

На правах рукописи

Кашликова Ирина Михайловна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОФУРАНА**

14.04.01 – Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Москва – 2020

Диссертационная 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:

кандидат фармацевтических наук, доцент **Беляцкая Анастасия Владимировна**

Официальные оппоненты:

Гузев Константин Сергеевич, доктор фармацевтических наук, фармацевтическое научно-производственное предприятие АО «Ретиноиды», отдел обеспечения качества, ведущий специалист

Блынская Евгения Викторовна, доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», лаборатория готовых лекарственных форм опытно-технологического отдела, заведующая лабораторией

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Защита состоится 23 октября 2020 г в 14.00 на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу 119034, Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.01

доктор фармацевтических наук, профессор

Дёмина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одним из ключевых направлений фармацевтической разработки является расширение ассортимента лекарственных форм (ЛФ) уже используемых действующих веществ (ДВ), нацеленное на сокращение побочных эффектов ДВ и повышение удобства их применения. При этом лекарственные препараты (ЛП) должны обеспечивать наиболее быстрое и полное высвобождение ДВ из ЛФ и проникновение ДВ в орган-мишень, в том числе, при местном применении. При разработке ЛП с антибактериальным действием большое внимание уделяется спектру антимикробной активности и уровню резистентности у патогенных бактерий к ДВ. Высокий уровень антибиотикорезистентности современных штаммов микроорганизмов ограничивает применение многих давно известных ДВ. В связи с этим, актуальной задачей является разработка противомикробных ЛП с механизмом действия, отличным от такового у антибиотиков, с доказанной эффективностью и удобных к применению. К таким препаратам относятся ЛП на основе производных нитрофурана. Данный класс соединений широко используется как для приёма внутрь, так и в качестве наружных антисептических средств в стационарных, амбулаторных и домашних условиях. Для местного применения широко используются представители химической группы нитрофуранов – нитрофурал (НФ) и фуразолидон (ФЗ), являющиеся антибактериальными средствами широкого спектра действия, эффективными в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. В связи с этим, ЛП на основе НФ и ФЗ имеют широкий спектр показаний к применению: от обработки мелких повреждений кожи – ссадин, царапин, трещин, до ожогов II и III степени, крупных гнойных ран и послеоперационных шрамов. При этом устойчивость микроорганизмов к нитрофурановым соединениям развивается значительно медленнее, чем к другим антибактериальным препаратам, используемым в медицинской практике. Однако, существенным недостатком, затрудняющим и ограничивающим их использование и снижающим терапевтическую эффективность, является то, что НФ очень мало, а ФЗ практически нерастворим в воде. В последнее время с целью повышения

растворимости ДВ и совершенствования технологии ЛФ, особое внимание уделяется получению и изучению свойств твёрдых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие высокодиспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя часто используются различные полимеры или их комбинации. Целью получения ТД может быть оптимизация высвобождения ДВ из ЛФ, а также улучшение растворимости малорастворимых ДВ. Повышение растворимости производных нитрофурана позволит вводить их в мягкие водорастворимые ЛФ – гели. Основными преимуществами гелей является более высокая эффективность в применении из-за повышенной биодоступности (БД) относительно водонерастворимых мягких ЛФ. В отличие от мазей, они характеризуются лучшим проникновением ДВ через кожный барьер. Важной характеристикой является значение рН, близкое к значению рН поверхности кожных покровов человека, что позволяет избежать раздражающего и токсического действия и не нарушать физиологические функции кожи. При нанесении на поверхность гели образуют тончайшую равномерную пленку, которая не закупоривает поры и равномерно и полно высвобождает ДВ. Водорастворимые мягкие ЛФ удобны в использовании, так как имеют приятный внешний вид и консистенцию и не оставляют следов на одежде, стабильны при хранении. Одной из наиболее часто используемых групп вспомогательных веществ (ВВ) в технологии гелей являются редкосшитые полимеры акриловой кислоты (РАП). Таким образом, разработка состава и технологии гелей производных нитрофурана на основе РАП с применением ТД с целью повышения растворимости ДВ является актуальной.

Степень разработанности темы исследования. Объекты исследования – ТД НФ с поливинилпирролидоном-10000 (ПВП), с полиэтиленгликолями (ПЭГ)-400 и -1500, а также ТД ФЗ с ПВП-24000. Имеются отдельные публикации иностранных и отечественных авторов относительно получения и применения ТД производных нитрофурана. Ряд работ посвящен разработке составов мягких ЛФ, где в качестве

основного или одного из основных компонентов используется НФ. Однако, они не решили проблему разработки состава и технологии получения мягких гидрофильных ЛФ с ТД производных нитрофурана – НФ и ФЗ. Согласно проведенным исследованиям, ДВ вводили в мягкие ЛФ по «типу суспензии» в виде порошков исходных субстанций.

Цель и задачи исследования. С учетом действующей ГФ РФ XIV издания, современной технологии лекарственных форм и факторов, влияющих на терапевтическую активность лекарственных препаратов, теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию гелей с производными нитрофурана на основе редкосшитых полимеров акриловой кислоты.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

1. Провести анализ производных нитрофурана, используемых в качестве ДВ для разработки мягких гидрофильных ЛФ (гелей).

2. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальные по специфической активности и показателям качества составы гелей нитрофура с концентрацией ДВ 0,02 и 0,04% и предложить технологию их получения.

3. Оценить качество разработанных мягких ЛФ нитрофура исходя из требований нормативной документации (НД) и исследовать их стабильность в процессе длительного хранения.

4. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальные по специфической активности и показателям качества составы гелей фуразолидона с концентрацией ДВ 0,004 и 0,006% и предложить технологию их получения.

5. Оценить качество разработанных мягких ЛФ фуразолидона исходя из требований НД и исследовать их стабильность в процессе длительного хранения.

Решение задач осуществлялось при проведении экспериментальных исследований с учётом данных научной литературы.

Научная новизна. В изученной научно-медицинской и патентной документации отсутствует упоминание об использовании производных нитрофурана – НФ и ФЗ в качестве ДВ в технологии мягких ЛФ на основе РАП. В

отобранной для изучения литературе имеются сведения о применении НФ как ДВ в составе мазей. В работах ряда авторов предлагается создание комбинированных составов гелей на основе гидроксиметилцеллюлозы, содержащих в качестве ДВ НФ. Также в работах отечественных авторов предлагается повышать растворимость НФ путем создания ТД субстанции с полимерными носителями, с последующим введением её в состав быстрорастворимых ЛФ на основе данной ТД. Исследований по получению мягких ЛФ НФ на основе его ТД с полимерами не найдено. В зарубежной литературе имеются сведения об использовании ФЗ для наружного применения в качестве антимикробного средства в виде порошка. Мягкие ЛФ с ФЗ отсутствуют на отечественном и зарубежном фармацевтических рынках. В работах ряда авторов предлагается способ повышения растворимости ФЗ методом образования ТД. Исследований по введению ФЗ в мягкие ЛФ в виде ТД с полимерами не найдено. В данной работе впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны составы и технология гелей с ТД НФ и ФЗ с оптимальными биофармацевтическими и технологическими характеристиками, а также проведен комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных составов. Научная новизна результатов исследования подтверждена патентом РФ №2716158 на изобретение «Средство для лечения заболеваний кожи и способ его получения (варианты)».

Теоретическая и практическая значимость. Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД НФ и ФЗ в виде раствора в мягкие водорастворимые ЛФ – гели. Обоснована возможность создания мягких ЛФ с ТД данных ДВ. Разработаны оптимальные по составу гели с ТД НФ и ФЗ. Обоснованы и экспериментально доказаны преимущества применения ТД с ПВП и ПЭГ в технологии получения мягких водорастворимых ЛФ НФ и ФЗ – гелей. Разработаны технологические схемы получения гелей НФ с концентрацией 0,02 и 0,04% и гелей ФЗ с концентрацией 0,004 и 0,006%. Разработанная технология введения раствора компонентов ТД (ДВ:ПЭГ) или (ДВ:ПВП) в гелевую основу в виде раствора является успешным продолжением перспективного научно-практического направления – ТД в медицине и фармации.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на проведении информационно-аналитического поиска и анализа научно-литературных данных. Методологическую основу исследования составили труды российских и иностранных ученых в области разработки ЛП на основе ТД ДВ, а также в области разработки мягких ЛФ. В работе использовался комплекс методов, включающих фармакопейные методы анализа, такие как определение подлинности, оптическая микроскопия, потенциометрия, УФ-спектрофотометрия, изучение стабильности, и другие валидированные методы анализа мягких ЛФ. Совокупность методов анализа позволяет получить результаты, составляющие основу разрабатываемой НД на полученные мягкие ЛФ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- обоснование выбора в качестве ДВ, вводимых в ТД, производных нитрофурана для дальнейшей разработки мягких гидрофильных ЛФ – гелей;
- результаты разработки и научного обоснования составов и технологии изготовления мягких гидрофильных ЛФ, содержащих в качестве ДВ – твердые дисперсии НФ и ФЗ;
- результаты оценки качества полученных мягких гидрофильных ЛФ НФ и ФЗ;
- результаты исследований, подтверждающих стабильность и эффективность разработанных мягких гидрофильных ЛФ НФ и ФЗ;
- разработанные технологические схемы получения гелей НФ и ФЗ.

Степень достоверности результатов. В ходе исследовательской работы использовался ряд современных физико-химических методов исследования; специализированное оборудование. Результаты получены различными независимыми методами. Полученные данные согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы обоснованы и логичны.

Основные положения диссертации доложены на: XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019); XXI международной научно-практической конференции «Academic science – problems and achievements XXI» (North Charleston, USA, 2019); международной

конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета Витебского ГМУ «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, Республика Беларусь, 2019); II Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2019). Апробация состоялась на научной межкафедральной конференции кафедр фармацевтической технологии и аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора. Автором проанализирована научная литература по теме настоящего исследования, проведен патентный поиск, определены цели и задачи. Автор лично осуществлял реализацию эксперимента путем определения физико-химических, структурно-механических и технологических характеристик разработанных составов мягких ЛФ. Диссертантом осуществлена аналитическая и статистическая обработка данных исследований. Проведено научное обоснование и обобщение полученных результатов, осуществлен выбор оптимальных составов и технологии мягких ЛФ с ТД НФ и ФЗ. Аспирантом разработаны технологические схемы получения гелей, содержащих ТД ДВ. Полученные результаты изложены автором в виде диссертации и автореферата, публикаций в рецензируемых изданиях, а также патента РФ на изобретение.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах: фармацевтической технологии; аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют пунктам 3 и 4 паспорта специальности: 14.04.01 – технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

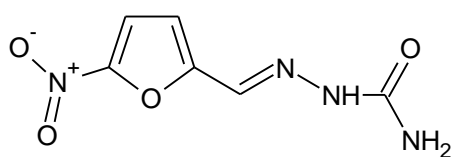
(Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (государственная регистрация №01.2.006.06352).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, из которых 2 статьи, рецензируемые базой Scopus, патент РФ на изобретение №2716158.

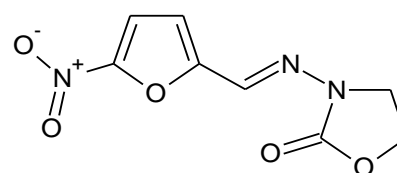
Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 177 страницах компьютерного текста, включает 37 рисунков и 32 таблицы. Список цитируемой литературы включает 175 источников, из них 38 иностранных. В объём диссертации входят: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список используемых сокращений, список литературы, приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исходя из литературных и экспериментальных данных, в качестве ДВ для разработки гелей выбраны фармацевтические субстанции: нитрофурал и фуразолидон (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия). НФ очень мало (1:4200), а ФЗ практически не растворим (1:25000) в воде.



Нитрофурал



Фуразолидон

Для повышения растворимости ДВ в воде использовали прием получения ТД. В качестве носителей ТД выбраны: ПВП-10000, -24000 и ПЭГ-400, -1500. В качестве основы для гелей выбраны РАП марок: Carbopol® 980 NF, Carbopol® ETD 2020 (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгия); Cadpol 980 (Shree Chemicals, Индия); Ареспол («ФГУП «РНЦ «Прикладная химия», Россия). Как ВВ использовали: натрия гидроксид, триэтаноламин (ТЭА), глицерин, этанол 96%, воду очищенную. В качестве образца сравнения использовали промышленно

выпускаемый ЛП мягкой ЛФ НФ «Мазь фурацилиновая 0,2%» на вазелиновой основе (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия).

Базы проведения исследований кафедры: аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Для качественного и количественного определения ДВ использовали метод УФ-спектрофотометрии, сканирующий спектрофотометр UNICO (ЮНИКО), модель 2800 (280X SpectroQuest (USA)), и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм. Оптическую плотность растворов НФ и ФЗ определяли при длине волны: 375 ± 2 и 368 ± 2 нм, соответственно. Раствор сравнения – вода очищенная. В соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» у исследуемых образцов определяли внешний вид и характерные органолептические свойства. Микроскопическое исследование проводили с помощью цифрового микроскопа Levenhuk D50LNG (Китай), программное обеспечение (ПО) для Windows – Levenhuk TourView при увеличении 4×. рН в водной вытяжке из гелей определяли потенциометрически на лабораторном иономере «И-160МИ» (ООО «Измерительная техника», Россия). Подлинность ДВ устанавливали с помощью УФ-спектрофотометрии и качественной реакции с натрия гидроксидом, в результате которой наблюдали оранжево-красное (НФ) и коричнево-красное (ФЗ) окрашивание. Высвобождение ДВ из основы гелей изучали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Диализные среды: вода очищенная; универсальный буферный раствор с рН 5,5-5,6; объём 30 мл; полупроницаемая мембрана «OrDial» (площадь 7,1 см², толщина ≈40 мкм, размер пор 12-14 кДа). Точную навеску анализируемого образца геля равномерно наносили на внутреннюю поверхность мембраны. Полный цилиндр с навеской опускали в диализную среду на глубину 3 мм. Температура инкубации $36,5 \pm 0,5$ °С. Отбор проб диализата в объеме 3 мл осуществляли через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6 ч. Отобранные порции восполняли диализной средой. Содержание ДВ в диализате определяли спектрофотометрически (n=5). Растворы сравнения – диализаты из гелей-плацебо.

Определение герметичности упаковки, микробиологической чистоты и массы содержимого упаковки проводили согласно ГФ РФ XIV издания.

Исследование реологических свойств и агрегативной устойчивости проводили на базе Лаборатории дизайна ЛФ Биофармацевтического кластера «Северный» МФТИ. Структурно-механические свойства изучали на коаксильном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) с помощью измерительной системы типа «цилиндр в цилиндре» ms din 33 (объем ячейки 32 мл). Система: «малый сдвиг – большой сдвиг – малый сдвиг»; диапазон скоростей сдвига: от 0 до 300 с⁻¹; температура: 20±0,2 °С. Результаты обрабатывались с помощью ПО Rheomatic. Агрегативную устойчивость определяли путем центрифугирования образцов в пробирках типа Greiner Bio-one емкостью 15 мл на центрифуге Biosan LMC-3000 (Германия) в течение 5 мин при 3000 об/мин.

Для определения стабильности при хранении проведены ускоренные и долгосрочные испытания на трех сериях каждого состава. Ускоренные испытания проводили при температуре 40±1 °С и относительной влажности 75±5 %. Образцы хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком в термостате марки Bio TDB-100 (Biosan, Латвия). Срок эксперимента 6 мес, контрольные точки 0, 3 и 6 мес. Долгосрочные испытания проводили при 25±1 °С и относительной влажности 60±5 % в течение 12 мес (ФЗ) и 24 мес (НФ), контрольные точки 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес.

Исследование антимикробной активности НФ в различных ЛФ проводили на базе Лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ИЛЦ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского». Использовали стерильные чашки Петри размером 90 мм × 14 мм, питательную среду агар Muller Hinton. Верхний слой питательной среды засеивали стандартизированной по стандарту МакФарланда (0,5) суспензией из 24-часовой культуры микроорганизма. В толще агара делали лунки d=6 мм, в которые вносили образцы. Инкубировали при 36±1 °С в течение 18 ч. Диаметры зон угнетения роста измеряли с точностью до 0,1 мм. Для сравнения антимикробной активности гелей

НФ использовали мазь фурацилиновую 0,2%, а также растворы ТД НФ 0,02 и 0,04%, в качестве контроля – гели-плацебо на основе РАП и растворы ПВП.

Разработка составов гелей с ТД нитрофураля. В ходе исследования разработано 12 составов гелей с ТД НФ с концентрацией ДВ 0,02%, 13 составов гелей с ТД НФ с концентрацией ДВ 0,04% (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Состав гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02%

| Ингредиент | № состава | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 1.1 | 1.2 | 1.3 | 1.4 | 1.5 | 1.6 | 1.7 | 1.8 | 1.9 | 1.10 | 1.11 | 1.12 |
| | содержание ингредиента, г | | | | | | | | | | | |
| Нитрофураля | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Карбопол 980NF | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | - | - | - | - | - | - | - |
| Кадпол 980 | - | - | - | - | - | 1,0 | - | - | - | - | - | - |
| Карбопол ETD 2020 | - | - | - | - | - | - | - | 1,0 | - | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Ареспол | - | - | - | - | - | - | - | - | 1,0 | - | - | - |
| ПВП-10000 | 0,04 | - | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | - | 0,04 | 0,04 | - | 0,04 | 0,04 |
| ПЭГ-400 | - | 5,0 | - | - | - | - | до 100,0 | - | - | 5,0 | - | - |
| ПЭГ-1500 | - | - | - | - | - | - | 20,0 | - | - | - | - | - |
| Глицерин | - | - | 10,0 | 20,0 | - | - | - | - | - | - | 10,0 | 20,0 |
| Натрия гидроксид 5% раствор | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | - | 6,0 | - | 6,0 | 6,5 | 6,0 | 6,0 | 6,0 |
| ТЭА | - | - | - | - | 1,0 | - | 0,7 | - | - | - | - | - |
| Этанол 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 |

Опираясь на данные проведенных ранее исследований по использованию ТД НФ в разработке ЛФ, для повышения растворимости НФ использовали ПВП-10000 в соотношении 1:2, и смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. В качестве основы для гелей использовали РАП как одни из наиболее распространенных и перспективных гелеобразователей. Нейтрализацию основы проводили 5% раствором натрия гидроксида и ТЭА. Глицерин вводили для пластификации основ и предотвращения высыхания. Этанол введен как общий растворитель компонентов ТД НФ.

Технология получения гелей. Первым технологическим этапом получения гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02%, содержащих в качестве гелеобразователей РАП, являлась стадия набухания полимеров в воде очищенной при 25 ± 1 °С в течение 90 мин. Одновременно готовили раствор ТД (ДВ:ПВП) при нагревании на

Таблица 2 – Состав гелей НФ с концентрацией ДВ 0,04%

| Ингредиент | № состава | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2.1 | 2.2 | 2.3 | 2.4 | 2.5 | 2.6 | 2.7 | 2.8 | 2.9 | 2.10 | 2.11 | 2.12 | 2.13 |
| | содержание ингредиента, г | | | | | | | | | | | | |
| Нитрофурал | 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 гидроксид 5% раствор | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | - | 6,0 | - | 6,0 | 6,5 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 6,5 |
| ТЭА | - | - | - | - | 1,0 | - | 0,7 | - | - | - | - | - | - |
| Этанол 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 |

водяной бане до 98 ± 1 °С. Далее проводили нейтрализацию карбопола до pH $6,0 \pm 0,5$ и смешивали раствор ТД НФ с полученной основой. Добавляли ВВ (глицерин). Технология получения гелей НФ с концентрацией 0,04% на основе РАП отличалась тем, что сначала готовили раствор ТД (ДВ:ПВП) при нагревании на водяной бане при температуре до 98 ± 1 °С. Часть полученного раствора ТД ДВ использовали для набухания полимера. Оставшуюся часть вводили в основу после нейтрализации. Данный технологический прием необходим для создания наиболее высокой концентрации ДВ в полученной ЛФ. Технология образцов гелей НФ №1.2 и 2.2, а также №1.10 и 2.10 отличалась тем, что растворение НФ проводили в ПЭГ-400, далее раствор смешивали с предварительно набухшей и нейтрализованной основой. В составе №1.5 и №2.5 НФ и ПВП растворяли в 96% этаноле и далее смешивали с основой. Составы №1.7 и 2.7 готовили путем растворения НФ в сплаве ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 при 60 ± 1 °С.

Оценка показателей качества разработанных составов гелей. В ходе исследования проводилась оценка качества всех полученных гелей по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение ДВ, оптическая

микроскопия, рН водного извлечения. По результатам исследования органолептических свойств, все образцы гелей НФ на основе РАП представляют собой прозрачные желеобразные массы светло-желтого или желтого цвета, со слабо выраженным характерным запахом. Образцы №1.7 и 2.7 на основе смеси ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, представляют собой мутную вязкую массу желтого цвета. При рассмотрении невооруженным глазом все образцы однородны, не содержат отдельных видимых частиц ДВ и ВВ, и посторонних примесей. Все образцы гелей выдерживают испытание на подлинность ДВ. Водные вытяжки из гелей имеют характерный пик в УФ-области спектра и образуют характерное окрашивание при взаимодействии с 5% раствором натрия гидроксида. По результатам количественного определения, содержание ДВ у всех исследуемых гелей НФ составило $100,0 \pm 3,0$ %. Результаты исследования образцов методом оптической микроскопии служат подтверждением однородности исследуемых образцов, полного растворения ДВ и равномерного распределения его в основе гелей.

На рисунке 1 в качестве примера представлены микрофотографии образцов гелей НФ (фото 2, 3), сравнение которых проводили с микропрепаратом субстанции НФ в среде глицерина (фото 1), на котором четко видны бесформенные непрозрачные частицы исходного ДВ.

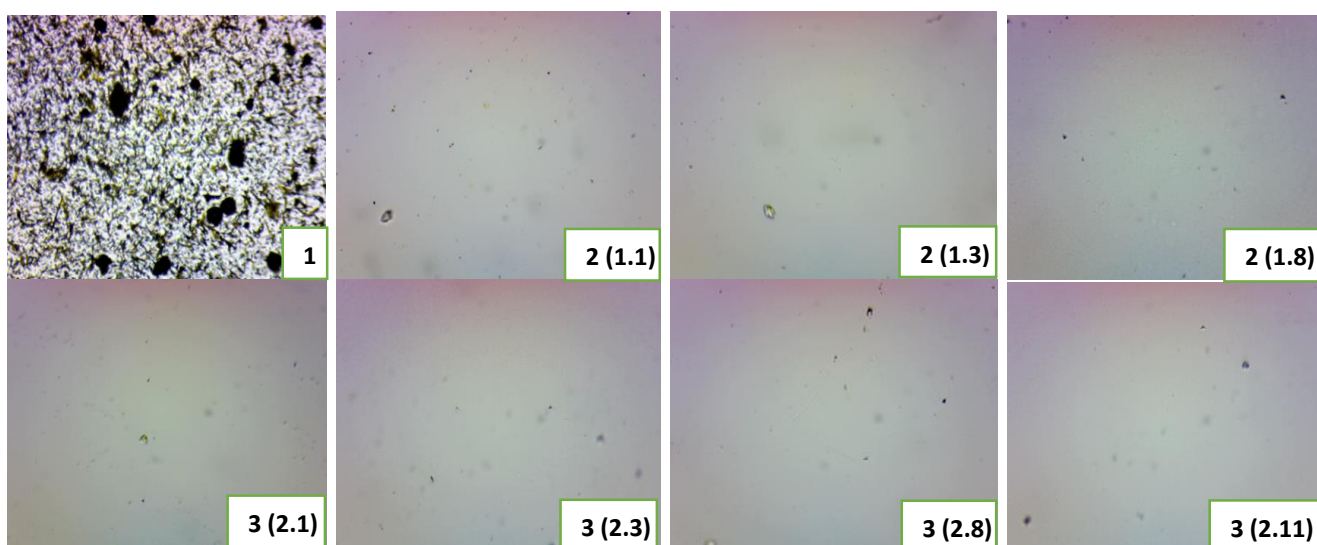


Рисунок 1. Результаты микроскопического исследования. 1 – НФ в глицерине; 2 – гели НФ 0,02% (№1.1, 1.3, 1.8); 3 – гели НФ 0,04% (№2.1, 2.3, 2.8, 2.11)

Изучение высвобождения НФ из разработанных гелей. Исходя из полученных данных, все образцы гелей НФ обладают высокими показателями

высвобождения ДВ из основы. По истечению 6 ч опыта высвобождение НФ из гелей достигает 49,62-68,10%. Наибольшее высвобождение ДВ наблюдается из составов гелей НФ №1.1, 1.3, 1.8 с концентрацией 0,02% и из составов №2.1, 2.3, 2.7 – 2.9, 2.11 и 2.13 с концентрацией 0,04%. Составы №1.7 и 2.7 (основа – смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500) обладают наиболее низкой скоростью высвобождения ДВ из основы, особенно в первые 30 мин эксперимента (6,11%), в то время как высвобождение из гелей на основе РАП достигает 11,18-24,62%. Для корректного сравнения показателей высвобождения ДВ из гидрофильных и гидрофобной основ, а также для проведения сравнения среди основ гелей с различными РАП, рассчитывалась концентрация ДВ, создаваемая в диализате во время проведения опыта. На основании данных строились кривые высвобождения ДВ из образцов гелей (рисунки 2, 3). В качестве кривой сравнения представлена кривая высвобождения из мази фурацилиновой 0,2% – единственной мягкой ЛФ НФ, представленной на современном фармацевтическом рынке РФ.

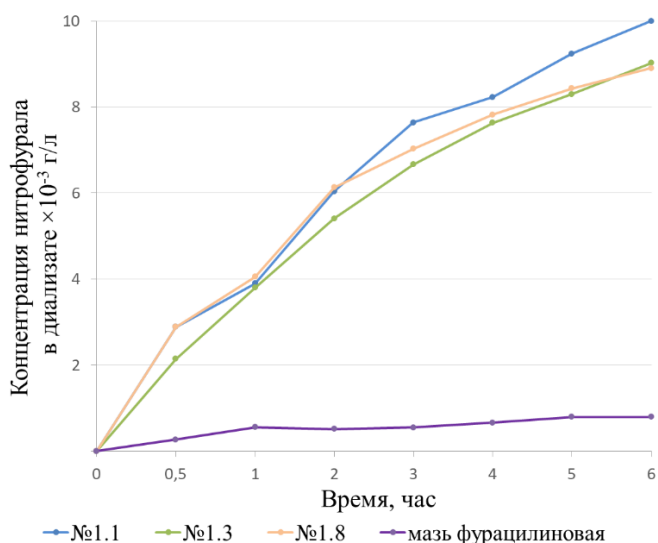


Рисунок 2. Высвобождение НФ из гелей с концентрацией ДВ 0,02%

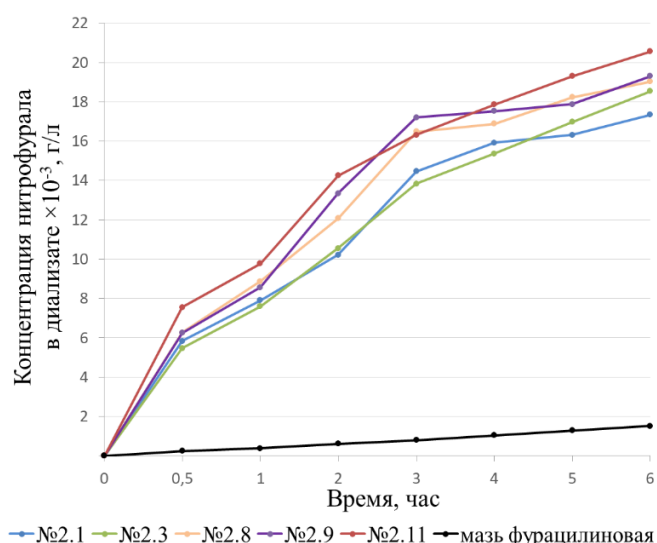


Рисунок 3. Высвобождение НФ из гелей с концентрацией ДВ 0,04%

На протяжении всего эксперимента концентрация НФ в диализате всех разработанных гелей больше, чем в диализате мази в 3-26 раз. В диализате из гелей НФ 0,02% концентрация НФ составляет $0,81-2,89 \times 10^{-3}$ г/л к 30 мин эксперимента, к 6 ч эксперимента – $7,72-10,06 \times 10^{-3}$ г/л. В диализате из гелей НФ 0,04% концентрация НФ составляет $1,41-7,55 \times 10^{-3}$ г/л к 30 мин эксперимента, к 6 ч

эксперимента – $13,89-20,56 \times 10^{-3}$ г/л. В диализате из мази фурацилиновой концентрация НФ к 30 мин эксперимента составляет $0,272 \times 10^{-3}$ г/л, к 6 ч $0,797 \times 10^{-3}$ г/л. Среди составов гелей НФ с концентрацией 0,02% образцы №1.1, 1.3 и 1.8 характеризуются наиболее быстрым и полным высвобождением ДВ и основы. Высвобождение НФ из данных составов в 11-12 раз превышает высвобождение из мази фурацилиновой.

Среди образцов гелей НФ 0,04%, наилучшими показателями высвобождения обладают составы №2.1, 2.3, 2.8, 2.9 и 2.11. Высвобождение из них превышает высвобождение из мази фурацилиновой в 22-26 раз. Данные образцы изготовлены на основе РАП марок Carbopol® 980 NF (№1.1, 1.3, 2.1, 2.3), Carbopol® ETD 2020 (№1.8, 2.8, 2.11) и Ареспол (№2.9, 2.13). Составы №1.3 и 2.3 содержат глицерин в концентрации 10%. Установлено, что повышение содержания глицерина до 20% (составы №1.4, 1.12, 2.4, 2.12), использование в качестве растворителя ПЭГ-400 (составы №1.2, 1.10, 2.2, 2.10), этанола (составы №1.5 и 2.5) отрицательно влияет на высвобождение НФ из основы. Составы №1.6 и 2.6 (гелеобразователь – кадпол) и №1.7 и 2.7 (основа – сплав ПЭГ-400 и -1500), имеют значительно более низкие показатели высвобождения НФ, особенно в первые часы эксперимента. На основании полученных результатов для дальнейших исследований были отобраны образцы гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02%: №1.1, 1.3 и 1.8; с концентрацией ДВ 0,04%: №2.1, 2.3, 2.8, 2.9, 2.11, 2.13.

Изучение реологических свойств и агрегативной устойчивости разработанных составов гелей НФ. С целью изучения тиксотропных свойств разрабатываемых составов строились кривые зависимости напряжения сдвига от градиента скорости сдвига (рисунок 4).

Все полученные кривые образцов гелей НФ, так называемые «реограммы течения», имеют нелинейный характер и описываются 2 линиями – «восходящей» и «нисходящей», образуя, так называемую «петлю гистерезиса». Исходя из полученных данных, все исследуемые образцы гелей относятся к жидкостям с неньютоновским типом течения. Образцы гелей НФ №1.1 и 1.8 (0,02%), а также №2.1, 2.3, 2.8 и 2.11 (0,04%), характеризуются большей степенью эквивалентности

восходящей и нисходящей кривых. Соответственно, имеют наименьшую площадь «петли гистерезиса», что свидетельствует о высоких тиксотропных свойствах составов в интервале градиента скорости сдвига.

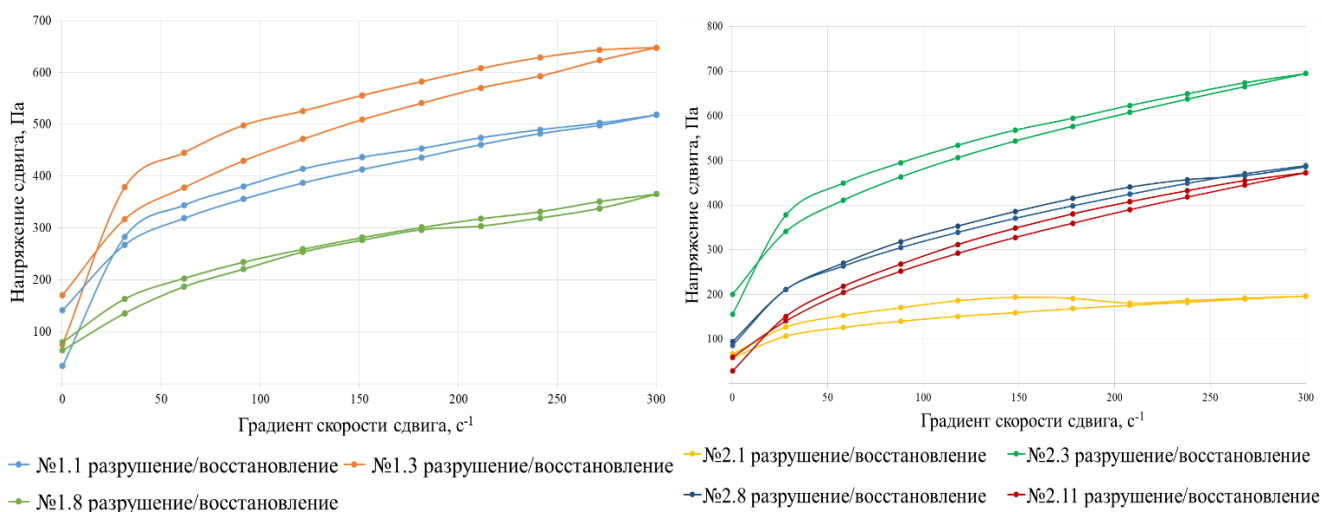



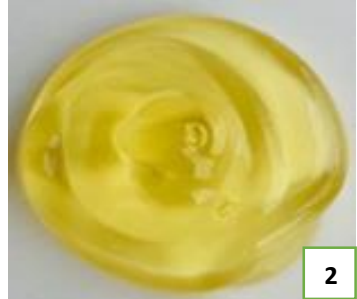
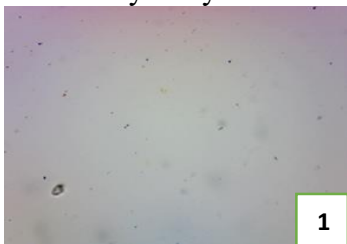
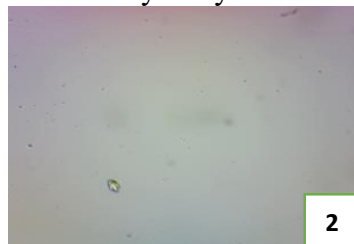
Рисунок 4. Реограммы течения составов гелей НФ в диапазоне 0-300 с⁻¹

Для оценки агрегативной устойчивости образцов гелей исследовалась способность к выделению жидкой фазы путем центрифугирования. Расслоения фаз не наблюдалось, все исследуемые образцы гелей НФ являются агрегативно устойчивыми системами.

Изучение показателей качества разработанных составов гелей НФ. Среди составов гелей НФ в ходе скрининга отобраны образцы №1.1, 1.3 и 1.8 (0,02%) и №2.1, 2.3, 2.8 и 2.11 (0,04%), соответствующие всем требованиям к качеству согласно НД, имеющие наилучшие показатели высвобождения ДВ из ЛФ, обладающие оптимальными реологическими характеристиками и устойчивые к агрегации и выделению жидкой фазы. В таблице 3 приведены результаты изучения показателей качества на примере составов гелей №1.1 и 2.1.

Изучение стабильности и сроков годности разработанных составов гелей. По результатам исследований стабильности и сроков годности методом долгосрочных и ускоренных испытаний, все анализируемые составы гелей НФ демонстрируют стабильность основных показателей качества в течение сроков проведения эксперимента. В испытаниях определяли: внешний вид, подлинность, количественное содержание ДВ, рН, однородность, микробиологическую чистоту.

Таблица 3 – Показатели качества гелей НФ

| Показатели качества | № состава | |
|---|---|---|
| | 1.1 | 2.1 |
| Внешний вид | <p>Прозрачная желеобразная масса, не содержащая посторонних примесей, светло-желтого цвета</p>  | <p>Прозрачная желеобразная масса, не содержащая посторонних примесей, желтого цвета</p>  |
| Рис. 5. Фотографии образцов гелей НФ 0,02% (1) и 0,04% (2) | | |
| Однородность | <p>Отдельные видимые частицы нерастворенного вещества и другие признаки нарушения однородности состава отсутствуют</p>  | <p>Отдельные видимые частицы нерастворенного вещества и другие признаки нарушения однородности состава отсутствуют</p>  |
| Рис. 6. Микрофотографии образцов гелей НФ 0,02% (1) и 0,04% (2) | | |
| Подлинность | <p>Максимум поглощения водной вытяжки из геля 1:50 (по массе) регистрируют при длине волны 375 ± 2 нм, минимум при 306 ± 2 нм. Взаимодействие водной вытяжки из геля с 10% раствором натрия гидроксида; появление оранжево-красного окрашивания</p> | |
| рН водного извлечения | <p>рН водной вытяжки из геля 1:25 (по массе) должен находиться в интервале $6,0 \pm 0,5$</p> | |
| Количественное определение | <p>Не менее 97,0% и не более 103,0% НФ</p> | |
| Масса содержимого упаковки | <p>Среднее значение массы содержимого 10 упаковок не должно быть менее указанного, а масса содержимого каждой тубы не менее 90% от указанной</p> | |
| Герметичность упаковки | <p>При выдерживании 10 туб каждого состава в течении 8 часов при температуре 60 ± 3 °С подтёков или пятен не наблюдается ни на одном из листов фильтровальной бумаги</p> | |
| Микробиологическая чистота | <p>Выдерживают требования к 2 категории микробиологической чистоты</p> | |
| Упаковка | <p>По 50 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена. По 1 тубе помещают в пачку из картона с инструкцией</p> | |
| Маркировка | <p>Согласно НД</p> | |
| Условия хранения и срок годности | <p>В недоступном для детей, сухом защищенном от света месте при температуре 15-25°С. Срок годности 2 года</p> | |

Технологические схемы. Представлены технологические схемы получения гелей НФ с концентрацией 0,02 и 0,04% (рисунки 7, 8).

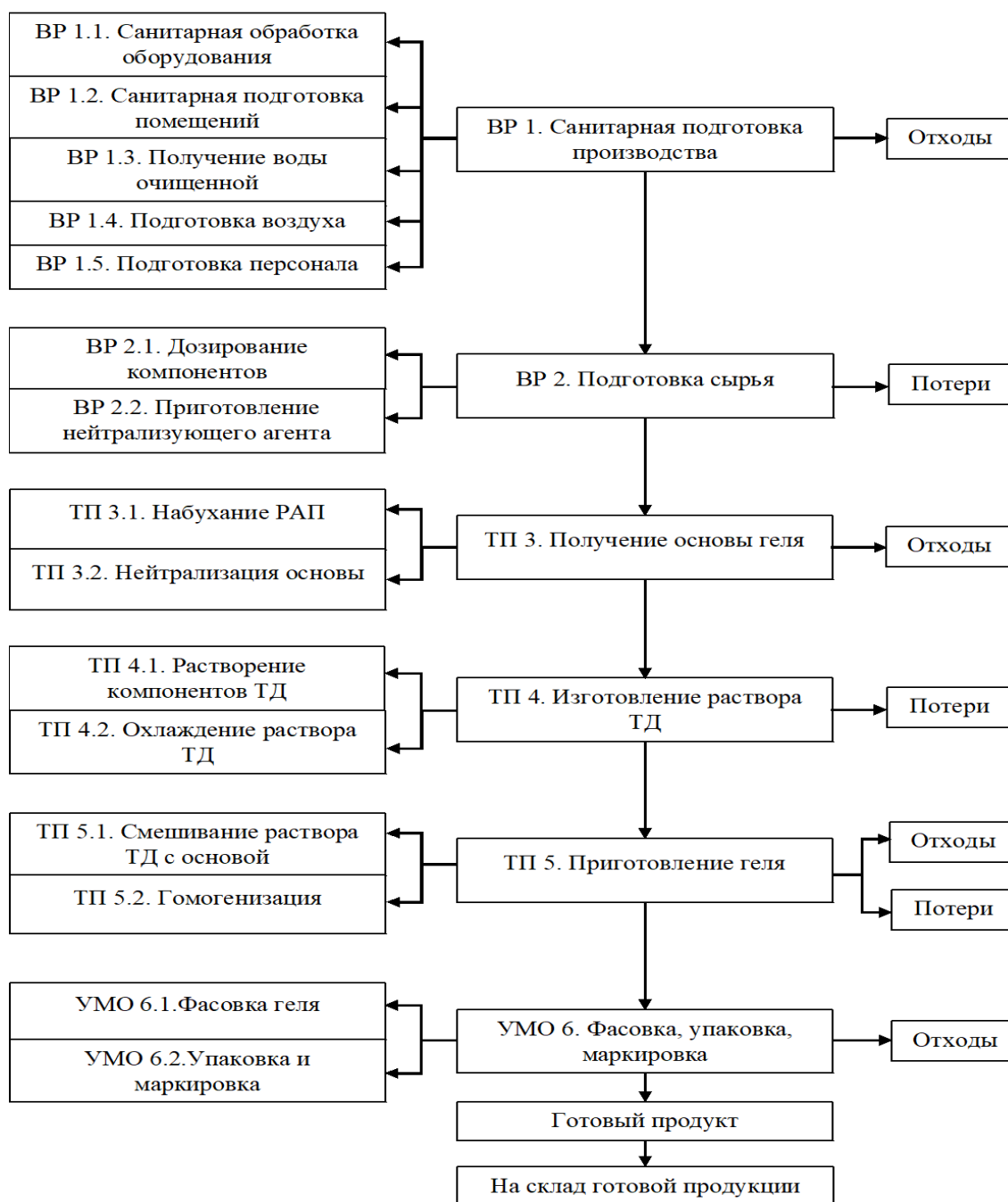


Рисунок 7. Технологическая схема получения гелей НФ 0,02%

Технологический этап получения ТД как промежуточного полупродукта отсутствует. ТД вводится в основу в виде раствора НФ и ПВП-10000, что существенно облегчает процесс производства и сокращает время технологического цикла. Преимуществами предложенной технологической схемы являются простота процесса, экономичность, низкая трудоемкость, низкая себестоимость и высокая доступность ВВ.

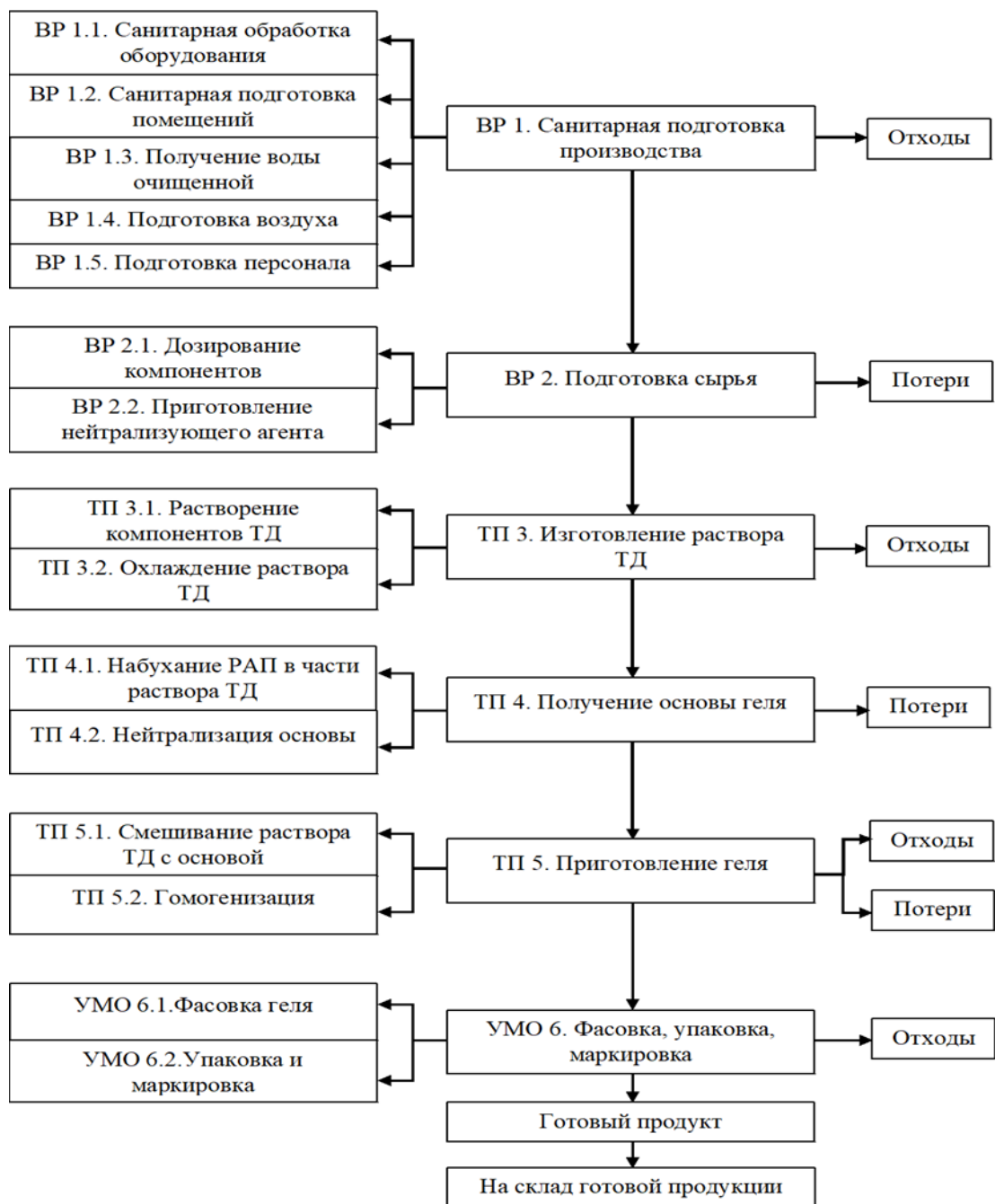


Рисунок 8. Технологическая схема получения гелей НФ 0,04%

Исходя из анализа показателей качества составы гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02%: №1.1, 1.3 и 1.8; с концентрацией ДВ 0,04%: №2.1, 2.3, 2.8 и 2.11 отвечают всем требованиям НД, являются прозрачными, однородными, гелеобразными структурами, не комкуются и не расслаиваются. Показывают высокую эффективность за счет высоких показателей высвобождения из ЛФ. Имея оптимальные реологические показатели обеспечивают легкость нанесения и распределения на коже. Гели сохраняют свою стабильность в течение срока годности (2 года).

Исследование антимикробной активности гелей НФ. Исследование проводили с использованием наиболее распространенных и клинически значимых штаммов микроорганизмов: *St. aureus*, *St. epidermidis* и *E. coli* (таблица 4).

Таблица 4 – Определение антимикробной активности НФ в различных ЛФ

| Номер состава или наименование анализируемого образца | Диаметр зоны задержки роста, ($\bar{X}_{cp} \pm \Delta\bar{X}$), $n = 5, P = 95\%$ | | |
|---|--|-------------------------------------|------------------------------|
| | <i>St. aureus</i> ATCC 25923 | <i>St. epidermidis</i> ATCC 1228 | <i>E. coli</i> ATCC 25922 |
| 1.1 | 22,0±0,9 | 27,6±1,1 | 22,0±0,9 |
| 1.3 | 21,0±1,2 | 28,0±1,5 | 20,8±0,6 |
| 1.8 | 20,4±0,7 | 27,8±1,0 | 22,0±1,2 |
| 2.1 | 25,6±1,3 | 32,8±1,0 | 25,6±0,7 |
| 2.3 | 27,0±1,2 | 34,2±1,0 | 25,2±1,3 |
| 2.8 | 26,2±1,0 | 34,2±0,6 | 25,8±1,0 |
| 2.11 | 26,6±0,7 | 33,4±1,4 | 25,6±0,7 |
| Фурацилиновая мазь 0,2% | менее 5,0 | менее 5,0 | менее 5,0 |
| Раствор ТД НФ 0,02% | 19,4±1,4 | 22,4±1,1 | 18,4±1,1 |
| Раствор ТД НФ 0,04% | 24,2±2,0 | 29,0±1,5 | 22,2±1,0 |

Зоны задержки роста микроорганизмов для мази фурацилиновой 0,2% составили менее 5 мм, что свидетельствует о низкой противомикробной активности вследствие низкого высвобождения ДВ из гидрофобной (вазелин) основы. Разработанные гели НФ №1.1, 1.3 и 1.8 (0,02%) формируют зону задержки роста от 20 до 28 мм. У гелей НФ №2.1, 2.3, 2.8 и 2.11 (0,04%) зона задержки роста составляет от 25 до 33 мм. При воздействии на микроорганизмы разработанных гелей НФ формируемая зона задержки роста больше на 3-5 мм, чем при воздействии растворов ТД НФ той же концентрации. При сравнении антимикробной активности гелей с различными концентрациями ДВ установлено, что гели НФ с концентрацией ДВ 0,04% обладают большей противомикробной активностью в сравнении с гелями НФ 0,02%. Зона задержки роста при воздействии на исследуемые штаммы гелей НФ 0,02% меньше, чем при воздействии гелей НФ 0,04% в среднем на 5 мм, что позволяет сделать вывод об увеличении противомикробной активности с увеличением концентрации НФ в гелях.

Разработка состава и технологии гелей фуразолидона. Разработано 9 составов гелей с ТД ФЗ с концентрациями 0,004, 0,006 и 0,008% (таблица 5). Для повышения растворимости ФЗ использовали ТД (ФЗ:ПВП-24000) в соотношении 1:6. Технология получения гелей ФЗ состояла из получения раствора ТД (ФЗ:ПВП)

при нагревании на водяной бане до 98 ± 1 °С. Часть полученного раствора использовали для набухания РАП. Оставшуюся часть раствора вводили в основу после нейтрализации.

Таблица 5 – Состав гелей с ТД ФЗ с концентрацией ДВ: 0,004; 0,006 и 0,008%

| № состава | 3.1 | 3.2 | 3.3 | 3.4 | 3.5 | 3.6 | 3.7 | 3.8 | 3.9 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Содержание ДВ, % | 0,004% | 0,006% | 0,008% | 0,004% | 0,006% | 0,008% | 0,004% | 0,006% | 0,008% |
| Ингредиент | на 100,0 | | | | | | | | |
| Фуразолидон | 0,004 | 0,006 | 0,008 | 0,004 | 0,006 | 0,008 | 0,004 | 0,006 | 0,008 |
| ПВП-24000 | 0,024 | 0,036 | 0,048 | 0,024 | 0,036 | 0,048 | 0,024 | 0,036 | 0,048 |
| Карбопол ЕТD 2020 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 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 |
| Натрия гидроксид 5% раствор | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 | до рН 6,0 |
| Глицерин | - | - | - | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |

Оценка показателей качества гелей ФЗ. Оценка качества полученных гелей проводилась аналогично составам гелей НФ. В момент изготовления все образцы гелей обладали удовлетворительными характеристиками качества, за исключением составов №3.3, 3.6, 3.9 (0,008%). Определяемое количество ДВ в данных образцах составило 79,9-86,4%, что свидетельствует о невозможности создания стабильной концентрации ДВ, превышающей предельную растворимость ДВ из ТД, за счет высокой вязкости среды в гелях. При проведении повторных исследований через 2 недели хранения при 25 ± 1 °С, показатели качества составов гелей с ТД ФЗ №3.3–3.9 не соответствовали требованиям НД. А именно, образцы гелей №3.4–3.9 не соответствовали по показателю внешний вид, и представляли собой мутные желеобразные массы. Образцы №3.3, 3.6 и 3.9 не соответствовали показателям однородность и количественное определение ДВ: микроскопически обнаружены видимые частицы ДВ на фоне снижения определяемой концентрации ДВ в образцах гелей. В составах №3.4–3.9, содержащих глицерин, наблюдался рост величины рН до 7,02-7,23.

Изучение высвобождения ФЗ из разработанных составов гелей. Представлены кривые высвобождения ФЗ из разработанных составов (рисунок 9). Спустя 6 ч эксперимента концентрация ФЗ в диализате образца №3.1 составляет

$2,010 \times 10^{-4}$ г/л, в диализате составов гелей ФЗ №3.2 и 3.3 достигает $2,720 \times 10^{-4}$ – $3,141 \times 10^{-4}$ г/л. Состав №3.1, с содержанием ДВ 0,004%, показал более низкий

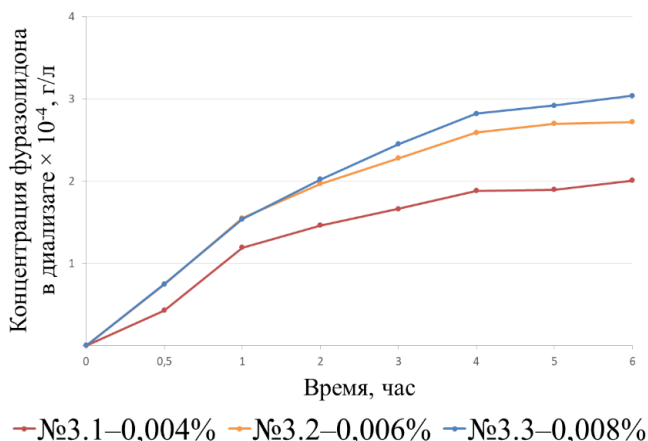


Рисунок 9. Высвобождение ФЗ из разработанных составов гелей

уровень высвобождения ФЗ во время всего эксперимента. Высвобождение из состава №3.3 (0,008%) статистически значимо не отличается от аналогичного показателя для состава №3.2 (0,006%), что является подтверждением невозможности высвобождения нерастворенной части ДВ из основы.

Исследование показателей качества гелей ФЗ. На основании полученных результатов для исследования были отобраны образцы гелей ФЗ №3.1 (0,004%) и №3.2 (0,006%). Показатели качества определяли аналогично составам гелей НФ. Результаты исследования представлены в диссертации в виде аналогичных таблиц.

Изучение стабильности и сроков годности гелей ФЗ. По результатам исследований методом долгосрочных и ускоренных испытаний, образцы гелей ФЗ №3.1 и 3.2 демонстрируют стабильность основных показателей качества в течение сроков проведения эксперимента. Рекомендованный срок годности – 1 год в сухом защищенном от света месте при температуре 15-25°C.

Технологическая схема. Технологические этапы получения гелей с ТД ФЗ полностью соответствуют технологическим этапам получения гелей НФ с концентрацией 0,04% (рисунок 8).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведён анализ производных нитрофурана, используемых в качестве ДВ для разработки мягких гидрофильных ЛФ (гелей). В качестве ДВ выбраны нитрофурал и фуразолидон.
2. Теоретически и экспериментально обоснованы оптимальные по специфической активности и показателям качества составы гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02 и 0,04% и предложена технология их получения.

3. Проведена оценка качества разработанных мягких ЛФ НФ по критериям НД, исследована их стабильность при длительном хранении, установлен срок годности.
4. Теоретически и экспериментально обоснованы оптимальные по специфической активности и показателям качества составы гелей ФЗ с концентрацией ДВ 0,004 и 0,006% и предложена технология их получения.
5. Проведена оценка качества разработанных мягких ЛФ ФЗ по критериям НД, исследована их стабильность при длительном хранении, установлен срок годности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Беляцкая А.В. Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолидона / А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, **И.М. Кашликова** [и др.] // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва: 8.04.2019. – С. 61.
2. Беляцкая А.В. Исследование высвобождения нитрофураля из мягких лекарственных форм / А.В. Беляцкая, **И.М. Кашликова**, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва: 8.04.2019. – С. 116.
3. Беляцкая А.В. Нитрофураны для наружного применения (обзор) / А.В. Беляцкая, **И.М. Кашликова**, А.О. Елагина [и др.] // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2019. – Т. 8. – №2. – С. 38-47.
4. Беляцкая А.В. Разработка состава мягкой лекарственной формы с использованием твёрдой дисперсии фуразолидона / А.В. Беляцкая, **И.М. Кашликова**, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Материалы международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета Витебского ГМУ «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск: 31.10.2019. – С. 126-129.
5. **Кашликова И.М.** Изучение реологических свойств гелей с твердой дисперсией нитрофураля / **И.М. Кашликова**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Материалы XXI международной научно-практической конференции. Academic science – problems and achievements XXI: Proceedings of the Conference. North Charleston, USA: 5-6.11.2019. – С. 109-112.
6. **Кашликова И.М.** Изучение высвобождения действующего вещества из гелей с твердой дисперсией фуразолидона / **И.М. Кашликова**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке». Москва, РУДН: 14.11, 2019. – С. 142-145.
7. Беляцкая А.В. Разработка состава и технологии геля с твердой дисперсией нитрофураля / А.В. Беляцкая, **И.М. Кашликова**, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2019. – Т. 53. – №10. – С. 55-58.
8. Средство для лечения повреждений кожи и способ его получения (варианты): **патент РФ** на изобретение №2714158 / Беляцкая А.В. (RU), **Кашликова И.М.** (RU), Краснюк И.И. (мл.) (RU), Краснюк И.И. (RU), Степанова О.И. (RU), Грих В.В. (RU), Овсянникова Л.В. (RU) – Заявл. 28.03.2019; опублик. 6.03.2020; бюл. №7.
9. **Кашликова И.М.** Антимикробная активность нитрофураля в различных лекарственных формах / **И.М. Кашликова**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2020. – Т. 54. – №1. – С. 31-34.
10. Беляцкая А.В. Разработка состава и технологии мягкой лекарственной формы производного нитрофурана / А.В. Беляцкая, **И.М. Кашликова**, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // **Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2020. – №1. – С. 50-58.