

На правах рукописи



Мигалев Даниил Антонович

**Разработка состава и технологии получения лекарственного средства,
обладающего дерматопротекторными свойствами**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, доцент

Бркич Галина Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт (МНОИ), Центр регенеративной медицины, научно-производственный участок, начальник участка

Суслина Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Защита диссертации состоится «24» декабря 2025 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р., д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Протекание раневого процесса представляет собой сложный комплекс защитных реакций организма, развитие которых происходит как ответная реакция на повреждение тканей. Защитные реакции организма проявляются в виде деструктивных и регенераторных изменений в области раны и со стороны организма.

Одним из направлений поиска эффективного способа лечения ран является разработка комбинированных лекарственных препаратов (ЛП) мультифункционального действия для наружного применения, содержащих в своем составе несколько действующих веществ (ДВ), обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов сложной, длительно незаживающей раны.

Действие нифедипина, входящего в состав комбинированного лекарственного средства (ЛС), основано на блокаде «медленных» кальциевых каналов, приводящей к замедлению проникновения ионов кальция через мембрану гладких мышц сосудов. Данный процесс приводит к расширению сосудов и, тем самым, способствует повышению притока кислорода и снижения напряжения тканей. Масло облепихи обогащено жирными кислотами, которое в синергизме имеет очевидное, подтвержденное многочисленными положительными клиническими применениями дерматопротекторное действие при кожных и слизистых заболеваниях, таких как вагинальная воспалительная атрофия, гиперпигментация кожи или раны, инфекции.

Гидрогелевые составы могут иметь способность замедленно высвобождать ДВ, и, в связи с этим, считаются подходящими носителями для местной доставки. Кроме того, гидрогели обладают такими преимуществами, как биосовместимость, мягкость и высокое содержание воды, которые могут имитировать естественные свойства тканей и, благодаря своим набухающим и увлажняющим свойствам, предотвращать раздражение закрытых тканей.

Разработанная фармацевтическая композиция на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран в лекарственной форме (ЛФ) гель для наружного применения будет обладать дерматопротекторными свойствами и косвенным обезболивающим эффектом при апплицировании на поврежденную поверхность.

Комбинированное ЛС на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран в ЛФ гель для наружного применения будет обладать патентной чистотой в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности, а его разработка является актуальной задачей фармацевтической науки.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время не выявлено зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования ЛС, на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран в ЛФ гель для наружного применения, не зарегистрированы ЛП в виде данной ЛФ, что доказывает актуальность выполняемого исследования.

В Институте трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) был впервые разработан, теоретически и экспериментально обоснован рациональный состав и оптимальная технологическая схема получения ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран, ставших объектами настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является научно-обоснованная разработка состава и технологии получения лекарственного средства на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Проанализировать уровень разработок лекарственных средств, ориентированных на лечение длительно незаживающих ран, для создания ЛС Олифипин на основе нифедипина и облепихового масла и предложить дизайн исследования для разработки.
2. Научно обосновать и разработать состав ЛС Олифипин для наружного применения на основе нифедипина и облепихового масла.
3. Разработать технологию получения гелевой лекарственной формы для лечения длительно незаживающих ран.
4. Разработать методики контроля качества ЛС Олифипин, обладающего дерматопротекторным действием.
5. Провести исследования стабильности ЛС Олифипин на основе нифедипина и облепихового масла.
6. Разработать проекты опытно-промышленного регламента и спецификации на ЛС Олифипин.

Научная новизна

С использованием экспериментальных методов разработано комбинированное ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, обладающий дерматопротекторным действием, для лечения длительно незаживающих ран. Определен целевой профиль качества, изучаемого ЛС Олифипин в части, касающейся качества и безопасности, с учетом пути введения, ЛФ, биодоступности, дозировки и стабильности; определены критические характеристики качества. Изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики нифедипина и облепихового масла, необходимые для разработки ЛС Олифипин, обладающего дерматопротекторным действием. Проведена фармацевтическая разработка (ФР): научно обоснован состав, исследована совместимость компонентов ЛФ, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла. Разработан проект нормативного документа по качеству (НД) и регламент на ЛС Олифипин.

Теоретическая и практическая значимость работы

Заключается в разработке и изучении ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, обладающего дерматопротекторным действием. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам ЛС Олифипин, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемое ЛС Олифипин. Предложен состав и технология получения ЛС Олифипин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ФР и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик проектируемого ЛС Олифипин с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок. Теоретическая значимость работы заключается в разработке и реализации подхода по проектированию стабильной дозированной ЛФ в виде геля для наружного применения на основе расширенного метода фармацевтической разработки.

Результаты исследований вошли в отчет о проделанной работе Государственного задания № НИОКТР 124031200068-9: «Разработка лекарственного препарата для лечения раневых и воспалительных процессов на основе биоразлагаемых полимерных композиций».

Методология и методы исследования

Методология работы базируется на выборе цели и объекта исследования, обозначения решаемой проблемы, направленной на лечение последствий воздействия внешних факторов

для ускорения периода регенерации поврежденных тканевых покровов, а также выборе подходов, средств и методов, определяющих наилучший результат получения эффективного и безопасного ЛС Олифипин, обладающего дерматопротекторным действием.

Методологическую основу исследования составили работы зарубежных, советских и российских ученых в области фармацевтической технологии и фармацевтического анализа, в частности, в вопросах разработки ЛП, ЛФ и биофармации: В. В. Береговых, А. П. Мешковского, Н. В. Пятигорской, К. В. Алексеева, И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой, А. И. Сливкина, С. Н. Суслиной, Е. И. Саканян, Ю. А. Полковниковой, Р. А. Абрамович и др.

Основными методами исследования, которые использованы в работе, являются: литературный поиск, контент-анализ, патентный поиск, статистические методы, методы технологического контроля, методы анализа ЛП, фармацевтико-технологические испытания на ЛФ, методы планирования и проведения валидации.

В ходе выполнения работы были использованы физические, физико-химические, химические методы и фармацевтико-технологические испытания на ЛФ, описанные в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) и Фармакопее ЕАЭС (ФЕАЭС).

Личный вклад автора

Автором на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований, разработана и усовершенствована технология получения ЛС Олифипин, проведены исследования физико-химических и технологических характеристик ЛС, проведена разработка состава и технологии получения.

Установлен целевой профиль качества, представляющий собой перспективное резюме характеристик качества будущего ЛС Олифипин, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность.

Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследований по выбору состава и обоснованию вспомогательных веществ (ВВ) для получения гелевой ЛФ на основе нифедипина и облепихового масла.
2. Результаты исследования по определению пространства проектных параметров по разработке и выбору оптимальных условий технологии производства ЛС Олифипин.
3. Результаты по разработке методик контроля качества ЛС Олифипин.
4. Результаты изучения стабильности ЛС Олифипин.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, конкретно пунктам 2, 3, 4.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного и поверенного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на конференциях: XXXIV международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (08-09.04.2024 г., Бангалор, Индия); XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко «Белые цветы» (11-13.04.2024 г., Казань, РФ); XXXV международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (09-10.09.2024 г., Бангалор, Индия); XI Всероссийской молодежной школе-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции» (23-25.04.2025 г., Москва, РФ).

Апробация результатов диссертации состоялась на заседании межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А. П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий, Центра доклинических исследований, Центра по разработке воспроизведенных лекарственных препаратов, Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова МИРЭА - Российского технологического университета, протокол № 9 от 10.09.2025 г.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования вошли в работу и в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 613 от 17.03.2025).

В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла. Проведена апробация технологии получения ЛС Олифипин на ООО «Тулская фармацевтическая фабрика» (акт № 15/04 от 15.04.2025 г.), АО «Институт фармацевтических технологий» (акт № 23 от 23.04.2025 г.). Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе Государственного задания № НИОКТР 124031200068-9: «Разработка лекарственного препарата для лечения раневых и воспалительных процессов на основе биоразлагаемых полимерных композиций».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания № НИОКТР 124031200068-9: «Разработка лекарственного препарата для лечения раневых и воспалительных процессов на основе биоразлагаемых полимерных композиций».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка литературы, приложений.

Работа иллюстрирована 62 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 155 источников, из них 104 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проанализирован уровень разработок ЛС, ориентированных на лечение длительно незаживающих ран для создания ЛП Олифипин, содержащего в своем составе несколько ДВ, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов длительно незаживающей раны.

Разрабатываемый комбинированный ЛП на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран в ЛФ гель для наружного применения будет обладать патентной чистотой в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности.

В настоящее время не выявлено зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования ЛС.

Материалы и методы исследования

В экспериментальных исследованиях были использованы активная фармацевтическая субстанция (АФС) нифедипина – химическое название – диметил [2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], НД фирмы Dijia Pharmaceutical Group Co., Ltd. (Китай); АФС облепихового масла, НД фирмы «АО «Алтайвитамины» (Россия).

Для определения критерий качества и требований к ВВ для разработки ЛФ использовали справочник ВВ, используемых при производстве ЛС ЕАЭС.

Условия проведения методик контроля качества исследования были гармонизированы в соответствии с требованиями ФЕАЭС и ГФ РФ.

Растворимость изучали в соответствии с ОФС.1.2.1.0005. Определение размера частиц проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0032 и ФЕАЭС 2.1.9.30. Определение температуры плавления проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0011 и ФЕАЭС 2.1.2.14. Плотность определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.0014 и ФЕАЭС 2.1.2.5. Исследование проводили при помощи пикнометра ПЖ2-25-КШ 7/16 (Россия). Показатель преломления определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.0017 и ФЕАЭС 2.1.2.6. В качестве прибора использовали рефрактометр Аббе NAR-3T (АТАГО, Япония).

Кислотное число определяли в соответствии с ОФС.1.2.3.0004, методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.1. Число омыления определяли в соответствии с ОФС.1.2.3.0008 и ФЕАЭС 2.1.5.6. Йодное число определяли в соответствии с ОФС.1.2.3.0005, методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.4. Перекисное число определяли в соответствии с ОФС.1.2.3.0007, методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.5.

Изучение реологических характеристик проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0015. Измерения проводились в интервалах градиента скорости сдвига от 0 до 300 с⁻¹ и от 300 до

0 с⁻¹ при температурах 15 °С и 37 °С. В качестве прибора использовали реометр DSR 500 CR4000 (Lamy Rheology, Франция). Вязкость определяли в соответствии с требованиями ФЕАЭС 2.1.2.8. при помощи вибрационного вискозиметра SV-10 (A&D, Япония).

Определение родственных примесей проводили методом ВЭЖХ. В качестве прибора использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent Technologies 1290 Infinity II (США), снабженный спектрофотометрическим детектором. Использовали колонку Euroра C18 Protein, 5 мкм, 15 × 0.46 см, скорость потока составляла 1,0 мл/мин, объем пробы – 20 мкл. Примеси основного характера определяли кислотно-основным титрованием.

Определение рН проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004 и ФЕАЭС 2.1.2.47 методом потенциометрического определения рН. Использовали рН-метр Mettler Toledo S470-Kit (Швейцария). Однородность дозирования проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0008, способом 1 и ФЕАЭС 2.1.9.14. Герметичность упаковки определяли в соответствии с ОФС.1.4.2.0025 и ФЕАЭС 2.1.9.19. Массу содержимого упаковки определяли в соответствии с ОФС.1.4.2.0007 и ФЕАЭС 2.1.9.17. Микробиологическую чистоту проводили на лабораторном планшете в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 и ФЕАЭС 2.3.1.2.

Оценка высвобождения в условиях *in vitro* была проведена в соответствии с Решением Совета ЕЭК от № 85. В качестве полупроницаемой мембраны использовали мембрану MWCO (Solarbio, Китай) из регенерированной целлюлозы, диаметром пор 7 кДа, площадью 2,25 см². В качестве рецепторной среды использовали фосфатный буферный раствор с показателем рН 7,4 ± 0,2, что соответствует уровню рН раневого экссудата. Для сравнительного анализа профилей высвобождения АФС в исследованиях *in vitro* был рассчитан фактор сходимости (f_2).

Исследования стабильности были проведены в соответствии с требованиями Решения ЕЭК № 69, ГФ XV РФ ОФС.1.1.0009 и ФЕАЭС 2.3.17.0. Использовали камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия).

Качественное определение АФС нифедипина проводили методом качественных реакций, количественное определение – методом цериметрии. Качественное и количественное определение АФС облепихового масла проводили методом спектрофотометрии на спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go (США) с программным обеспечением SkanIt и с использованием в качестве источника излучения ксеноновой импульсной лампы со спектральным диапазоном волн 200 – 1000 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был разработан дизайн исследования, состоящий из следующих этапов: проведение литературного обзора, поиск и анализ патентной и нормативно-правовой документации с целью определения целевого профиля ЛС и выбора потенциальных кандидатов ДВ, изучение физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС, на основании которых были подобраны компоненты основы ЛФ и ВВ, разработка модельных составов, изучение реологических свойств и исследование совместимости компонентов ЛФ, разработка методики высвобождения АФС *in vitro*, с помощью которой была проведена оценка высвобождения АФС, разработка технологии получения ЛС, разработка и валидация аналитических методик, изучение стабильности ЛС и формирование проекта НД по качеству. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Были разработаны и получены в лабораторных условиях модельные составы гелей, содержащие в качестве ДВ нифедипин и облепиховое масло. В процессе разработки модельных составов гелей ориентировались на следующие конечные точки: вязкость в зависимости от температуры и от напряжения сдвига, отсутствие или наличие явления тиксотропности и стабильность (отсутствие расслоения гелей). Модельные составы

представляли собой гетерогенные гели, суспензионного типа введения нифедипина и эмульсии облепихового масла в растворе гипромеллозы, и гетерогенный гели, раствора нифедипина и эмульсии облепихового масла в синтетических полимерах. Значения вязкости образцов модельных составов № 4 – 8 при увеличении температурного режима свидетельствовали о потере агрегативной устойчивости гелей. Поэтому в дальнейших исследованиях были использованы модельные составы (№ 9 – 14) с содержанием различных поверхностно-активных веществ (ПАВ). В результате экспериментальных исследований было установлено, что в модельных составах гелей № 9 и 10, содержащих ПАВ амфотерного и анионного типов, наблюдалось расслоение эмульсии облепихового масла. Было принято решение исключить данные модельные составы из числа потенциальных кандидатов ЛС. Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла представлены в таблице 1.

Были исследованы поведения вязкости составов № 11 – 14 от градиента скорости сдвига (Рисунок 2 и Рисунок 3). Данное исследование проводилось с целью определения наличия тиксотропных свойств у разработанных гелей. Было установлено, что гели модельных составов № 11 – 14 обладают тиксотропными свойствами, поскольку при возрастании скорости сдвига наблюдается уменьшение вязкости и увеличение текучести ввиду деформирования системы, и наоборот, с уменьшением скорости сдвига восстанавливается первоначальный показатель вязкости.

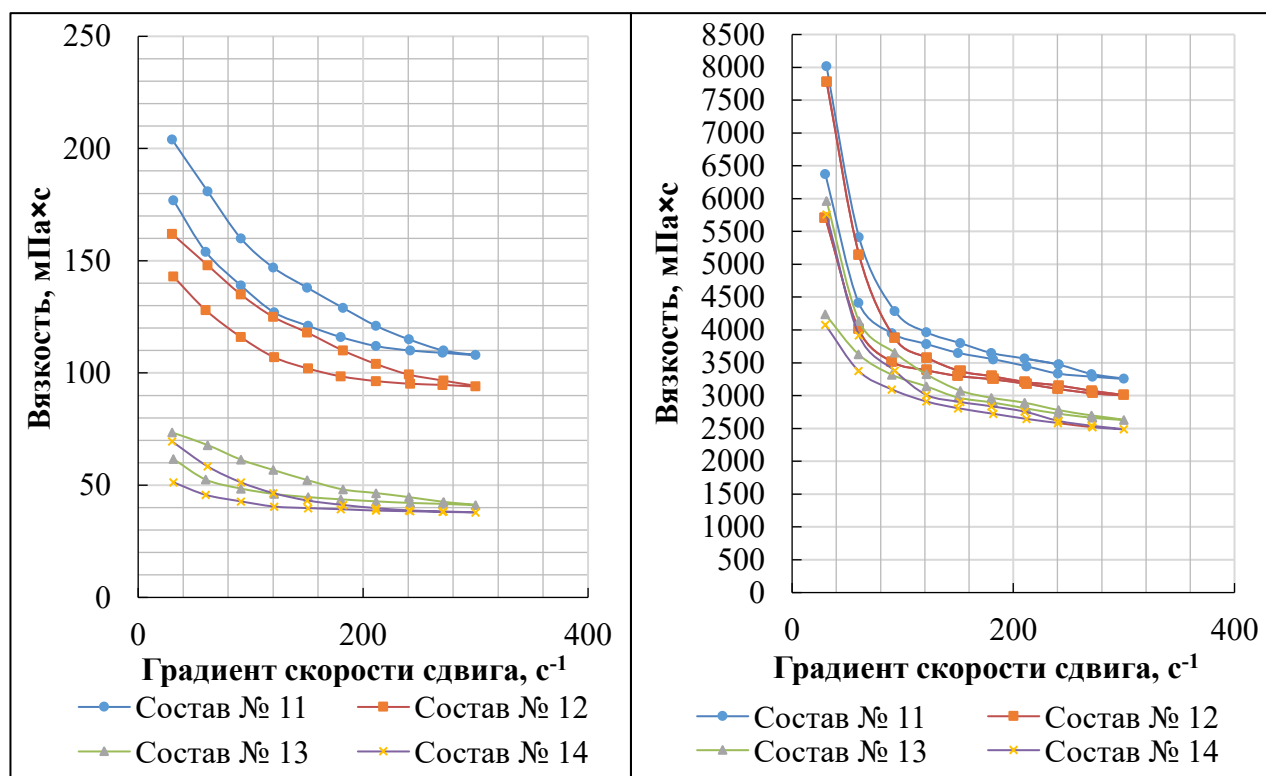


Рисунок 2 – Кривые вязкости гелей модельных составов № 11 – 14 при температуре 15 °С

Рисунок 3 – Кривые вязкости гелей модельных составов № 11 – 14 при температуре 37 °С

Таблица 1 – Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла

Модельный состав, №	ВВ	Масса, г	Модельный состав, №	ВВ	Масса, г
1	Гипромеллоза	0,825	9	Вода очищенная	0,500
	Вода очищенная	13,275		Соевый лецитин	0,300
2	Гипромеллоза	0,4500		Глицерин 85 %	1,500
	Вода очищенная	12,150		ПЭГ-400	6,450
	Глицерин	1,500		ПЭГ-1500	5,425
3	Гипромеллоза	0,300	10	Вода очищенная	0,500
	Вода очищенная	10,950		Соевый лецитин	0,300
	Глицерин 85 %	1,500		Глицерин 85 %	1,500
	ДМСО	1,500		ПЭГ-400	6,450
4	ПЭГ-400	9,400	11	ПЭГ-1500	5,425
	Полоксамер 184	4,700		Вода очищенная	1,000
5	ПЭГ-400	7,050		Твин-20	0,150
	ПЭГ-1500	3,525		Глицерин 85 %	1,500
	Полоксамер 184	3,525		ПЭГ-400	6,250
6	Вода	1,500	12	ПЭГ-1500	5,200
	Глицерин 85 %	1,500		Вода очищенная	1,000
	ПЭГ-400	6,000		Твин-20	0,750
	ПЭГ-1500	5,100		Глицерин 85 %	1,500
7	Вода	1,500	13	ПЭГ-400	5,950
	Глицерин 85 %	1,500		ПЭГ-1500	4,900
	ПЭГ-400	6,500		Вода очищенная	1,000
	ПЭГ-1500	4,600		Твин-20	1,500
8	Вода очищенная	1,000	14	Глицерин 85 %	1,250
	Глицерин 85 %	1,500		ПЭГ-400	5,700
	ПЭГ-400	6,325		ПЭГ-1500	4,650
	ПЭГ-1500	5,275		Вода очищенная	1,000
				Твин-80	1,500
			Глицерин 85 %	1,250	
			ПЭГ-400	5,700	
			ПЭГ-1500	4,650	

На следующем этапе было проведено исследование совместимости компонентов гелей модельных составов № 11 – 14 при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % в течение 1 месяца. Ввиду наличия требований ГФ РФ и спецификаций к хранению АФС нифедипина и АФС облепихового масла в защищенном от света месте, параллельно было проведено исследование фотостабильности. По результатам оценки совместимости компонентов модельных составов гелей был зафиксирован рост родственных примесей, превышающий нормативные значения, в образцах модельного состава № 11. На основании оценки результатов совместимости и исследования фотостабильности, гель модельного состава № 11 был исключен из числа потенциальных кандидатов для разработки ЛС. Содержание примесей, а также количественное содержание АФС в образцах модельных составов № 12, 13 и 14 не превышало нормативных показателей (Таблица 2). Гели модельных составов № 12, 13 и 14 было решено использовать в дальнейших исследованиях.

Таблица 2 – Результаты определения совместимости компонентов ЛФ

После 1 месяца хранения при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %								
Показатели качества		Модельный состав, №				Нифедипин	Облепиховое масло	Нифедипин + Облепиховое масло
		11	12	13	14			
Родственные примеси, %	А	0,08	0,01	0,03	0,03	0,01	-	0,05
	В	0,18	0,02	0,01	0,03	0,02	-	0,04
	Любая другая отдельная примесь	0,12	0,03	0,03	0,05	0,05	-	0,06
	Сумма	0,38	0,06	0,07	0,11	0,08	-	0,15
Примеси основного характера, %		0,16	0,08	0,07	0,09	0,05	-	0,11
Количественное содержание, %	Нифедипин	96,27	98,61	99,18	97,73	98,36	-	97,45
	Облепиховое масло	97,54	100,03	99,97	98,72	-	98,48	97,81

В ходе проведения исследования высвобождения АФС из гелевых основ, была разработана методика высвобождения АФС с использованием диффузионных

аналитических ячеек вертикальной конструкции. В качестве полупроницаемой мембраны использовали мембрану из регенерированной целлюлозы. Результаты рассчитанных факторов сходимости (f_2) при $\text{pH } 7,4 \pm 0,2$ свидетельствовали об увеличении степени высвобождения АФС из составов № 12, 13 и 14 по сравнению с моно компонентными АФС (Таблица 3). Степень высвобождения АФС из компонентов основы геля оказалась выше у составов № 12 и 13, включающих в качестве эмульгатора твин-20, по сравнению с составом № 14, где присутствовал твин-80 (Рисунок 4 и Рисунок 5). Таким образом, использование в дальнейших исследованиях модельных составов № 12 и 13 можно считать научно и практически обоснованным.

Таблица 3 – Факторы сходимости f_2 для модельных составов № 12, 13 и 14

Фактор сходимости f_2	12	13	14
Фактор сходимости f_2 профилей высвобождения для модельного состава и АФС нифедипина	77,63	76,71	79,14
Фактор сходимости f_2 профилей высвобождения для модельного состава и АФС облепихового масла	72,18	73,98	78,35

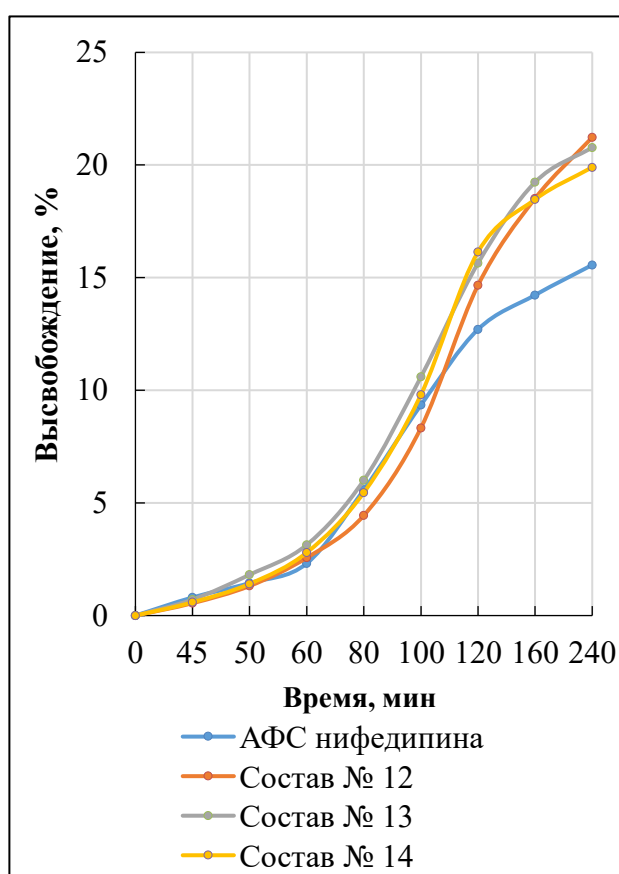


Рисунок 4 – Профиль высвобождения нифедипина из модельных составов № 12 – 14 и АФС нифедипина

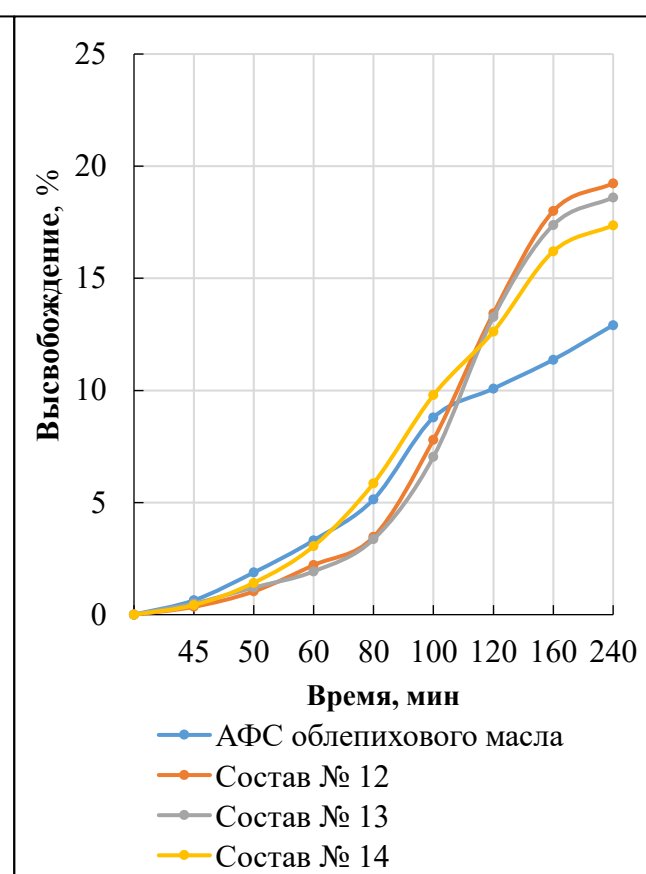


Рисунок 5 – Профиль высвобождения облепихового масла из модельных составов № 12 – 14 и АФС облепихового масла

Была проведена оценка влияния структурообразователей на высвобождение ДВ из ЛФ. Для формирования регрессионной модели были отобраны следующие параметры в качестве факторов регрессионной модели – вязкость, предел текучести, содержание гелеобразователей в ЛФ и их парные комбинации. Их вес в модели регрессии анализировался на основе их способности и силы оказания их влияния на результаты высвобождения ДВ из ЛФ. По результатам формирования корреляционно-регрессионной модели было статистически установлено, что существенный вклад в высвобождение АФС нифедипина и облепихового масла из модельных составов ЛС оказывают такие параметры как содержание гелеобразователей в ЛФ и его парная комбинация со значением вязкости. В натуральных величинах эти значения составляют от 60 до 80 % содержания гелеобразователей в ЛФ и вязкости от 3,0 до 5,0 Па×с для полноты высвобождения ДВ (Рисунок 6). Визуализация пространства проектных параметров с помощью регрессионной модели подтвердило выбор модельных составов модельных составов № 12, 13 для дальнейших исследований.

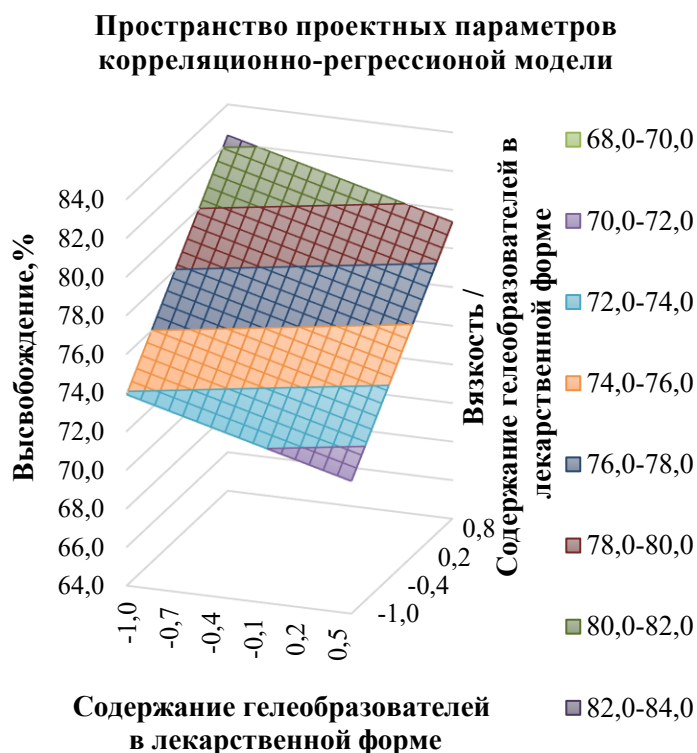


Рисунок 6 – График пространства проектных параметров

Разработана технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин, включающая в себя на первом этапе смешивание нифедипина, облепихового масла и ПЭГ-400, плавление и введение в образовавшуюся смесь ПЭГ-1500, последующее введение воды очищенной, глицерина 85 % и твин-20. Второй этап включает гомогенизацию полученной смеси с последующим образованием геля и дальнейшее его охлаждение. Технологическая схема получения ЛС Олифипин представлена на рисунке 7. Для упаковки ЛС Олифипин выбрана туба из AVL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренной колпачком из полипропилена. При подборе упаковки для ЛС Олифипин руководствовались физико-химическими свойствами АФС и ВВ, реологическими свойствами ЛФ – вязкость, тиксотропность, а также требованиями для упаковки мягких ЛФ. Для подтверждения правильности выбора первичной упаковки было проведено стресс-исследование совместимости при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и

относительной влажности $75 \pm 5 \%$ в течение 7 дней. Было установлено, что выбранная первичная упаковка является совместимой с компонентами ЛС Олифипин.

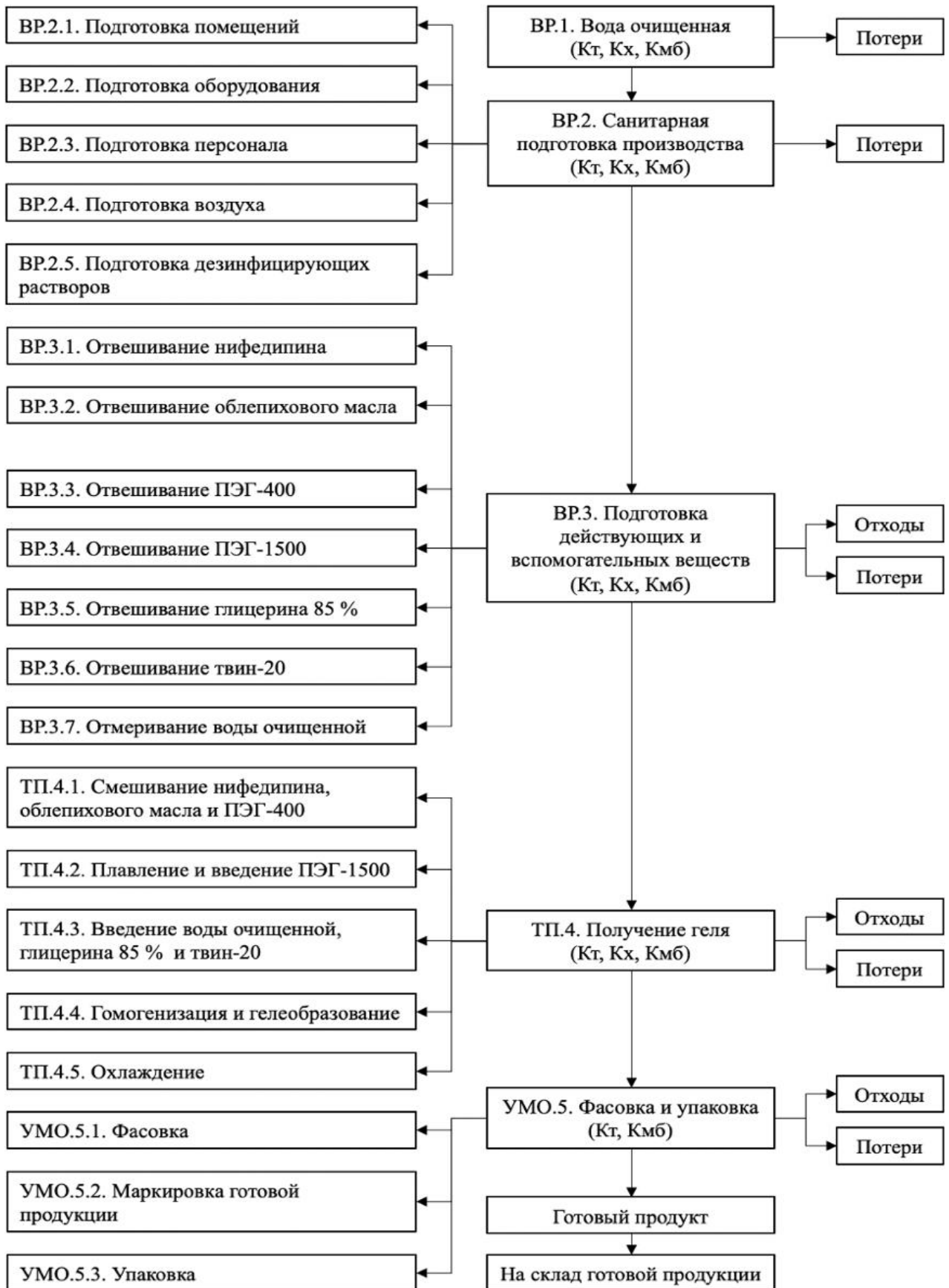


Рисунок 7 – Технологическая схема получения ЛС Олифипин

Разработаны методики определения контроля качества АФС нифедипина в составе ЛС Олифипин. Подлинность АФС нифедипина была установлена путем проведения качественной реакции с 1 % раствором натрия нитрита, раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида и раствором аммония сульфата. Количественное определение содержания АФС нифедипина было приведено методом цериметрии. В качестве титранта использовали 0,1 М раствор церия (IV) сульфата, индикатором был раствор ферроина, конечной точкой титрования являлось исчезновения розовой окраски раствора (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты количественного определения АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13

№ Эксперимента	Модельный состав № 12				Модельный состав № 13			
	V _t , мл	RSD, %	X, %	RSD, %	V _t , мл	RSD, %	X, %	RSD, %
1	7,63	0,88	101,62	0,84	7,50	0,36	100,01	0,37
2	7,56		100,73		7,49		99,86	
3	7,45		99,35		7,52		100,11	
4	7,57		100,84		7,47		99,45	
5	7,59		101,03		7,54		100,48	

Примечание: V_t – объем титранта, мл; X – количественное содержание АФС нифедипина, %

Разработаны методики определения контроля качества АФС облепихового масла в составе ЛС Олифипин. При разработке методик подлинности АФС облепихового масла и количественного определения содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин был использован метод спектрофотометрии с использованием в качестве источника излучения ксеноновой импульсной лампы со спектральным диапазоном волн 200 – 1000 нм. В качестве растворителя и раствора сравнения использовали н-гексан. Результаты измерения оптической плотности испытуемых растворов образцов гелей модельных составов № 12 и 13 представлены на рисунках 8 и 9.

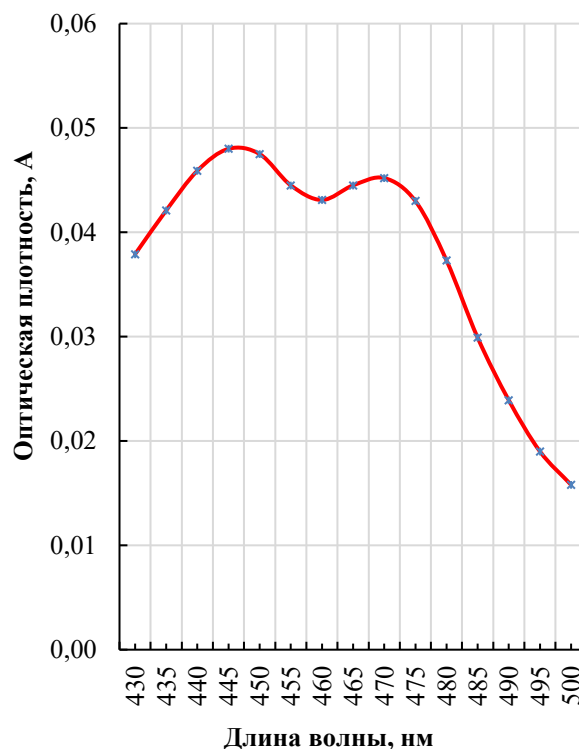


Рисунок 8 – Результаты измерения оптической плотности испытуемого раствора образцов геля модельного состава № 12

Была проведена валидация количественного определения АФС нифедипина и содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в составе ЛС Олифипин по следующим характеристикам: специфичность, повторяемость, промежуточная прецизионность, диапазон определения, линейность и правильность.

Исследование стабильности гелей модельных составов № 12 и 13 ЛС Олифипин были проведены в соответствии с требованиями Решения ЕЭК № 69.

Долгосрочное исследование стабильности проведено при температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %. Ускоренное исследование стабильности проведено при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %. В процессе исследований по изучению стабильности была проведена оценка показателей качества образцов гелей, которые представлены в таблице 4. Установлено, что образцы модельного состава № 12 являются стабильными при температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %, не имеют отклонений по показателям качества. Оптимальной рекомендуемой температурой хранения ЛС Олифипин является температура не выше 25 °С в течение 2 лет в сухом, защищённом от света месте.

Таблица 4 – Параметры качества образцов гелей при исследовании стабильности

Параметр качества	Критерии приемлемости
Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Однородный структурно устойчивый непрозрачный гель оранжевого цвета со специфическим запахом
Подлинность	
1. Нифедипин	Красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 минут, при взаимодействии с 1 % раствором натрия нитрита, раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида и раствором аммония сульфата
2. Облепиховое масло	Спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 430 до 500 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн (447 ± 3) нм и (470 ± 3) нм и минимум (460 ± 3) нм
Вязкость	От 3,0 до 5,0 Па×с
рН	От 6,90 до 7,60
Количественное определение	Не менее 97,00 % и не более 103,00 %

Разработан проект спецификации на ЛС Олифипин (Таблица 5).

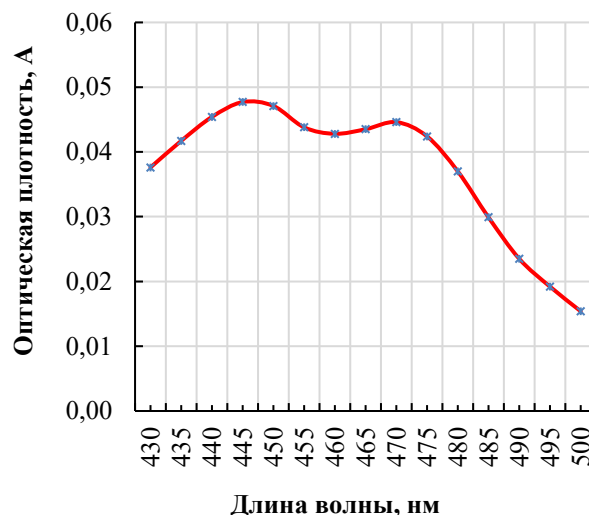


Рисунок 9 – Результаты измерения оптической плотности испытуемого раствора образцов геля модельного состава № 13

Таблица 5 – Проект разработанной спецификации на ЛС Олифипин

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный, органолептический ГФ РФ ОФС.1.4.1.0008 ФАЭС 2.5.1.40.	Однородный структурно устойчивый непрозрачный гель оранжевого цвета вязкой консистенции, со специфическим запахом
Подлинность Нифедипин	Качественная реакция на нифедипин ГФ РФ ФС.2.1.0029.15	Красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 минут, при взаимодействии с 1 % раствором натрия нитрита, раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида и раствором аммония сульфата
Облепиховое масло	Спектрофотометрия Проект ФС «Облепиховое масло»	Спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 430 до 500 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн (447 ± 3) нм и (470 ± 3) нм и минимум (460 ± 3) нм
Однородность дозирования	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0008 ФАЭС 2.1.9.14.	Результат испытания признается удовлетворительным, если при n=10 первый показатель приемлемости AV (%) $AV \leq 15\%$
Герметичность упаковки	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0025 ФАЭС 2.1.9.19.	На фильтровальной бумаге и ни на одной из 10 туб не должно быть подтеков содержимого
pH	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0004 ФЕАЭС 2.1.2.47.	От 6,90 до 7,60
Кислотное число	ГФ РФ ОФС.1.2.3.0004 метод 1, ФЕАЭС 2.1.5.1.	Не более 7,5
Пероксидное число	ГФ РФ ОФС.1.2.3.0007, ФАЭС 2.1.5.5.	Не более 10,0
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0007 ФАЭС 2.1.9.17.	Среднее значение массы 10 упаковок должна быть не менее указанной на этикетке. Масса содержимого каждой отдельной упаковки должна быть не менее 90 % от указанного на этикетке
Микробиологическая чистота	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 2
Количественное определение Нифедипин	Цериметрия ГФ РФ ФС.2.1.0029.15	Не менее 97 % и не более 103 %
Облепиховое масло	Спектрофотометрия, Проект ФС «Облепиховое масло»	Не менее 97 % и не более 103 %
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

В результате проведенных исследований был разработан состав и технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин для лечения длительно незаживающих ран. Состав ЛС Олифипин и номинальное количество продукта на одну тубу представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Состав ЛС Олифипин и номинальное количество продукта на одну тубу

Состав	Масса, г
Нифедипин	0,15
Облепиховое масло	0,75
Полиэтиленгликоль 400	5,95
Полиэтиленгликоль 1500	4,90
Глицерин 85 %	1,50
Твин-20	0,75
Вода очищенная	1,00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшей медико-социальной проблемой является лечение длительно незаживающих ран различной этиологии. Одним из направлений поиска эффективного способа их лечения является разработка комбинированных ЛП мультифункционального действия для наружного применения, содержащих в своем составе несколько действующих веществ, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов длительно незаживающей раны.

Результатом выполненной диссертационной работы является разработка состава и технологии получения ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, с дерматопротекторными свойствами, в форме геля для наружного применения. ЛС Олифипин обладает патентной чистотой в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности, а его разработка является актуальной задачей фармацевтической науки.

Поставленные цель и задачи выполнены в полной мере и отражены в тексте диссертационного исследования.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведенный информационно-аналитический анализ позволил установить, что в настоящее время отсутствуют комбинированные ЛС на основе нифедипина и облепихового масла, ориентированные на лечение длительно незаживающих ран. Для создания ЛС Олифипин в форме геля для наружного применения был разработан дизайн исследования, с определением этапов работы, проведена оптимизация по сокращению сроков их проведения, что является актуальной задачей современной фармации, обусловленной потребностями практического здравоохранения.

2. Научно обоснован и разработан состав ЛС Олифипин в форме геля для наружного применения, на основе нифедипина и облепихового масла. В экспериментальных исследованиях показано, что выбранные ВВ могут оказать влияние на структурные особенности ЛФ. Для создания мягкой ЛФ на основе нифедипина в состав рецептуры были включены вещества, усиливающие проникновение через биологические барьеры. Готовый гель для наружного применения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую в качестве ДВ нифедипин и облепиховое масло, равномерно распределенных в смеси компонентов основы – гелеобразующих веществ полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ-400) и полиэтиленгликоля 1500 (ПЭГ-1500), с включением в процессе производства пластификатора – глицерина 85 %, стабилизатора эмульсии – твин-20, а также воды очищенной.

3. Разработана технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин, включающая в себя на первом этапе смешивание нифедипина, облепихового масла и ПЭГ-400, плавление и введение в образовавшуюся смесь ПЭГ-1500, последующее введение воды очищенной, глицерина 85 % и твин-20. Второй этап включает гомогенизацию полученной смеси с последующим образованием геля и дальнейшее его охлаждение. Разработаны технологическая и аппаратная схема получения ЛС Олифипин, выбраны оптимальные технологические режимы и определены критические контрольные точки, выбрана наиболее удобная упаковка в форме тубы из АВЛ-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренной колпачком из полипропилена.

4. Проведена валидация разработанных методик количественного определения АФС нифедипина и содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в составе ЛС Олифипин по следующим характеристикам: специфичность, повторяемость, промежуточная прецизионность, диапазон определения, линейность и правильность.

5. При долгосрочном исследовании стабильности установлено, что образцы модельного состава № 12 ЛС Олифипин являются стабильными при температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %, не имеют отклонений по показателям качества. Оптимальной рекомендуемой температурой хранения ЛС Олифипин является температура не выше 25 °С в течение 2 лет в сухом, защищённом от света месте.

6. Разработан проект опытно-промышленного регламента производства ЛС Олифипин, которым завершается отработка технологии производства ЛС на опытно-промышленном этапе. Разработаны проекты НД по качеству и спецификации на ЛС Олифипин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты разработки ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, обладающего дерматопротекторными свойствами, в форме геля для наружного применения, являются основой для дальнейшего масштабирования, с целью его потенциальной государственной регистрации, внедрения в промышленное производство и клиническую практику.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы являются проведение клинических исследований разработанного ЛС Олифипин, масштабирование производства и государственная регистрация на территории ЕАЭС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гемостатические и ранозаживляющие средства на основе биоразлагаемых полисахаридов (обзор) / **Д. А. Мигалев**, Б. Б. Сысуев, Г. Э. Бркич, С. Б. Евсева // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2024. – № 3. – С. 97–109.

2. Исследование стабильности лекарственного средства на основе нифедипина и облепихового масла / **Д. А. Мигалев**, Г. Э. Бркич, О. А. Зырянов, Н. В. Пятигорская // **Медико-фармацевтический журнал Пульс.** – 2025. – Т. 27. – № 6. – С. 94–100.

3. Научный подход к выбору полимерных материалов для тканевой терапии / А. О. Кузнецов, О. А. Зырянов, М. М. Маршалова, **Д. А. Мигалев**, Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 21–28.

4. **Мигалев, Д. А.** Применение в медицине полимерных гидрогелей / **Д. А. Мигалев**, Б. Б. Сысуев, Г. Э. Бркич. – Текст: непосредственный // Наука в современном информационном обществе: материалы XXXIV международной научно-практической конференции, Bengaluru, 08–09 апреля 2024 года. – Bengaluru: Pothi.com. – 2024. – С. 148–151.

5. **Мигалев, Д. А.** Анализ возможности применения в медицине биоразлагаемых полимеров, обладающих дерматопротекторными свойствами / **Д. А. Мигалев**, Б. Б. Сысуев, Г. Э. Бркич. – Текст: непосредственный // Белые цветы: Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко, Казань, 11–13 апреля 2024 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет. – 2024. – С. 1598–1599.

6. Prospects for the use of polymeric materials in the development of pharmaceutical compositions / O. A. Zuryanov, A. O. Kuznetsov, M. M. Marshalova, **D. A. Migalev** – Текст: непосредственный // Наука в современном информационном обществе : материалы XXXV Международной научно-практической конференции, Bengaluru, India, 9–10 сентября. – 2024. – P. 85–88.

7. **Мигалев, Д. А.** Особенности применения гранулометрического анализа для разработки лекарственных средств. – Текст: непосредственный / **Д. А. Мигалев, О. А. Зырянов** // Химия, физика, биология: пути интеграции : Сборник тезисов докладов XI Всероссийской научной молодежной школы-конференции, Москва, 23–25 апреля 2025 г. – Москва : Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН). – 2025. – С. 152–153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	–	Активная фармацевтическая субстанция
ВВ	–	Вспомогательные вещества
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ РФ	–	Государственная фармакопея Российской Федерации
ДВ	–	Действующие вещества
ДМСО	–	Диметилсульфоксид
ЕАЭС	–	Евразийский экономический союз
ЕЭК	–	Евразийская экономическая комиссия
ЛП	–	Лекарственный препарат
ЛС	–	Лекарственное средство
ЛФ	–	Лекарственная форма
НД	–	Нормативный документ
ПАВ	–	Поверхностно-активное вещество
ПЭГ	–	Полиэтиленгликоль
ФЕАЭС	–	Фармакопея ЕАЭС