

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

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ С ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ НИТРОФУРАЛА

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва.

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва.

* e-mail: irina.kashlikova@mail.ru

Проведен скрининг составов гелей с твердой дисперсией нитрофурала с концентрацией 0,04 %. На основании изучения органолептических свойств, подлинности, количественного определения действующего вещества, pH, высвобождения выбраны 4 состава. Определен срок годности (2 года) и условия хранения разработанных составов гелей. Предложенная технология получения гелей с твердой дисперсией нитрофурала позволяет получить стабильные составы с концентрацией действующего вещества 0,04 %, обеспечивающие более высокое высвобождение нитрофурала по сравнению с имеющейся на рынке фурацилиновой мазью с концентрацией 0,2 %, за счет повышения растворимости и скорости растворения действующего вещества.

Ключевые слова: нитрофураол; фурацилин; гели; твердые дисперсии; поливинилпирролидон.

Нитрофураол — противомикробное средство с широким спектром действия, представитель химической группы нитрофуранов, специфический механизм действия которых обуславливает высокую эффективность и сохранение лекарственной устойчивости у микроорганизмов на низком уровне [1, 2]. Представленные на фармацевтическом рынке лекарственные формы (ЛФ) нитрофураола имеют широкий ряд показаний к применению [3].

Гели, изготовленные на основе редкосшитых полимеров акриловой кислоты (РАП), имеют ряд преимуществ перед мазями на липофильных основах, поскольку при нанесении на кожу образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивая пролонгированный эффект препаратов; более полно и равномерно высвобождают действующее вещество (ДВ), поглощают кожные экскреторные и секреторные продукты, хорошо распределяются по кожной поверхности; оказывают охлаждающее действие, не нарушают физиологические функции кожи, не вызывают аллергических реакций и раздражающего действия, не загрязняют одежду, имеют приятный внешний вид и консистенцию [4]. Гидрофильные гели обладают рядом преимуществ перед жидкими ЛФ, так как они способны уменьшать отечность и мокнутие, хорошо распределяются, создают локальные терапевтические концентрации, удобны в применении. Полимеры, входящие в состав гелей, могут способствовать пролонгированию действия препарата [5].

Перспективным методом повышения растворимости нитрофураола в воде является образование твердых дисперсий (ТД) — би- или многокомпонентных нано- или коллоидно-дисперсных систем из ДВ и носителя. Использование нитрофураола в составе ТД с поливинилпирролидоном (ПВП) и полиэтиленгликолем (ПЭГ) способствует увеличению его растворимости, что может повысить фармакологическую активность и высвобождение из мягких ЛФ [6, 7].

Цель работы — разработка состава и технологии геля нитрофураола на основе ТД с ПВП и ПЭГ с концентраци-

ей 0,04 %, изучение высвобождения ДВ из полученных составов, оценка качества разработанных гелей, определение сроков годности.

Экспериментальная часть

В работе использован нитрофураол производства ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия), отвечающий требованиям нормативной документации (НД) (ФС.2.1.0148.18). В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали ПВП-10000 ± 2000 (Sigma-Aldrich, США), полиэтиленгликоль ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (Merck, Германия), соответствующие требованиям НД (USP 40). Гелеобразователи — редкосшитые полимеры акриловой кислоты (РАП): Carbopol® 980 NF и Carbopol® ETD 2020 NF (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгия), Cadpol 980 (Shree Chemicals, Индия), Ареспол (Россия).

В ходе предшествующих исследований было изучено повышение растворимости и скорости растворения нитрофураола из ТД с ПВП и ПЭГ, позволяющее повысить растворимость нитрофураола в 2 раза и получать растворы с концентрацией 0,04 % [6, 8]. На основании данных результатов принято решение о разработке состава и технологии геля с ТД нитрофураола с концентрацией ДВ в ЛФ 0,04 %.

Технология получения экспериментальных образцов 1, 3, 4, 6, 8, 9, 11 – 13, содержащих в качестве гелеобразователей РАП, заключалась в получении раствора нитрофураола с ПВП-10000 в соотношении 1:2 при нагревании до (95 ± 5) °С в воде очищенной. После охлаждения на поверхность раствора нитрофураола с ПВП-10000 просеивали РАП (1 г на 50 г раствора) и оставляли для набухания на 1,5 – 2,0 ч. После набухания проводили нейтрализацию 5 % раствором натрия гидроксида, затем смешивали с оставшимся раствором ДВ и ПВП-10000, вводили глицерин в составы 3, 11 и 13 в количестве 10 г, в составы 4 и 12 в количестве 20 г. Технология получения составов

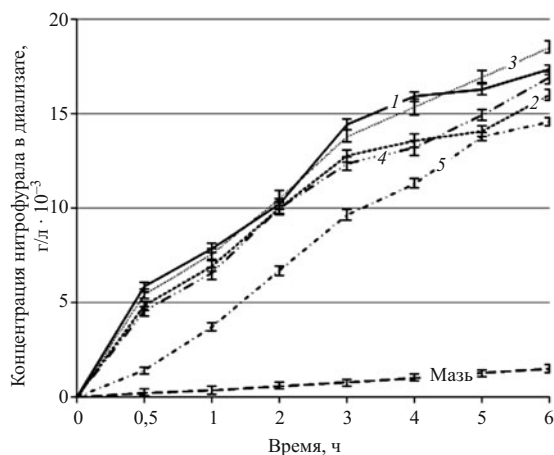


Рис. 1. Высвобождение нитрофурала из составов 1 – 5.

2 и 10 отличалась тем, что растворение нитрофурала проводили в ПЭГ-400 при нагревании на водяной бане (98 ± 2) °С, затем полученный раствор смешивали с предварительно набухшей и нейтрализованной основой, оставшейся частью воды очищенной. Особенностью получения геля состава 5 является растворение ДВ и ПВП-10000 в спирте этиловом 96 % (ч.д.а.). Полученный спиртовой раствор смешивали с предварительно набухшей и нейтрализованной основой (нейтрализующий агент триэтаноламин). Образец геля состава 7 получали растворением ДВ в сплаве ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (60 °С), для получения оптимального значения pH добавляли триэтаноламин.

Оценку качества полученных гелей проводили по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение содержания ДВ, оптическая микроскопия, pH, высвобождение ДВ.

Внешний вид, цвет и запах гелей определяли органолептически, в соответствии с требованиями ОФС 1.4.1.0008.18 “Мази”. Пробу анализируемого состава геля наносили ровным слоем в 1 – 2 мм на предметное стекло и определяли внешний вид, цвет и запах.

Подлинность нитрофурала устанавливали с помощью спектрофотометрии (УФ-спектрофотометр UNICO, модель 2800 (США)) и качественной реакции. Растворы образцов геля имеют типичный для нитрофурала максимум поглощения (375 ± 2) нм [9]. Качественная реакция на нитрофура́л — оранжево-красное окрашивание при взаимодействии с натрия гидроксидом [8]. Навеску исследуемого образца геля массой 2 г растворяли в 100 мл воды очищенной, смесь перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость оборотов мешалки 200 об/мин). Отбирали пробу объемом 5 мл и смешивали с 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, наблюдали красно-оранжевое окрашивание. При нагревании полученного раствора выделялся аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, внесенной в пары кипящей жидкости.

Количественное определение нитрофура́ла в полученных составах гелей проводилось спектрофотометрически. Навеску исследуемого образца массой 2 г растворяли в 100 мл воды очищенной, смесь перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в те-

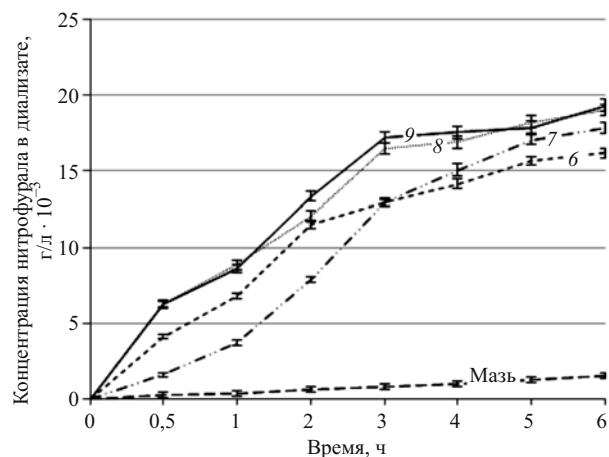


Рис. 2. Высвобождение нитрофура́ла из составов 6 – 9.

ние 5 мин (скорость оборотов мешалки 200 об/мин). Полученный раствор помещали в мерную колбу на 200 мл и доводили до метки водой очищенной, перемешивали. Полученные разведения помещали в кювету и измеряли оптическую плотность раствора при (375 ± 2) нм. Предварительно установлено отсутствие влияния максимума спектра поглощения вспомогательных веществ (ВВ) на максимумы спектра поглощения нитрофура́ла и его интенсивность. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Далее рассчитывали концентрацию нитрофура́ла, используя калибровочный график.

В исследуемых образцах pH определяли потенциометрически в соответствии с ОФС 1.2.1.0004.15 “Ионометрия”. Навеску исследуемого образца массой 2 г растворяли в 50 мл воды очищенной, смесь перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость оборотов мешалки 200 об/мин), затем фильтровали через ватный тампон, определяли pH полученного извлечения на иономере лабораторном “И-160МИ”.

Микроскопическое исследование проводили с целью подтверждения растворения нитрофура́ла в образцах гелей, то есть однородности составов. Микропрепарат нитрофура́ла готовили в соответствии с ОФС.1.2.1.0009.15 “Оптическая микроскопия” и ОФС.1.4.1.0008.18 “Мази”. Пробу анализируемого состава геля (0,05 г) помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и микроскопировали при увеличении $\times 4$.

С целью изучения скорости и полноты высвобождения нитрофура́ла из разработанных образцов использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Для этого использовали прибор, состоящий из наружного сосуда, содержащего диализную среду, и полого цилиндра. В качестве дна цилиндра использовали полупроницаемую мембрану (производства “OrDial”, толщиной ≈ 40 мкм, с размером пор 12 – 14 кДа) и площадью $7,1 \text{ м}^2$. Точную навеску геля (2,000 г) наносили равномерным слоем на внутреннюю поверхность мембраны. Трубку с навеской опускали на глубину 3 мм в диализную среду (вода очищенная, 30 мл). Температура инкубации ($36,5 \pm 0,5$) °С (температура кожного покрова). Через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6 ч осуществляли отбор проб диализата в объеме 3 мл. Отобранные порции диализата восполняли диализной средой до первоначального объе-

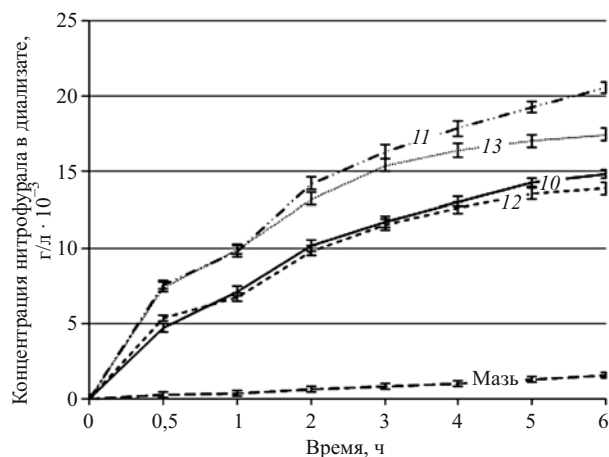


Рис. 3. Высвобождение нитрофурала из составов 10–13

ма — 30 мл. Количественное содержание нитрофурала в диализате проводили спектрофотометрически. Получали необходимые разведения пробы и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны (375 ± 2) нм. В качестве растворов сравнения были использованы диализаты из гелей — плацебо. Полученные данные представлены на рис. 1–3.

Для изучения стабильности и сроков годности образцы гелей были заложены на хранение (в соответствии с ОФС.1.10009.15 “Стабильность и сроки годности лекарственных средств”). Образцы гелей хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена. Долгосрочные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %; ускоренные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре (40 ± 2) °С и относительной влажности (75 ± 5) %. В день изготовления и в процессе хранения (через каждые 3 мес в течение первого года хранения и через каждые 6 мес в течение 2 года при долгосрочных испытаниях; в

день изготовления и в процессе хранения (3 и 6 мес) при ускоренных испытаниях) образцы гелей анализировали по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание, рН.

Результаты и их обсуждение

Для разработки состава и технологии гелей нитрофурала с концентрацией 0,04 % был использован технологический прием ТД. В качестве полимеров-носителей были выбраны ПВП-10000 в соотношении 1:2 (по массе, по отношению к ДВ) и ПЭГ-400. Особенностью разработанной технологии 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. Использование полимеров позволяет повысить растворимость нитрофурала и увеличить концентрацию ДВ в гелях до 0,04 %, обеспечивая увеличение терапевтического эффекта разрабатываемых составов.

В качестве основ гелей были использованы синтетические гелеобразователи — производные РАП, широко применяемые в производстве гелей, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсибилизирующих проявлений после нанесения. Водорастворимые гели на основе РАП характеризуются способностью обеспечить высокие показатели высвобождения ДВ из ЛФ, соответственно, имеют высокую биодоступность, равномерно распределяются по коже, обеспечивают пролонгирующий эффект; обладают значительной биоадгезией, микробиологической устойчивостью и т.д. [10, 11].

Состав 7 получен растворением 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

Составы разработанных гелей с ТД нитрофурала (на 100 г)

Ингредиент	Содержание ингредиента, г, отклонения в массе $\pm 0,001$ (г)												
	Состав												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Нитрофура́л	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
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	1,0	—
Ареспол	—	—	—	—	—	—	—	—	1,0	—	—	—	1,0
ПВП-10000	0,08	—	0,08	0,08	0,08	0,08	—	0,08	0,08	—	0,08	0,08	0,08
ПЭГ-400	—	5,0	—	—	—	—	до 100,0	—	—	5,0	—	—	—
ПЭГ-1500	—	—	—	—	—	—	20,0	—	—	—	—	—	—
Глицерин	—	—	10,0	20,0	—	—	—	—	—	—	10,0	20,0	10,0
Натрия гидрооксид 5 % р-р	6,0	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	—	—	—	—	—	—
Спирт этиловый 96 %	—	—	—	—	10–30	—	—	—	—	—	—	—	—
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	—	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

т.д. В качестве ВВ вводили глицерин в концентрации 10–20 %. Он служит пластификатором основ, а также предотвращает высыхание гелей, кроме того, глицерин обладает антисептическими свойствами. Составы разработанных гелей приведены в таблице.

В составах 1–5 в качестве гелеобразователя был использован карбопол 980NF, как один из наиболее распространенных ПАП. В технологии образца 6 использован кадпол 980, аналог карбопола 980 NF, произведенный в Индии. В образцы 8, 10, 11 и 12 в качестве гелеобразователя введен карбопол ETD 2020. Составы 9 и 13 изготовлены на основе ареспола.

С целью доказательства полного растворения в основе и отсутствия нерастворенного ДВ в составах разработанных образцов проводили определение однородности (методом оптической микроскопии). Все образцы представляют собой однородные прозрачные микропрепараты, имеющие слегка желтоватый оттенок. Частицы субстанции нитрофураля отсутствовали, что свидетельствует о полном растворении ДВ в основе геля.

С целью выявления оптимальной гелевой основы изучали степень и скорость высвобождения нитрофураля из разработанных составов по методу Кривчинского (метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану).

На рис. 1–3 представлена зависимость концентрации нитрофураля, переходящего в диализат, от времени. Доверительные интервалы средних значений концентраций варьировались $(0,0125 \text{ до } 0,4635) \cdot 10^{-3}$ г/л. Видно, что высвобождение нитрофураля из всех разработанных составов гелей превышает высвобождение из мази промышленного производства уже в первые 30 мин эксперимента. На рис. 1 представлены кривые высвобождения ДВ из составов, содержащих в качестве гелеобразователя карбопол 980NF. Наилучшими показателями высвобождения обладают составы 1 и 3 (содержит глицерин в концентрации 10 %). Повышение содержания глицерина до 20 %, а также использование в качестве растворителя ПЭГ-400 и спирта этилового отрицательно влияет на высвобождение нитрофураля (составы 4, 2 и 5).

Как видно из рис. 2, составы 6 (гелеобразователь — кадпол) и 7 (основа — смесь ПЭГ) демонстрируют значительно более низкие величины высвобождения ДВ.

Наибольшее высвобождение, в особенности в первые часы опыта, наблюдаются из составов 8 и 9 (гелеобразователи — карбопол ETD 2020, ареспол). На рис. 3 представлены кривые высвобождения ДВ из составов, содержащих в качестве основообразователей карбопол ETD 2020 и ареспол. Наибольшим высвобождением характеризуются составы 11 и 13.

Таким образом, предложенная технология получения гелей с ТД нитрофураля позволяет получить стабильные составы с концентрацией ДВ 0,04 %, обеспечивающие более высокое высвобождение ДВ по сравнению с имеющейся на рынке фурацилиновой мазью с концентрацией 0,2 %, за счет повышения растворимости и скорости растворения ДВ. Составы гелей 1, 3, 8 и 11 были выбраны в качестве оптимальных, для них определен срок годности (2 года) и условия хранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва (2014).
2. Регистр лекарственных средств России: РЛС. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id332.htm (дата обращения: 19.12.2018).
3. Н. Б. Демина, М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, *Разработка и регистрация лек. средств*, № 5, 22–28 (2013).
4. О. А. Семкина, И. П. Смирнова, М. А. Джавахян и др., *Вестник РУДН*, № 4, 79–87 (2013).
5. А. С. Князькова, О. А. Семкина, Т. В. Фатеева, *Фундам. иссл.*, 9(1), 110–113 (2014).
6. О. И. Никулина, И. И. Краснюк, А. В. Беляцкая и др., *Хим.-фарм. журн.*, 46(12), 49–52 (2012); *Pharm. Chem. J.*, 46(12), 745–749 (2012).
7. В. В. Грих, И. И. Краснюк (мл.), О. И. Степанова и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, № 1, 36–38 (2018).
8. О. И. Степанова, А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк (мл.) и др., *Фармация*, № 3, 36–39 (2015).
9. *Государственная фармакопея*, XIV изд., Москва (2018).
10. В. Муса, А. Зирко, и др., *Фарм. технол. и упаковка*, № 2, 30–33 (2017).
11. З. Д. Хаджиева, В. А. Чумакова, Л. Б. Губанова, *Современ. пробл. науки и образов.*, № 1–2 (2015); URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19917> (дата обращения: 19.12.2018).
12. Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсалямова и др., *Медицина*, № 1, 6–9 (2014).

Поступила 29.12.18

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND PRODUCTION TECHNOLOGY OF GELS CONTAINING SOLID DISPERSION OF NITROFURAL

A. V. Belyatskaya¹, I. M. Kashlikova^{1*}, I. I. Krasnyuk (Jr.)¹, I. I. Krasnyuk¹, O. I. Stepanova¹, and A. N. Vorob'ev²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia

* e-mail: irina.kashlikova@mail.ru

The screening of gel compositions containing a solid dispersion of nitrofuril with a concentration of 0.04% was carried out. Based on the study of organoleptic properties, authenticity, quantitative determination of the active substance, pH, drug release four compositions were selected. The shelf life (2 years) and storage conditions of the selected gel formulations were determined. The proposed technology for the production of gels with solid nitrofuril dispersion ensures obtaining stable compositions with active substance concentration of 0.04% and provides a higher release of nitrofuril as compared to the commercially available ointment with a concentration of 0.2%, by increasing the solubility and dissolution rate of the active substance.

Keywords: nitrofuril; furacilin; gel; solid dispersion; polyvinylpyrrolidone.