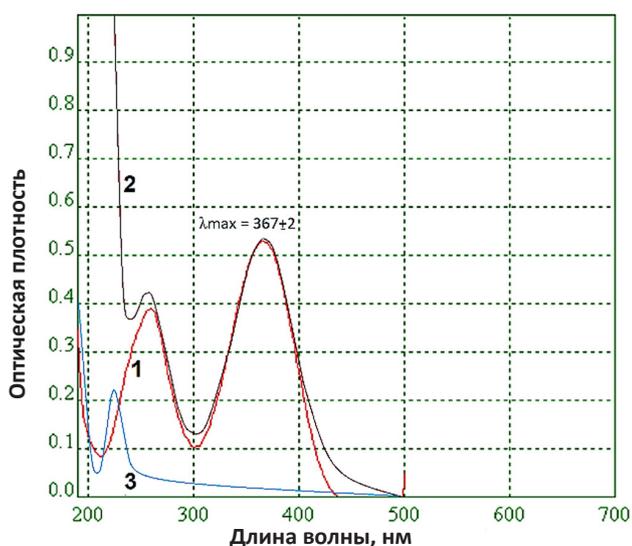
¹⁰ Там же.



225,16 г/моль

Рисунок 1 – Структурная формула фуразолидона

Примечание: 3-[[5-Нитрофуран-2-ил)метилен]амино]-1,3-оксазолидин-2-он

**Рисунок 2 – Ультрафиолетовые спектры поглощения водных растворов субстанции фуразолидона (1), шипучих таблеток ФЗ (2) и вспомогательных веществ (3)****Таблица 1 – Результаты оценки правильности методики количественного определения фуразолидона**

Внесено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Открываемость, %	Метрологические характеристики, (p = 95%, n = 9)
3,20	3,14	98,13	$\bar{X} = 99,66\%$
3,40	3,37	99,12	SD = 1,65
3,60	3,64	101,11	RSD = 1,66%
3,80	3,73	98,16	$\Delta\bar{x} = 1,27$
4,00	4,08	102,00	$\Delta x = 3,81$
4,20	4,11	97,86	$\bar{\epsilon} = 1,27\%$
4,40	4,46	101,36	$t_{\text{выч}} = 0,62$
4,60	4,64	100,87	$t_{\text{табл.}} = 2,31$
4,80	4,72	98,33	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 99,66 \pm 1,27$

Таблица 2 – Результаты определения сходимости аналитической методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

№ п/п	Состав №1		Состав №2	
	Найдено ФЗ, мг	Метрологические характеристики, (n = 6)	Найдено ФЗ, мг	Метрологические характеристики, (n = 6)
1	4,06	$\bar{X} = 4,01$	3,93	$\bar{X} = 3,98$
2	4,02	$S^2 = 0,002937$	4,04	$S^2 = 0,003840$
3	3,94	SD = 0,054	4,00	SD = 0,062
4	4,01	RSD = 1,35%	3,97	RSD = 1,56%
5	3,95		4,04	
6	4,07		3,95	

Таблица 3 – Результаты исследования промежуточной прецизионности методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

№ п/п	Исследователь 1		Исследователь 2		Метрологические характеристики, (n = 6)			
	Состав №1	Состав №2	Состав №1	Состав №2	Исследователь 1		Исследователь 2	
	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Состав №1	Состав №2	Состав №1	Состав №2
1	3,95	4,04	3,99	4,03	$\bar{X} = 3,98$	$\bar{X} = 4,01$	$\bar{X} = 3,93$	$\bar{X} = 3,98$
2	4,03	4,02	3,93	4,02	$S^2 = 0,0024$	$S^2 = 0,0012$	$S^2 = 0,0016$	$S^2 = 0,0015$
3	3,96	4,06	3,95	3,94	$SD = 0,049$	$SD = 0,035$	$SD = 0,040$	$SD = 0,039$
4	4,06	3,98	4,01	4,01	$RSD = 1,23\%$	$RSD = 0,87\%$	$RSD = 1,01\%$	$RSD = 0,98\%$
5	3,97	4,01	3,98	3,97	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,98 \pm 0,05$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 4,01 \pm 0,04$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,93 \pm 0,04$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,98 \pm 0,04$
6	3,95	3,97	4,04	3,95	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,00$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 0,70$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,23$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} = 1,26$
					$F_{\text{выч.}} = 1,5$	$F_{\text{выч.}} = 1,27$	$F_{\text{выч.}} = 1,5$	$F_{\text{выч.}} = 1,27$
$t_{(95\%, 5) \text{ таб.}} = 2,57; F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}} = 10,97$								

Примечание: $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} < t_{(95\%, 5) \text{ таб.}}$; $F_{\text{выч.}} < F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}}$ – различия между полученными результатами случайны, неотягощены систематической ошибкой.

Таблица 4 – Составы разработанных таблеток, содержащих в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона

Ингредиент	Состав № 1		Состав № 2	
	на 1 дозу (таблетку)		на 1 дозу (таблетку)	
	г	%	г	%
Фуразолидон	0,004	0,105	0,004	0,114
ПВП-24000	0,061/	1,605/	0,061/	1,743/
(в основном и кислотном грануляте)	0,006	0,158	0,005	0,143
Карбонат натрия безводный	1,558	41,000	1,574	44,971
Винная кислота	2,095	55,132	–	–
Яблочная кислота	–	–	1,786	51,029
Бензоат натрия	0,076	2,000	0,070	2,000
Итого масса:	3,800	100,000	3,500	100,000

Таблица 5 – Фракционный состав гранулятов, полученных методом отдельного гранулирования, а также составов, подготовленных к таблетированию

Название образца	Размер (p) частиц, мм					
	более 2,0	2,0>p>1,25	1,25>p>710	710>p>315	315>p>0,1	менее 0,1
Содержание фракции (%), n=5; $X_{cp} \pm \Delta X$						
Гранулят 1	–	0,16±0,03	9,06±0,32	65,91±2,93	24,46±1,15	0,16±0,02
Гранулят 2	–	–	26,73±0,93	45,34±1,13	23,38±0,84	4,33±0,17
Гранулят 3	–	–	–	25,20±1,74	72,0±1,34	2,45±0,14
Состав №1	–	–	19,03±1,17	54,73±2,57	22,96±1,31	2,32±0,16
Состав №2	–	0,08±0,02	4,53±0,31	45,25±2,37	48,20±2,46	1,33±0,07

Примечание: гранулят 1 – основной гранулят (ФЗ + карбонат натрия безводный + ПВП-24000); гранулят 2 – кислотный гранулят (винная кислота + ПВП-24000); гранулят 3 – кислотный гранулят (яблочная кислота + ПВП-24000).

Таблица 6 – Показатели качества разработанных гранулятов на момент изготовления

Показатели	Грануляты			Составы	
	№1	№2	№3	№1	№2
Внешний вид	Гранулы желтого цвета	Гранулы белого цвета		Смесь гранул белого и желтого цвета	
Насыпной объем, ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=3), (г/мл) до уплотнения	0,89±0,03	0,77±0,02	0,78±0,03	0,83±0,02	0,81±0,02
после уплотнения, (г/см ³)	1,01±0,05	0,85±0,03	0,87±0,04	0,93±0,03	0,92±0,03
Сыпучесть ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=3), (г/с)	14,90±0,11	11,03±0,07	11,06±0,04	13,01±0,09	12,90±0,07
Угол естеств. откоса ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (°)	35±2	25±2	25±2	30±2	32±2
Остаточная влажность ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%)	1,15±0,12	1,04±0,11	0,61±0,09	1,11±0,10	1,07±0,09

Таблица 7 – Показатели качества быстрорастворимых таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона на момент изготовления

Показатели	Методы (норматив)	Состав №1	Состав №2
Описание	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15 Визуальный	Таблетки шипучие белого цвета с вкраплениями от бледно-желтого до ярко-желтого цвета, цилиндрические, плоские, с фаской с обеих сторон, растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, прозрачный раствор без запаха. Допускается шероховатость и мраморность	
Подлинность	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.1.0003.15 ФС.2.1.0203.18 УФ-спектрофотометрия, качественная реакция	УФ-спектры водного раствора от 230 до 400 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту ФЗ. Качественная реакция с гидроксидом натрия, появляется бурое окрашивание	
Количественное определение ($C_{cp} \pm \Delta C$, n=5), (г/л)	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.1.0003.15 УФ-спектрофотометрия	0,040±0,004	0,040±0,004
Механическая прочность на раздавливание ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=10), (Н) ¹	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.2.0011.15 (не менее 50 Н)	77,2±3,0	79,6±5,0
Истираемость ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%)	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0004.15 (не более 3%)	1,00±0,23	0,50±0,31
Потеря в массе при высушивании	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.0010.15 (менее 2%)	1,5±0,5	1,3±0,5
Распадаемость ($t_{cp} \pm \Delta t$, n=5), (с)	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15 (менее 5 мин)	135±15	125±15
pH ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5)	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.0004.15	6,0±0,5	6,0±0,5
Упаковка	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0025.18 По 10 таблеток в пластиковой тубе из полипропилена, закупоренной крышкой с влагопоглотителем		
Маркировка	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0025.18 Предупредительная надпись: «Таблетку перед употреблением необходимо растворить в ½ стакане (100 мл) воды»		
Хранение	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0010.18 В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C		
Срок годности	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0009.18 2 года		

Примечание: ¹ – нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку.

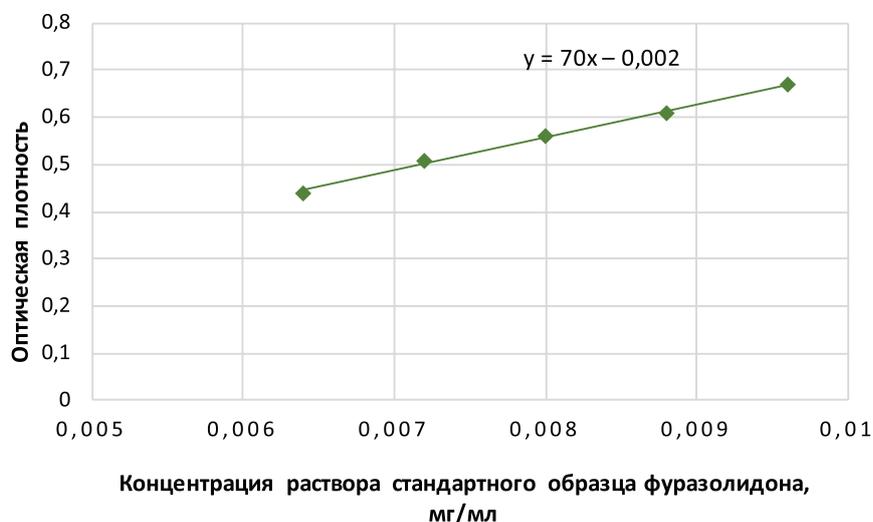


Рисунок 3 – Регрессионная прямая для количественного определения содержания фуразолидона методом спектрофотометрии



Рисунок 4 – Зависимость влияния давления прессования на распадаемость шипучих таблеток фуразолидона

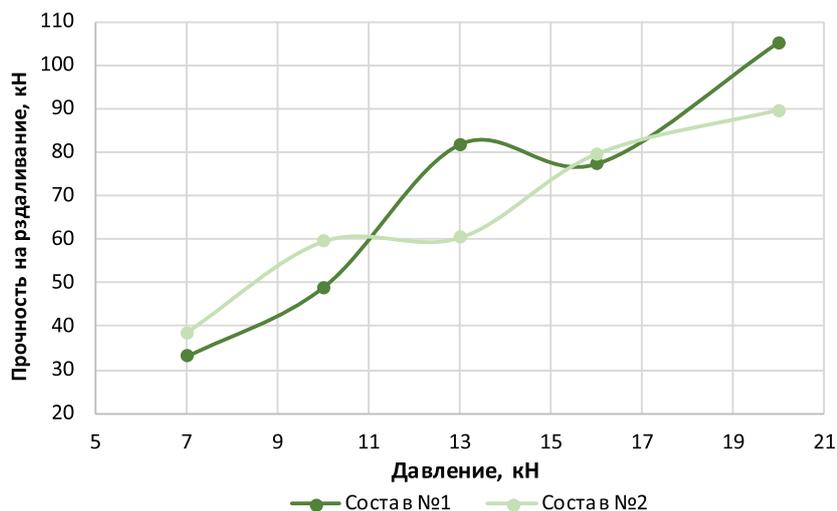


Рисунок 5 – Зависимость влияния давления прессования на прочность на раздавливание шипучих таблеток фуразолидона

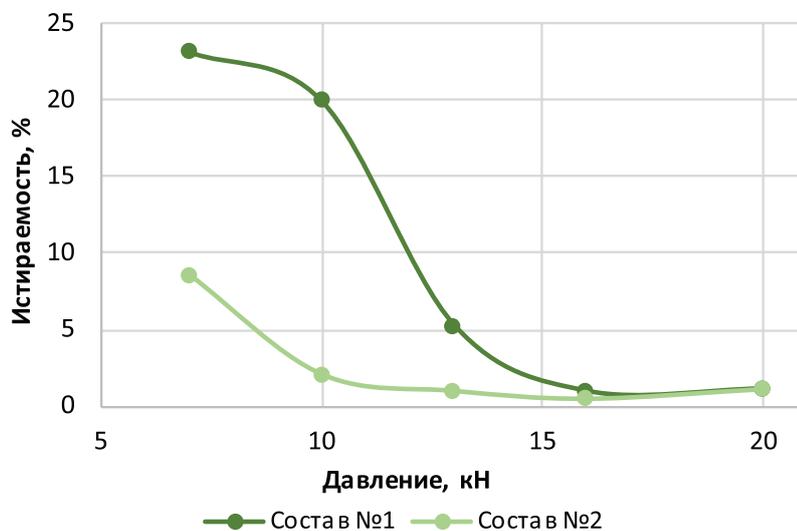


Рисунок 6 – Зависимость влияния давления прессования на истираемость шипучих таблеток фуразолидона



Рисунок 7 – Шипучие таблетки, содержащие в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, относительные погрешности среднего результата (\bar{E}) – менее 2,0%; полученные результаты лежат в диапазоне доверительного интервала среднего результата анализа ($\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$), который составил $99,66 \pm 1,27$, и приближаются к истинному значению. Численное значение коэффициента Стьюдента ($t_{\text{выч.}}$), рассчитанное по результатам анализа, составило 0,62. Табличное значение коэффициента Стьюдента ($t_{\text{табл.}}$) равно 2,31, т.е. $t_{\text{выч.}} < t_{\text{табл.}}$. Следовательно, предлагаемая методика характеризуется удовлетворительной правильностью.

Прецизионность исследовали путем анализа таблеток ФЗ составов №1 и №2 в шестикратной повторности в виде параметров «Сходимость» и «Внутрилабораторная (промежуточную) прецизионность». Для оценки внутрилабораторной прецизионности исследования испытуемых образцов проводили с помощью разных аналитиков и в разные дни с использованием того же оборудования. Полученные результаты (табл. 2, 3) свидетельствуют об удовлетворительной прецизионности предложенной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках на уровнях: повторяемость и внутрилабораторная прецизионность.

Таким образом, с помощью валидационной оценки установлены: правильность, прецизионность, специфичность и линейность в аналитической области разработанной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках.

При разработке составов быстрорастворимых таблеток использовали термостабильные безводные компоненты шипучей системы – карбонат натрия и органические кислоты, что повышает стабильность и срок хранения разработанных составов. Гидрокарбонаты не использовали в качестве основного компонента шипучей системы вследствие их нестабильности при нагревании (начиная с 60°C), и наличия связанной (кристаллизационной) воды, уменьшающей стабильность и срок хранения быстрорастворимых ЛФ.

В ходе выбора газообразующей системы были изучены различные комбинации и массовые соот-

ношения органических кислот (винной, яблочной, лимонной) с карбонатом натрия. Основными критериями при скрининге служили такие показатели качества ЛФ, как распадаемость, *pH* водного раствора и способность к прессованию. Составы, содержащие лимонную кислоту, характеризовались низкой способностью к прессованию и распадаемостью, поэтому были исключены из дальнейших исследований. Поскольку рецептура составов помимо шипучей системы содержит ДВ и ВВ (ПВП-24000 и бензоат натрия), которые также способны влиять на показатель *pH*, соотношение основного и кислотного гранулятов определялось экспериментально.

При разработке шипучих таблеток особое внимание уделяли опасности преждевременного протекания реакции нейтрализации между основными и кислотными компонентами газообразующей системы, что может привести к таким нежелательным последствиям, как: снижение качества готовых таблеток (изменение цвета, прозрачности водных растворов таблеток), сокращение сроков хранения, увеличение процента брака, увеличение продолжительности технологического процесса. В связи с этим грануляты получали отдельным влажным гранулированием, используя в качестве растворителя ГЖ спирт этиловый 96%. Использование в качестве ГЖ этанольного раствора компонентов ТД более перспективно, так как позволяет получить ТД методом «удаления растворителя»^{11,12} [42].

Основной и кислотные компоненты составов №1 и №2 (табл. 4) отдельно гранулировали нагретым до $65 \pm 5^\circ\text{C}$ спиртовым раствором ФЗ и ПВП-24000 в случае основного гранулята и 1% спиртовым раствором ПВП-24000 в случае кислотных гранулятов. Таким образом, стадия получения ТД ФЗ объединена в один технологический этап со стадией гранулирования, что значительно упростило технологический процесс: снизило число технологических операций (исключен технологический этап получения ТД, тре-

¹¹ Тенцова А.И. Биофармацевтические аспекты применения твердых дисперсий. Эпоха в Фармации. – М.: Перо, 2014. – С. 62–66.

¹² Рубан Е.А. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств. – Харьков: НФаУ, 2016. – 88 с.

бующий оценки качества и стандартизации промежуточного продукта), уменьшило нагрузку на оборудование и материальные затраты. Данное решение также упростило процесс разработки, позволяя легко провести дозирование и эмпирически подобрать pH . В предложенной технологии стадии получения ТД, смешивания компонентов, грануляции и сушки проводятся в одном аппарате, что способствует созданию непрерывного производства с высокой производительностью [43, 44].

Для получения таблеточной массы основной и кислотный грануляты смешивали в соотношениях (по массе) – 1,0:1,3 для состава №1 и 1,0:1,1 для состава №2, соответственно. Данные составы позволяют получить раствор ФЗ для наружного применения с минимальным значением показателя распадаемости и с комфортным для наружного применения значением $pH \approx 6,0 \pm 0,5$.

В качестве скользящего ВВ использован бензоат натрия, в количестве 2% от опудриваемой массы, поскольку его хорошая растворимость в воде позволяет получать прозрачные растворы при растворении разработанных составов.

Фракционный состав гранулятов состава №1 и №2, а также основного и кислотных гранулятов представлены в таблице 5.

Данные таблицы 5 свидетельствуют о том, что грануляты однородны, характеризуются равномерной сыпучестью и соответствующей прессуемостью.

Как видно, из приведенных данных (табл. 6), анализируемые грануляты №1 и №2, а также основной и кислотные грануляты обладают хорошими технологическими характеристиками. Все образцы характеризуются высокими показателями насыпной массы, сыпучестью, минимум в два раза превышающей требуемые значения (не менее 4–5 г/с), что в перспективе, обеспечит хорошие показатели скорости объемного потока таблеточной массы в прессовании. Остаточная влажность – критический показатель для стабильности быстрорастворимых таблеток, определяющий возможность преждевременного начала реакции нейтрализации шипучей системы – менее 1,5%, что оптимально для шипучих таблеток [45]. Угол естественного откоса также характеризует исследуемые составы как хорошо сыпучие, так как его значения для всех образцов находятся в интервале 20–35°. Такие технологические показатели гранулятов составов №1 и №2, как сыпучесть, влажность, насыпная масса, удовлетворяют требованиям нормативной документации (НД), обуславливая удовлетворительную прессуемость.

Для выявления оптимального режима таблетирования исследовали зависимость распадаемости, истираемости и прочности таблеток на раздавливание от величины давления прессования. В диапазоне давления прессования 5–20 кН распадаемость разработанных составов соответствует требованиям Го-

сударственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания (рис. 4).

Давление прессования свыше 16 кН позволяет получить таблетки с механической прочностью на раздавливание более 70 Н (77,2 Н и 79,6 Н, соответственно) (рис. 5).

Потеря в массе при проведении испытания на истираемость не превышает 3% при давлении прессования свыше 14 и 10 кН для составов №1 и №2, соответственно (рис. 6).

Таким образом, разработанные составы шипучих таблеток ФЗ обладают удовлетворительными показателями качества при давлении прессования свыше 16 кН. Следовательно, таблетки составов №1 и №2 получали при оптимальном давлении прессования (рис. 7).

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что полученные быстрорастворимые шипучие таблетки ФЗ предложенных составов №1 и №2 на момент изготовления по основным качественным, количественным и технологическим показателям качества удовлетворяют предъявляемым требованиям НД (табл. 7).

С помощью долгосрочных и ускоренных испытаний было выявлено, что таблетки характеризуются постоянством основных технологических характеристик: описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH , подлинность, количественное содержания ДВ в течение всего срока хранения. Полученные данные позволяют рекомендовать срок хранения таблеток составов №1 и №2, расфасованных в полимерные тубы, в сухом, защищенном от света месте при температуре 25°C в течение 2-х лет.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, могут быть использованы для внедрения в производство высокоэффективного антимикробного лекарственного средства для наружного применения – быстрорастворимых шипучих таблеток ФЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны два состава шипучих таблеток, включающих ТД ФЗ, газообразующую систему – кислотный и основной компоненты, а также скользящее ВВ, позволяющие получать водный раствор ФЗ с концентрацией ДВ 0,004% и $pH 6,0 \pm 0,5$ меньше, чем за 5 мин без нагревания и приложения механических усилий. Осуществлена валидация методики количественного определения содержания ФЗ в шипучих таблетках. В соответствии с требованиями ГФ РФ XIV, проведена оценка качества разработанных шипучих таблеток, содержащих ТД ФЗ. Выявлено, что технологические характеристики полученных составов (описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH раство-

ра, подлинность и количественное определение ДВ) находятся в пределах нормативных значений и удовлетворяют всем требованиям качества. Экспериментально, методами долгосрочных и ускоренных испытаний, определен предварительный срок годности

шипучих таблеток ФЗ – 2 года в сухом защищенном от света месте при температуре не более 25°C.

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Источник финансирования: средства федерального бюджета: грант программы УМНИК-2020 Фонда содействия инновациям. Договор № 16508ГУ/2021 от 31.05.2021.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.О. Елагина – написание текста статьи, изготовление и оценка качества шипучих таблеток, анализ, обработка и подготовка графического материала; А.В. Беляцкая – общее руководство и планирование эксперимента, производство гранулятов; И.И. Краснюк (мл.) – прессование таблеток, оценка качества таблеток; И.И. Краснюк – общее руководство и планирование эксперимента; О.И. Степанова – сбор и обработка данных литературы; Т.В. Фатеева – оценка качества таблеток; Е.А. Смолярчук – анализ, обработка и подготовка графического материала; Козин С.В. – анализ, обработка и подготовка графического материала; О.Н. Плахотная – оценка качества таблеток; О.В. Растопчина – оценка качества таблеток; Д.В. Рау – оценка качества таблеток. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляцкая А.В., Кашликова И.М., Елагина А.О., Краснюк (мл.) И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И. Нитрофураны для наружного применения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 38–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
2. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S., Saracco G.M., Moss S.F. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018 // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2018. – Vol. 64, No.3. – P. 310–321. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02492-3.
3. Голуб А.В. Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. – 2010. – № 3. – С. 32.
4. Charalabidis A., Sfouni M., Bergström C., Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines // *Int. J. Pharm.* – 2019. – Vol. 566. – P. 264–281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041.
5. Fridgeirdottir G.A. Harris R., Fischer P.M., Roberts C.J. Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 105, No.8. – P. 2260–2269. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.05.024.
6. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2015. – Vol. 5, No.5. – P. 442–453. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
7. Siepmann J., Faham A., Clas S.D. Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions // *Int. J. Pharm.* – 2019. – Vol. 558. – P. 128–142. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.080.
8. Singh N., Sarangi M.K. Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 3, No.2. – P. 1–8. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608.
9. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I.(Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Abgaryan Zh.A., Kudinova T.P., Vorob'yov A.N., Nesterenko I.S. Study of the solubility of ketoprofen from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone // *Moscow University Chemistry Bulletin.* – 2019. – Vol. 74, No.2. – P. 93–99. DOI: 10.3103/S0027131419020056.
10. Huang S., Mao C., Williams R.O. (3rd), Yang C.Y. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 105, No.12. – P. 3549–3561. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.08.017.
11. Younis M.A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique // *Universal Journal of Pharmaceutical Research.* – 2017. – Vol. 2, No.3. – P. 15–19. DOI: 10.22270/ujpr.v2i3.RW1.
12. Ewing A.V., Clarke G.S., Kazarian S.G. Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 60. – P. 64–71. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.05.001.
13. Van Duong T., Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 13, No.11. – P. 1583–1594. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198768.
14. Van Duong T., Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 13, No.12. – P. 1681–1694. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198769.
15. Belyatskaya 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. – Vol. 75. – P. 43–46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.
16. Краснюк И.И.(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. – № 6. – С. 7–11.

17. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges // *Biotechnology Advances*. – 2019. – Vol. 37. – P. 109–131. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
18. Ben Osman Y., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions // *Int. J. Pharm.* – 2018. – Vol. 551, No.1–2. – P. 111–120. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.020.
19. Шикова Ю.В., Кадыров А.Р., Зайцева О.Е., Симонян Е.В., Васильева Н.А., Солдатова Е.С. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 222–226.
20. Ipci K., Öktemer T., Birdane L. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration // *ENT Updates*. – 2016. – Vol. 6, No.1. – P. 46–50. DOI: 10.2399/jmu.2016001009.
21. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Степанова О.И., Король Л.А. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина // *Фармация*. – 2015. – № 3. – С. 36–39.
22. Тригубчак О.В., Грошовый Т.А. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты // *Научные ведомости*. – 2015. – Т. 219, № 22. – С. 191–200.
23. Aslani A., Jahangiri H. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2013. – Vol. 3, No.2. – P. 315–322. DOI: 10.5681/apb.2013.051.
24. Saigal N., Baboota S., Ahuja A., Ali J. Fast-dissolving intra-oral drug delivery systems // *Expert Opin. Ther. Patents*. – 2008. – Vol. 18, No.7. – P. 769–781. DOI: 10.2399/jmu.2016001009.
25. García E.R., Thalhauser S., Loscertales H.R. Current evidence in the stability of medicines in dose administration aids: implications for patient safety // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15, No.6. – P. 577–587. DOI: 10.1080/17425247.2018.1480610.
26. Shahiwal A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2011. – Vol.8, No.11. – P. 1521–1529. DOI: 10.1517/17425247.2011.628311.
27. Pramod K., Tahir M.A., Charoo N.A., Ansari S.H., Ali J. Pharmaceutical product development: A quality by design approach // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2016. – Vol. 6, No.3. – P. 129–138. DOI: 10.4103/2230-973X.187350.
28. Способ получения таблеток рутина: пат. 2523562 Рос. Федерация N 2013123463/15; заявл. 23.05.13; опубл. 20.07.14, Бюл. № 20. С. 1–5.
29. Способ получения капсул диклофенака: пат. 2602681 Рос. Федерация № 2015147739/15; заявл. 09.11.15; опубл. 20.11.16, Бюл. № 32. С. 1–6.
30. Способ получения мази нифедипина (варианты): пат. 2629843 Рос. Федерация № 2016119829; заявл. 24.05.16; опубл. 04.09.17. Бюл. №25. С. 1–8.
31. Krasnyuk I.I.(Jr), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Korol L.A., Valeeva A.M., Grikh V.V., Ovsyannikova L.V., Kosheleva T.M. Effect of Solid Dispersions on the Dissolution of Ampicillin // *BioNanoScience*. – 2017. – Vol. 7, No.2. – P. 340–344. DOI: 10.1007/s12668-016-0342-6. (2017) 7: 340.
32. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I.(Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kosheleva T.M., Kudinova T.P., Vorob'ev A.N., Maryanyan M.M. Dissolution of ketoprofen from poly(ethylene glycol) solid dispersions // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 52, No.12. – P. 1001–1006. DOI: 10.1007/s11094-019-01941-0.
33. Способ получения геля нифедипина пат. 2684326 Рос. Федерация № 2017139594; заявл. 15.11.17; опубл. 08.04.19, Бюл. №10. С. 1–2.
34. Krasnyuk I.I.(Jr), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Galkina I.V., Lutsenko S.V., Litvinova T.M. Novel Solid Dispersions Increasing the Solubility of Prothionamide // *BioNanoScience*. – 2019. – Vol. 9, No.4. – P. 833–838. DOI: 10.1007/s12668-019-00659-3.
35. Средство для лечения микоза ногтей: пат. 2699653 Рос. Федерация № 2019108302; заявл. 22.03.19; опубл. 09.09.19. Бюл. №25. С. 1.
36. Belyatskaya A.V., Kashlikova I.M., Krasnyuk I.I.(Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Vorob'ev A.N. Development of Compositions and Production Technology for Gels with a Solid Dispersal of Nitrofurazone // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. – Vol. 53, No.10. – P. 981–985. DOI: 10.1007/s11094-020-02109-x.
37. Средство для лечения поврежденной кожи и способы его получения (варианты): пат. 2716158 Рос. Федерация № 2019109124, заявл. 28.03.19; опубл. 06.03.20. Бюл. №7. С. 1–2.
38. Косенкова С.И., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Степанова О.И., Мазяркин Е.В., Корочкина Т.В., Ю.Я. Харитонов. Изучение стабильности вязкого раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей для наружного применения // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 67–71. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-67-71.
39. Krasnyuk I.I. (Jr.), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kuzmenko A.N., Lucenko S.V., Kasimovskaya N.A., Matyushin A.A., Mazyarkin E.V., Vorob'ov A.N., Nesterenko E.N. Influence of Polymers on the Physicochemical Properties of Benzonal in Solid Dispersions // *Moscow University Chemistry Bulletin*. – 2021. – Vol. 75, No.6. – P. 388–390. DOI: 10.3103/S0027131420060127.
40. Krasnyuk I.I. (Jr.), Naryshkin S.R., Krasnyuk I.I., Belyatskaya A.V., Stepanova O.I., Bobrov I.S., Yankova V.G., Vorobiev A.N. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole // *Pharmacy & Pharmacology*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 195–204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.
41. Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способы её получения (варианты): пат. 2764032 Рос. Федерация № 2019109124, заявл. 28.03.19; опубл. 06.03.20. Бюл. №3. С. 36–39.
42. Николаева Л.Л., Гулякин И.Д., Оборотова Н.А., Бунятян Н.Д. Анализ поливинилпирролидона в лекарственных формах // *Фармация и фармакология*. – 2016. – Т. 4, № 2(15). – С. 88–94.
43. Сеткина С.Б. Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 162–172.
44. Беляцкая А.В. Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток // *Фармация*. – 2008. – №3. – С. 21–22.
45. Валеева Э.Р., Лебедева Ю.Е., Козлова Ж.М. Влияние количества газообразующего компонента и давления прессования на растворимость шипучих таблеток напроксена // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2017. – №7–2 (61). – С. 105–108.

АВТОРЫ

Елагина Анастасия Олеговна – аспирант кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-5255-3991. E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Беляцкая Анастасия Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8214-4483. E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Краснюк Иван Иванович (мл.) – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-8557-8829. E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Краснюк Иван Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-7242-2988. E-mail: krasnyuki@mail.ru

Степанова Ольга Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-9885-3727. E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Фатеева Татьяна Владимировна – заведующая лабораторией микробиологических исследований

ФГБНУ ВИЛАР. ORCID ID: 0000-0002-8231-0621. E-mail: fateeva2151@mail.ru

Смолярчук Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk@mail.ru

Козин Сергей Валерьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4722-8315. E-mail: enfadado@yandex.ru

Плахотная Ольга Николаевна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7266-2933. E-mail: plahotnaya.o@mail.ru

Растопчина Ольга Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-5443-6980. E-mail: rastop0309@yandex.ru

Рау Джульетта Владимировна – доктор философии, профессор, Институт строения вещества, Национальный исследовательский совет (ISM-CNR), Рим, Италия; доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии. ORCID ID: 0000-0002-7953-1853. E-mail: giulietta.rau@ism.cnr.it