

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент
Бркич Галина Эдуардовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Лечение хронических ран	14
1.2 Применение гелевых форм для лечения длительно незаживающих ран	16
1.3 Фармакологические свойства нифедипина	19
1.4.1 Химический состав облепихового масла	23
1.4.2 Фармакологические свойства облепихового масла	24
1.5 Патентная чистота комбинаций мягких лекарственных форм на основе нифедипина и облепихового масла.....	27
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Объекты исследования	41
2.2 Вспомогательные вещества	45
2.3 Методы исследования	47
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	55
3.1 Планирование эксперимента фармацевтической разработки	55
3.2 Изучение свойств активных фармацевтических субстанций.....	57
3.2.1 Биофармацевтические предикторы нифедипина.....	57
3.2.1.1 Изучение растворимости нифедипина	59
3.2.1.2 Изучение размера частиц	61
3.2.1.3 Изучение температуры плавления	67
3.2.2 Изучение физико-химических свойств облепихового масла	69
3.3 Обоснование выбора вспомогательных веществ для разработки лекарственного средства для наружного применения	71
3.4 Разработка модельных составов.....	72
3.4.1 Изучение зависимости вязкости гелей от температуры	82
3.4.2 Определение критической концентрации мицеллообразования и гидрофильно-липофильного баланса для поверхностно-активных веществ	85

3.5 Изучение реологических характеристик образцов гелей нифедипина и облепихового масла.....	95
3.6 Определение совместимости компонентов лекарственной формы.....	97
3.7 Оценка высвобождения нифедипина и облепихового масла из лекарственной формы в условиях <i>in vitro</i>	104
3.8 Оценка влияния структурообразователей на высвобождение действующих веществ из лекарственной формы.....	117
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3.....	121
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОЛИФИПИН	
4.1 Технология получения лекарственного средства Олифипин.....	123
4.2 Технологическая схема получения лекарственного средства Олифипин.....	127
4.3 Аппаратурная схема получения лекарственного средства Олифипин.....	133
4.4 Выбор упаковки лекарственного средства Олифипин	139
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4.....	143
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОЛИФИПИН	
5.1 Определение контроля качества нифедипина в составе лекарственного средства Олифипин	144
5.1.1 Разработка методики определения подлинности	144
5.1.2 Разработка и валидация методики количественного определения.....	147
5.2 Определение контроля качества облепихового масла в составе лекарственного средства Олифипин.....	163
5.2.1 Разработка методики определения подлинности	163
5.2.2 Разработка и валидация методики количественного определения.....	167
5.3 Определение pH в образцах модельных составов	182
5.4 Изучение стабильности модельных составов	184
5.5 Характеристика готового продукта	230
5.6 Разработка проекта спецификации на лекарственное средство Олифипин ...	231
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5.....	238

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	240
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	241
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	243
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	244
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	246
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	267
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	268
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	271
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	272

ВВЕДЕНИЕ

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 нифедепина 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 нифедепина 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 нифедепина 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 «Тульская 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лечение хронических ран

Хронические раны – это раны, которые не зажили в результате упорядоченного и своевременного процесса восстановления анатомической и функциональной целостности в течение 3 месяцев. Все типы ран могут стать хроническими, поэтому традиционно их классифицируют по этиологии.

Выявление и лечение основной причины хронической раны, такой как венозная недостаточность, артериальная перфузия, диабет или постоянное давление, а также системных факторов, таких как состояние питания, иммуносупрессия и инфекция, которые могут способствовать плохому заживлению раны, являются ключевыми для успешного лечения ран [104]. Наиболее часто встречающейся хронической раной является язва на нижней конечности; как правило, она имеет сосудистый или диабетический характер и составляет до 98 % всех ран на нижних конечностях [120].

Из-за повторяющихся повреждений тканей микроорганизмы и факторы, вырабатываемые тромбоцитами, такие как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) или молекулы фрагментов внеклеточного матрикса, стимулируют постоянный приток иммунных клеток. Таким образом, каскад провоспалительных цитокинов усиливается и сохраняется в течение длительного времени, что приводит к повышению уровня протеаз. В острых ранах протеазы строго регулируются их ингибиторами. В хронических ранах уровень протеаз превышает уровень их соответствующих ингибиторов, что приводит к разрушению внеклеточного матрикса и деградации факторов роста и их рецепторов. Протеолитическое разрушение внеклеточного матрикса не только препятствует переходу раны в пролиферативную фазу, но и привлекает больше воспалительных клеток, тем самым усиливая воспалительный процесс [97].

Огромное разнообразие средств для ухода за ранами, представленных в настоящее время в арсенале специалистов, делает разработку наиболее

подходящей повязки для конкретной раны непростой задачей. Современная концепция «идеальной повязки для ран» предполагает, что она удаляет избыточный экссудат, поддерживает влажную среду, защищает от загрязнений, не травмирует при снятии, облегчает боль, обеспечивает теплоизоляцию и не вызывает аллергических реакций [18, 96, 126].

Сухая марлевая повязка подвержена полному пропитыванию раневой жидкостью и обладают ограниченной способностью обеспечивать эффективный барьер против бактериального заражения [150].

Многие современные марлевые повязки пропитаны веществами, которые оптимизируют условия для заживления. Например, марля, пропитанная вазелином, менее высушивающая и менее липкая, чем сухая марля, но она также хуже впитывает влагу. Марля, пропитанная хлоридом натрия, с другой стороны, хорошо впитывает, создаёт гипертоническую среду, ограничивающую рост бактериальной флоры, и предотвращает образование избыточной грануляционной ткани, но имеет тенденцию прилипать к раневой поверхности и/или высушивать её [59, 96].

Нашли применение в практике лечения раневых поверхностей плёнки – прозрачные, эластичные, клейкие повязки, которые можно использовать в качестве первичных средств непосредственно на ране или в качестве вторичных повязок для фиксации различных неклеяких первичных повязок. Эти тонкие мембраны являются полуокклюзионными, что позволяет осуществлять обмен кислородом и водяным паром между раной и окружающей средой, сохраняя при этом непроницаемость [1, 90].

Гидрогели – это продукты на водной основе, которые используются для поддержания влажной среды, способствующей заживлению ран [55, 88]. Гидрогели способствуют аутолизу и удалению отмерших и некротических тканей, что делает их подходящими средствами для удаления некротических тканей у пациентов, которым противопоказано хирургическое удаление [91].

Ключевым преимуществом гидрогелей является то, что их можно наносить и удалять с минимальным болевым синдромом и без травмирования раневой поверхности. Кроме того, многие пациенты отмечают облегчение боли при

использовании гидрогелевых повязок, вероятно, из-за их охлаждающего эффекта [61, 73, 79, 84, 98, 115, 131, 140].

Кроме того, гидроколлоидные повязки могут защищать от сдвигающих сил на поверхности кожи, которые способствуют развитию пролежней. При использовании гидроколлоидных повязок необходимо соблюдать определённые меры предосторожности. Недостатком лечения с помощью гидроколлоидных повязок является то, что они могут вызывать образование коричневого, часто неприятного на запах экссудата, который можно спутать с инфекцией и который может беспокоить пациента [145].

Пенные повязки являются умеренно абсорбирующими, полуокклюзионными средствами, которые можно использовать для лечения ран с незначительным или умеренным выделением жидкости. Эти повязки обеспечивают теплоизоляцию и защиту от сдвига, а неадгезивный контактный слой позволяет менять повязку без травматизации. Пенные повязки иногда используются из-за их амортизирующего эффекта, хотя они не предназначены для замены надлежащих устройств для снижения давления [76, 141].

Пенные листы выпускаются в различных формах и размерах, с клейкими краями и без них. Впитывающая способность зависит от толщины пены [68]. Некоторые пены имеют пленочную подложку для предотвращения утечки экссудата и создания дополнительного барьера для бактериального заражения. Согласно исследованиям, повязки с пеной сопоставимы с гидроколлоидными повязками с точки зрения заживления язв [139].

1.2 Применение гелевых форм для лечения длительно незаживающих ран

За последние десятилетия разработано множество новых материалов для покрытия ран, направленных на оптимизацию заживления и повышение качества жизни пациентов. Среди них особое внимание привлекают гелевые формы, а конкретно – гидрогели [64].

Гидрогели из-за низкой токсичности и замедленного высвобождения считаются подходящими носителями для местного высвобождения ЛС. 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. То другим важным преимуществом гидрогелей является способность препарата защищать от неблагоприятных условий окружающей среды [78].

Тем не менее, гидрогели имеют ограничения в отношении выбора гелеобразующих веществ, плохая термическая стабильность и устойчивость к окружающей среде, и слабое сродство к гидрофобным соединениям [108].

Преимущества гидрогелей:

1. Высокая биосовместимость;
2. Хорошая проницаемость для кислорода;
3. Низкая адсорбция белка и адгезия к клеткам;
4. Водная среда на поверхности для защиты клеток и терапевтических препаратов (пептидов, белков, олигонуклеотидов);
5. Минимальное раздражение при трении в окружающих тканях при имплантации;
6. Мягкие и тканеподобные физические свойства;
7. Микропористая структура для создания дополнительных транспортных каналов;
8. Легко модифицируется поверхность с помощью специальных биомолекул;
9. Может вводиться *in vivo* в виде раствора, который превращается в гель при температуре тела;
10. Пригодны для промышленного применения [100].

На сегодняшний день существует несколько различных классификаций полимерных гидрогелей. Каждая классификация, в свою очередь, зависит от происхождения, состава, метода сшивания, ионного заряда и др.

По происхождению выделяют природные и синтетические гидрогели. Природными материалами для гидрогелей могут служить следующие вещества:

- коллаген;
- желатин;
- гиалуроновая кислота;
- альгинаты;
- фибрин;
- хитозан;
- агароза.

Данные гидрогели обладают свойствами биodeградации, биосовместимости, биологической активности, нетоксичны, однако, им присущи слабая стабильность и низкая механическая прочность.

Синтетические гидрогели изготавливают из следующих материалов:

- полиэтиленгликоль;
- полиакриловая кислота;
- поливиниловый спирт;
- полиакриламид;
- полигидроксиэтилметакрилат;
- полиуретан [17].

Натуральные гидрогели в основном состоят из белков и компонентов внеклеточного матрикса, что делает их биосовместимыми, биоактивными и потенциально пригодными для различных биомедицинских применений благодаря их способности усиливать многочисленные клеточные процессы. Состав и свойства этих материалов напоминают характеристики, присущие тканевым слоям. Тем не менее они подвержены некоторым ограничениям, в первую очередь из-за проблем, связанных с их использованием, которые возникают из-за различий между разными партиями [109].

Синтетические полимеры продемонстрировали значительную эффективность в биомедицинских приложениях благодаря своим механическим

свойствам, способности легко принимать различные формы и низкой стоимости производства [138]. Эти полимеры стабильны и просты в использовании, но обладают ограниченной биосовместимостью. В отличие от своих природных аналогов, синтетические полимеры обладают преимуществом, заключающимся в том, что их можно легко воспроизводить в промышленных масштабах. Кроме того, их способность к адаптации позволяет использовать их в различных формах, способствующих идеальному развитию тканей.

Возможность точно управлять как гидрофильными, так и гидрофобными участками синтетических полимеров дополнительно позволяет создавать более однородные структуры и повышать способность удерживать воду. Гибридные полимеры, обладающие благоприятными физико-химическими характеристиками, могут быть получены путем их комбинации с биополимерами. Положительные свойства смешанных гидрогелей, изготовленных из синтетических полимеров, дополнительно улучшаются за счет использования биоактивных веществ, получаемых из природных компонентов [15, 62].

1.3 Фармакологические свойства нифедипина

Нифедипин – ЛС, относится к фармакотерапевтической группе селективных блокаторов кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина. В настоящее время применяется в качестве перорального средства для лечения артериальной гипертензии и стенокардии. Действие нифедипина основано на блокаде «медленных» кальциевых каналов, приводящей к замедлению проникновения ионов кальция через мембрану кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов. Данный процесс приводит к расширению сосудов и, тем самым, способствует повышению притока кислорода в миокард [7].

Механизм действия нифедипина

Нифедипин является блокатором множественных Ca^{2+} -каналов. Повышенная концентрация Ca^{2+} в цитозоле приводит к увеличению концентрации как в клетках гладкой мускулатуры сердца, так и в клетках сосудов. В кардиомиоцитах

поступление внеклеточного Ca^{2+} вызывает большее высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных запасов и, таким образом, инициирует судорожное сокращение. В гладкомышечных клетках поступление Ca^{2+} играет доминирующую роль, но высвобождение Ca^{2+} из мест внутриклеточного хранения также способствует сокращению гладких сосудов. Концентрация Ca^{2+} в цитозоле может быть увеличена за счет различных стимуляторов сокращения гладких клеток сосудов [110].

Фармакологическое действие нифедипина

Деполаризация гладкомышечных клеток сосудов зависит в первую очередь от притока Ca^{2+} . За сокращение гладких клеток сосудов могут отвечать, по крайней мере, три различных механизма.

Во-первых, управляемые напряжением Ca^{2+} каналы открываются в ответ на деполаризацию мембраны, и в неклеточный Ca^{2+} перемещается вниз по своему электрохимическому градиенту в клетку. После закрытия Ca^{2+} -каналов требуется определенный промежуток времени, прежде чем каналы снова откроются в ответ на раздражитель.

Во-вторых, вызванные агонистом сокращения, которые происходят без разрушения мембраны, являются результатом стимуляции Gq-фосфолипазы C (инозитола 1,4,5-трифосфатный) путь, приводящий к высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Опустошение внутриклеточных запасов Ca^{2+} может вызвать дальнейший приток внеклеточного Ca^{2+} (запасаемый источник Ca^{2+}), но его значение для гладкой мускулатуры остается неясным.

В-третьих, Ca^{2+} каналы, управляемые рецепторами, обеспечивают поступление внеклеточного Ca^{2+} в ответ на активность рецептора. Увеличение содержания Ca^{2+} в цитозоле приводит к усилению связывания Ca^{2+} с кальмодулином. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин, в свою очередь, активирует киназу легких цепей миозина, что приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина. Такое фосфорилирование способствует взаимодействию между актином и миозином и приводит к устойчивому сокращению гладкомышечных Ca^{2+} -каналов.

Блокаторы блокируют зависящие от напряжения Ca^{2+} -каналы в гладкой мускулатуре сосудов и уменьшают поступление Ca^{2+} . Все антагонисты Ca^{2+} -каналов расслабляют гладкую мускулатуру артерий и тем самым уменьшают артериальное давление и постнагрузку на сердце [110].

История применения нифедипина в кардиологии в составе твердых ЛФ составляет больше 30 лет. Однако, особый интерес представляет включение нифедипина в рецептуру мягких ЛФ, в частности, ЛС для наружного применения.

Ebadi A. и соавт. выявили, что местное использование нифедипина улучшает протекание фаз воспаления и созревания в процессе заживления ран [81].

Крем на основе нифедипина в концентрациях 1, 10 и 20 % был испытан на кожных ранах свиней в исследовании Brasileiro A. C. L. и соавт. Оценивалось влияние местной ЛФ нифедипина на уровень полиморфноядерных клеток и вероятность пролиферации сосудов. Оценка уровня полиморфноядерных клеток продемонстрировала их повышение наряду с увеличением сосудистой пролиферации примерно в 5 раз. Данные показатели свидетельствовали об участии нифедипина в процессе ранозаживления [85].

Еще одно исследование на животных было проведено Wassan J. Al-Dabbagh и соавт. В качестве объекта были выбраны мази нифедипина, с содержанием активного компонента 1 и 2 % соответственно. В исследовании использовали 50 кроликов-самцов, на которых определяли эффективность применения нифедипина в процессе заживления ран посредством измерения уровня трансформирующего фактора роста бета ($\text{TGF-}\beta$). Установлено, что содержание в крови $\text{TGF-}\beta$ было значительно выше у кроликов, раны которых обрабатывали 1 % мазью нифедипина, в то время как эффект от применения 2 % мази был менее значительным [52].

Zolfagharneshad H. и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, целью которого была оценка влияния 3 % мази нифедипина на процесс заживления язв. В исследовании приняли участие 200 пациентов с пролежнями первой или второй стадии, которые применяли мазь

нифедипина или плацебо в течение 14 дней. Оценивались показатели стадии и размеры язв.

Результаты исследования продемонстрировали, что среднее уменьшение площади поверхности пролежней было выше у группы пациентов, применявший мазь нифедипина, по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Установлено, что 3 % мазь нифедипина значительно улучшала процесс заживления пролежней первой или второй стадии [143].

Один из предполагаемых механизмов ранозаживления связан с влиянием нифедипина на кровоснабжение поврежденного участка кожи. Блокирование кальциевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов приводит к их расширению и увеличению кровотока в тканях, что способствует более эффективному поступлению кислорода и питательных веществ к месту повреждения. Это создает более благоприятные условия для роста и размножения клеток, необходимых для заживления раны.

Кроме того, некоторые исследования показали, что нифедипин может влиять на воспалительные процессы в ране. Он может снижать уровень цитокинов и других медиаторов, что способствует уменьшению воспаления и более быстрому процессу заживления. Также считается, что нифедипин может оказывать воздействие на процессы ремоделирования ткани и стимулировать синтез коллагена.

Установлено, что нифедипин обладает антиоксидантными свойствами и способен стимулировать накопление коллагена и пролиферацию фибробластов за счет увеличения выработки оксида азота, который играет важную роль в ангиогенезе. Повышение выработки оксида азота вызывает расширение сосудов и способствует возникновению антитромботического, антипролиферативного и антиатеросклеротического эффектов [101, 105, 129].

Таким образом, нифедипин является потенциальным кандидатом для создания на его основе ЛС для местного применения, обладающего ранозаживляющими свойствами.

1.4.1 Химический состав облепихового масла

Масло плодов облепихи характеризуется уникальным содержанием жирных кислот по сравнению с другими растительными маслами. В частности, следует отметить, что это масло содержит пальмитолеиновую кислоту (омега-7), которая является компонентом липидов кожи и стимулирует регенеративные процессы в эпидермисе и заживление ран.

Благодаря этому масло облепихи активирует физиологические функции кожи и уменьшает количество рубцов. При оральном применении он поддерживает лечение язв желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника, при местном применении он успокаивает и уменьшает ожоги кожи (вызванные воздействием солнца или лучевой терапией), раздраженную кожу, пролежни и трофические изменения кожи [81, 83, 149].

Масло облепихи содержит пальмитиновую и стеариновую кислоты. Эти кислоты образуют защитную окклюзию на коже, которая усиливает эффект защитного барьера. Они обеспечивают соответствующий тургор и упругость кожи, а также обладают разглаживающими и смягчающими свойствами [56, 70, 72, 75, 89, 124, 147, 151, 152, 154].

Кроме того, масло облепихи содержит много активных веществ, благодаря которым это масло обладает множеством различных свойств. В частности, в масле присутствуют витамины А, С, Е, F, P и В-комплекс [89, 147]. Витамин А, обнаруженный в форме каротиноидов, обеспечивает регенерирующие и против морщин свойства масла [58, 124, 133]. Витамин С обладает антиоксидантным эффектом [53, 95, 113].

Это также выравнивает тон кожи. Витамин Е, входящий в состав облепихового масла, способствует укреплению стенок капилляров и кровеносных сосудов [89, 127, 136, 147, 151, 155].

1.4.2 Фармакологические свойства облепихового масла

Различные лечебные свойства облепихового масла в отношении сердечно-сосудистых заболеваний объясняются его высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот. Basu и соавт. обнаружили, что масло семян облепихи обладает значительными антиатерогенными свойствами при введении нормальным кроликам-альбиносам и кроликам с гиперхолестеринемией, которых в течение двух месяцев кормили на диете с высоким содержанием холестерина; это было основано на сравнении концентраций триглицеридов в крови, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности до и после введения 1 мл растительного масла. Они предполагают, что кардиопротекторное действие масла может быть обусловлено наличием в нем ненасыщенных жирных кислот, фитостеролов и витаминов А и Е; при совместном применении они могут оказывать синергическое действие на сердечно-сосудистую систему [94, 106, 107, 116, 134].

Добавление масла из ягод также нормализует концентрацию липидов в плазме крови у пациентов с гиперлипидемией. Johansson и соавт. обнаружили, что масло из мякоти и семян обладает антиагрегантной активностью у пациентов с нормолипидемией после перорального приема десяти капсул по 500 мг в день в течение четырех недель, что позволяет предположить, что масла могут играть полезную роль в качестве антитромбоцитарных факторов в сердечно-сосудистой системе. Guo и др. сообщают, что прием экстрактов ягод облепихи значительно снижал уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности и значительно повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с сердечно-сосудистым риском, но у здоровых людей такого эффекта не наблюдалось. Авторы связывают эти кардиопротекторные эффекты с химическим составом облепихи, особенно с β -ситостерином и флавоноидами [71, 119, 123].

Suchal и соавт. сообщают, что введение масла из мякоти облепихи выполняет защитную функцию от ишемии-реперфузионного повреждения миокарда у крыс

посредством активации сигнального пути протеинкиназы В – эндотелиальной синтазы оксида азота. Крысам линии Вистар перорально вводили облепиховое масло в дозах 5, 10 и 20 мл/кг/сут в течение 30 дней. На 31-й день была вызвана ишемия. Предварительная обработка маслом облепихи в дозе 20 мг/кг стабилизировала сердечную функцию и уровень антиоксидантной защиты миокарда и ингибировала перекисное окисление липидов в большей степени, чем в контрольной группе с ишемией-реперфузией. Кроме того, масло улучшало гемодинамику и сократительную функцию, снижало уровень фактора некроза опухоли и подавляло активность ферментов, действующих как маркеры повреждения миоцитов, то есть лактатдегидрогеназы [125].

Сердечно-сосудистые заболевания часто связаны с ожирением, на которое может влиять потребление фруктов и овощей, а также продуктов из них: чая, масел, сиропов и экстрактов. Lehtonen и соавт. предполагают, что прием облепихового масла в течение 33-35 дней может оказать положительное влияние на возникновение метаболических заболеваний у женщин с избыточным весом и ожирением [65, 80].

Было также обнаружено, что масло семян облепихи выполняет защитную функцию от ишемического инфаркта головного мозга и вызванной гипоксией трансвакулярной утечки жидкости у крыс [86, 99].

Hsu и соавт. исследовали защитные эффекты масла семян облепихи при повреждении печени у мышей, вызванном четыреххлористым углеродом. Было обнаружено, что пероральный прием масла семян облепихи в дозах 0,26, 1,3 и 2,6 мг/кг в течение восьми недель снижал степень перекисного окисления липидов в печени и снижал ранее повышенные уровни холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы, алкалоаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови. Также было обнаружено увеличение активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Кроме того, было обнаружено, что масло семян обладает активностью, сравнимой с активностью силимарина, стандартного ЛС, используемого для профилактики и

лечения заболеваний печени, при применении во всех протестированных дозах [116].

Kumar и соавт. описывают, что масло из облепихи играет важную роль в терапии рака, особенно в лечении, основанном на режимах химиотерапии и лучевой терапии. Они описывают, что прием облепихового масла связан с повышением аппетита, восстановлением функций почек и печени и поддержанием хорошего самочувствия пациентов. Масло семян облепихи содержит большое количество витаминов, особенно А и Е, а также бета-каротин, и оно вполне может оказывать защитное действие против рака шейки матки [56, 112].

Масло семян облепихи обладает сильными антиоксидантными свойствами, защищая от окислительного стресса, связанного с липидами, подвергшимися термическому окислению. Кроме того, оно уменьшает гепатотоксические эффекты и дегенерацию печени у кроликов. Масло также может оказывать защитное антиоксидантное действие при травмах, вызванных вдыханием диоксида серы у мышей, и может уменьшать окислительные повреждения, то есть перекисное окисление липидов и карбонилирование белков, толстой кишки крыс [69, 117, 153].

Недавнее исследование, проведенное Diandong и соавт. показало, что масло, полученное из мякоти, семян и кожуры плодов облепихи, защищает от вызванного хроническим стрессом подавления естественных клеток-киллеров у крыс при применении в дозе 10 мл/кг в течение 21 дня. Известно, что облепиховое масло обладает противовоспалительными свойствами, улучшает иммунный ответ цыплят-бройлеров и способствует регенерации тканей [111, 122].

Известно, что масло семян облепихи уменьшает вызванные дексаметазоном изъязвления и эрозии желудка у собак при приеме внутрь по 5 мл два раза в день. Некоторые данные также свидетельствуют о том, что масло также может обладать антидепрессивными свойствами [67, 87].

Yang и соавт. сообщают, что, в то время как масло из семян оказывает благоприятное воздействие на атопический дерматоз, масло из мякоти не оказывает никакого эффекта. Авторы объясняют это различие в активности различиями в составе жирных кислот. Однако оба масла поглощают ультрафиолет

и способствуют здоровью кожи: российские космонавты использовали облепиховое масло в креме для кожи в качестве средства защиты от солнечной радиации. Эти масла также используются в качестве сырья для косметической промышленности [60, 70, 72, 137].

Масло облепихи очень богато жирными кислотами и может играть важную роль в нескольких видах деятельности, связанных со здоровьем человека. Пальмитолеиновая кислота имеет очевидное клиническое применение на кожные и слизистые заболевания, такие как вагинальная воспалительная атрофия, гиперпигментация кожи или раны, инфекции. Кроме того, демонстрируются другие различные положительные эффекты при гиперхолестеринемии, диабете и дисфункции печени. Олеиновая кислота имеет обоснованное показание в защите от сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя известно, что α -линоленовая кислота снижает сердечно-сосудистый риск, он также полезен при сухости глаз и здоровье костей. Омега-6 жирные кислоты могут иметь клиническое применение при кожных заболеваниях. Линолевая кислота полезна при псориазе и гамма-линолевая кислота при акне кожи, атопическом дерматите и сухости глаз. Можно сделать вывод, что масло облепихи является перспективным продуктом благодаря разнообразию жирных кислот и уникальному составу группы жирных кислот омега-7 [130].

1.5 Патентная чистота комбинаций мягких лекарственных форм на основе нифедипина и облепихового масла

Известна мазь для лечения при укушенных ранах включает лидокаина гидрохлорид, масло облепихи, ланолин безводный, вазелин очищенный медицинский, метронидазол, клиндамицин, рифампицин и тромболизин. Мазь обеспечивает ускоренное прохождение ДВ через межтканевые пространства в глубь тканей и быстро подавляет в укушенной ране разнообразную микрофлору [26, 27].

Ограничением данного средства является использование в качестве основы ЛФ гидрофобных компонентов, таких как ланолин безводный и вазелин очищенный медицинский [26]. Известно, что степень высвобождения веществ из гидрофильной основы значительно выше по сравнению с основами, обладающими гидрофобными свойствами.

Известна лекарственная композиция для лечения анальных трещин, включающая основу, препарат, снижающий спазмы гладкой мышечной мускулатуры, лидокаин, отличающаяся тем, что композиция в качестве основы содержит тизоль гель, а в качестве препарата, снижающего спазмы гладкой мышечной мускулатуры, нифедипин или нитроглицерин [28, 32].

В состав основы данного ЛС, представленного гелем, входит тизоль. Одним из ограничений тизоля является необходимость пациентов в увлажнении кожи перед применением для ускорения впитывания и высвобождения ДВ в область пораженного участка кожи. Помимо этого, тизоль способен проявлять побочные эффекты, вызывающие у пациента дискомфорт. Среди них выделяют стянутость кожи, чувство жжения и покалывания.

Известен многослойный материал пролонгированного лечебного действия выполнен из текстильного материала с гидрофильными свойствами, на который нанесены по меньшей мере два слоя биосовместимого биodeградируемого полимера с иммобилизованными ЛС [22, 23].

Данный многослойный материал с пролонгацией терапевтического эффекта может включаться в себя добавление местноанестезирующим, репаративных, гемостатических, антимикробных средств. В качестве репаративного средства может использоваться облепиховое масло. Однако, среди ограничений данного материала следует выделить иммобилизацию ЛС на полимере-носителе, недостатками которой являются сложность технологического процесса, высокую стоимость производства, ограниченную емкость полимера-носителя и возможное возникновение нежелательных изменений свойств ДВ.

Известен способ обработки укушенных ран, включающий размещение отграничивающего элемента над раной с образованием герметизированной

полости и струйное отмывание раны водой с моющим средством. После промывания ран, их покрывают лечебно-профилактическим наружным средством и салфеткой. Используют эмульсию, содержащую: лидокаина гидрохлорид 0,25 – 0,5 %, тромболизин 25 – 29 %, метронидазол 0,2 – 0,24 %, клиндамицин 0,25 – 0,29 %, рифампицин 0,35 – 0,4 %, масло оливковое 5,0 – 9,0 %, масло облепиховое 1,0 – 1,4 %, крахмал 4,5 – 5,0 % и воду серебряную 50,57 – 63,45 % с концентрацией в ней ионов серебра 30 – 36 мг/л. Использование изобретения позволяет ускорить срок лечения укушенных ран и предупредить возникновение инфекционных осложнений [30, 35].

Среди ограничений использования данной салфетки, обработанной эмульсией, можно выделить ее ограниченность применения, поскольку данное изделие может быть эффективно для ран, полученных в результате укуса, но не подходит для других типов ран. Также, в состав данной эмульсии входит серебряная вода, что значительно затрудняет стабилизацию и контроль качества изделия.

Известен способ изготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, и полученному гелю, который обеспечивает предотвращение и/или лечение анальных трещин, геморроя, снижению болевых ощущений после геморроидэктомии. Осуществление изобретения позволяет получить гель с высокой устойчивостью гелеобразных свойств, прозрачности, сохранения стабильности свойств на срок до 2-х лет, применение которого позволяет обеспечить снижение клинических симптомов геморроя вплоть до полного их исключения [31, 32].

Среди ограничений данного геля следует выделить использование в качестве гелеобразователя полоксамера 407 и 188. Известно, полоксамеры обладают низкой мукоадгезивной способностью, невысокой адсорбционной активностью и высокими окклюзионными свойствами. Кроме того, использование полоксамера 188 приводит к снижению стабильности мягких ЛФ, поскольку происходит снижение температуры гелеобразования в результате долгосрочного хранения.

Известен способ приготовления фармацевтической гелевой композиции, предназначенной для лечения геморроя и анальных трещин, содержащей: метилурацил, нифедипин, лидокаин в определенном соотношении, в котором для изготовления готовой фармацевтической гелевой композиции необходимо приготовить: гель, содержащий метилурацил и лидокаин, путем смешения метилурацила, лидокаина, карбопола, этилендиаминтетрауксусной кислоты, нипагина и триэтаноламина с добавлением воды; раствор нифедипина путем смешения нифедипина с 96 % этанолом и полиэтиленгликолем-400 при тщательном перемешивании; затем, при тщательном перемешивании, раствор нифедипина добавляют к гелю, содержащему метилурацил и лидокаин, с образованием фармацевтической гелевой композиции (варианты). Вышеописанный способ позволяет упростить приготовление композиции для лечения геморроя и анальных трещин, обладающей более сильным обезболивающим эффектом, при минимальном снижении терапевтического эффекта [34].

Ограничением данной гелевой композиции может служить использование в качестве растворителя нифедипина 96 % этилового спирта, который может способствовать возникновению раздражающего эффекта на коже, возникновению шелушений и покраснений.

Известен способ лечения ран, отличающийся тем, что на рану наносят ЛС, для приготовления которого в склянку темного стекла помещают (в вес. %): масло облепиховое – 43,1, 5 % водный раствор анальгина – 43,1, измельченные до аморфного состояния сухие цветки ромашки аптечной – 6,5, сухие листья подорожника большого – 6,5, формалин – 0,8 и оставляют при комнатной температуре на 10 – 15 дней [24, 25]. Среди ограничений данного способа лечения можно выделить трудоемкий и долгий процесс изготовления ЛС, поскольку полученную композицию необходимо настаивать в течение 10 – 15 дней. Также, в состав данного ЛС включен формалин, данный компонент может вызывать проявление аллергической реакции на коже, способствовать ее раздражению, обладает токсическим действием и является канцерогеном.

Известна мазь для лечения ожогов и инфицированных ран, включающая масло облепихи, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит настойку календулы, настойку лимонника, пихтовое масло, ментол, воск, оливковое масло [21]. Ментол и пихтовое масло могут вызывать ощущение холода и покалывания, что может быть неприятно для некоторых пациентов, особенно при нанесении на открытые раны или ожоги. Кроме того, ментол может усиливать чувствительность кожи к солнечному свету, поэтому использование мази на открытых участках тела требует осторожности [26, 27].

Известен способ получения геля нифедипина, включающий смешивание гелеобразователя с водой, очищенной при соотношении (вес. ч.) 1 : 30 – 60, до образования однородной массы, добавление триэтаноламина до pH 5,5 – 6,5, одновременно приготовление раствора нифедипина в полиэтиленгликоле с молекулярной массой 200 – 300 при соотношении (вес.ч.) 1,00 : 150,0 – 350,0 при температуре 25 ± 5 °C, затем смешивание вышеуказанных растворов. Предложенный способ получения геля нифедипина включает две стадии, он является быстрым и экономичным. Способ обеспечивает высокую биологическую доступность малорастворимого в воде нифедипина, что позволяет снижать дозировку ДВ и уменьшать риск развития нежелательных эффектов [33].

Ограничениями данного способа получения геля являются использование монокомпонентного состава активной фармацевтической субстанции (АФС). Известно, что растительные экстракты обладают полифункциональными свойствами и способны усиливать действие веществ синтетического происхождения. Полученный гель обладает узким диапазоном терапевтического применения, поскольку его предназначением служит исключительно применение для лечения воспаления геморроидальных узлов и фиссуры анального отверстия. Также, в данном патенте не представлены результаты исследований реологических параметров ЛФ, которые оказывают влияние на высвобождение АФС.

Результаты проведенного патентного поиска комбинаций мягких ЛФ на основе нифедипина и облепихового масла представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Результаты проведенного патентного поиска комбинаций мягких ЛФ на основе нифедипина и облепихового масла

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 9/06 A61K 36/725 A61K 31/41 A61K 31/395 A61K 31/167 A61P 17/02	Мазь для лечения при укушенных ранах	RU 2473329C2	Мазь для лечения при укушенных ранах включает лидокаина гидрохлорид, масло облепихи, ланолин безводный, вазелин очищенный медицинский, метронидазол, клиндамицин, рифампицин и тромболизин. Мазь обеспечивает ускоренное прохождение ДВ через межтканевые пространства в глубь тканей и быстро подавляет в укушенной ране разнообразную микрофлору [26, 27].	Ограничением данного средства является использование в качестве основы ЛФ гидрофобных компонентов, таких как ланолин безводный и вазелин очищенный медицинский. Известно, что степень высвобождения веществ из гидрофильной основы значительно выше по сравнению с основами, обладающими гидрофобными свойствами.
A61K 31/21 A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 47/02 A61P 1/00	Лекарственная композиция на основе тизоля для лечения анальных трещин	RU 2483721C1	Лекарственная композиция для лечения анальных трещин, включающая основу, препарат, снижающий спазмы гладкой мышечной мускулатуры, лидокаин, отличающаяся тем, что композиция в качестве основы содержит тизоль гель, а в качестве препарата, снижающего спазмы гладкой мышечной мускулатуры, нифедипин или нитроглицерин [28].	В состав основы данного ЛС, представленного гелем, входит тизоль. Одним из недостатков тизоля является необходимость пациентов в увлажнении кожи перед применением для ускорения впитывания и высвобождения ДВ в область пораженного участка кожи. Помимо этого, тизоль способен проявлять

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 31/21 A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 47/02 A61P 1/00	Лекарственная композиция на основе тизоля для лечения анальных трещин	RU 2483721C1		побочные эффекты, вызывающие у пациента дискомфорт. Среди них выделяют стянутость кожи, чувство жжения и покалывания.
A61L 15/16 A61F 13/15	Многослойный материал пролонгированного лечебного действия для обработки ран, ожогов, язв, пролежней и оказания первой медицинской помощи	RU 2247580 C2	Многослойный материал пролонгированного лечебного действия выполнен из текстильного материала с гидрофильными свойствами, на который нанесены по меньшей мере два слоя биосовместимого биodeградируемого полимера с иммобилизованными ЛС. Слой, расположенный на текстильном материале, содержит антимикробное средство, а наружный слой, обращенный к ране, содержит анестезирующее и антимикробное средство. Кроме того, слой, расположенный на текстильном материале, может дополнительно содержать анестезирующее средство, и/или антиоксидантное средство, и/или	Данный многослойный материал с пролонгацией терапевтического эффекта может включаться в себя добавление местноанестезирующим, репаративных, гемостатических, антимикробных средств. В качестве репаративного средства может использоваться облепиховое масло. Однако, среди ограничений данного материала следует выделить иммобилизацию лекарственного средства на полимере-носителе, недостатками которой являются сложность технологического процесса, высокую стоимость производства, ограниченную емкость полимера-носителя и возможное возникновение

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61L 15/16 A61F 13/15		RU 2247580 C2	средство, стимулирующее эпителизацию здоровых тканей, а наружный слой может дополнительно содержать гемостатическое средство [22, 23].	нежелательных изменений свойств ДВ.
A61K 33/38 A61K 31/4025 A61K 31/41 A61K 31/395	Способ обработки укушенных ран	RU 2597767 C2	Способ включает размещение отграничивающего элемента над раной с образованием герметизированной полости и струйное отмывание раны водой с моющим средством. Затем вливают в рану дезинфицирующую жидкость через трубку притока и одновременно выводят промывную жидкость через трубку оттока наружу. Использование изобретения позволяет ускорить срок лечения укушенных ран и предупредить возникновение инфекционных осложнений [30].	Среди ограничений использования данной салфетки, обработанной эмульсией, можно выделить ее ограниченность применения, поскольку данное изделие может быть эффективно для ран, полученных в результате укуса, но не подходит для других типов ран. Также, в состав данной эмульсии входит серебряная вода, что значительно затрудняет стабилизацию и контроль качества изделия.

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 9/00 A61P 23/02 A61K 47/38 A61K 47/08	Гель, включающий нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), применение геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), способ приготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, с использованием нанотехнологии	RU 2641570 C2	Изобретения относятся к фармацевтике, в частности к способу изготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, и полученному гелю, который обеспечивает предотвращение и/или лечение анальных трещин, геморроя, снижению болевых ощущений после геморроидэктомии. Осуществление изобретения позволяет получить гель с высокой устойчивостью гелеобразных свойств, прозрачности, сохранения стабильности свойств на срок до 2-х лет, применение которого позволяет обеспечить снижение клинических симптомов геморроя вплоть до полного их исключения, заживление анальной трещины и купирование болевого синдрома после геморроидэктомии [31, 32].	Среди ограничений данного геля следует выделить использование в качестве гелеобразователя полоксамера 407 и 188. Известно, полоксамеры обладают низкой мукоадгезивной способностью, невысокой адсорбционной активностью и высокими окклюзионными свойствами. Кроме того, использование полоксамера 188 приводит к снижению стабильности мягких ЛФ, поскольку происходит снижение температуры гелеобразования в результате долгосрочного хранения.

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 47/38 A61K 47/69	Способ получения геля нифедипина	RU 2684326 C1	Способ включает смешивание гелеобразователя с водой, очищенной до образования однородной массы, добавление триэтаноламина до pH 5,5 – 6,5, одновременно приготовление раствора нифедипина в полиэтиленгликоле с молекулярной массой 200 – 300 при температуре 25 ± 5 °C, затем смешивание вышеуказанных растворов. Предложенный способ получения геля нифедипина включает две стадии, он является быстрым, экономичным, не предполагает использование сложного, дорогостоящего оборудования, обладает низкой трудоемкостью. Способ обеспечивает высокую биологическую доступность малорастворимого в воде нифедипина, что позволяет снижать дозировку ДВ и уменьшать риск развития нежелательных эффектов [33].	Ограничениями данного способа получения геля являются использование монокомпонентного состава АФС. Полученный гель обладает узким диапазоном терапевтического применения, поскольку его предназначением служит исключительно применение для лечения воспаления геморроидальных узлов и фиссуры анального отверстия. Также, в данном патенте не представлены результаты исследований реологических параметров ЛФ, которые оказывают влияние на высвобождение АФС.

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 31/517 A61K 9/06(2006.01) A61P 1/00 A61P 23/02	Способ приготовления фармацевтической гелевой композиции для лечения проктологических заболеваний (варианты)	RU 2730483 C1	Способ приготовления фармацевтической гелевой композиции, предназначенной для лечения геморроя и анальных трещин, содержащей: метилурацил, нифедипин, лидокаин в определенном соотношении, в котором для изготовления готовой фармацевтической гелевой композиции необходимо приготовить: гель, содержащий метилурацил и лидокаин, путем смешения метилурацила, лидокаина, карбопола, этилендиаминтетрауксусной кислоты, нипагина и триэтаноламина с добавлением воды; раствор нифедипина путем смешения нифедипина с 96 % этанолом и полиэтиленгликолем-400 при тщательном перемешивании; затем, при тщательном перемешивании, раствор нифедипина добавляют к гелю, содержащему метилурацил и лидокаин, с образованием	Ограничением данной гелевой композиции может служить использование в качестве растворителя нифедипина 96 % этилового спирта, который может способствовать возникновению раздражающего эффекта на коже, возникновению шелушений и покраснений.

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 31/4422 A61K 31/167 A61K 31/517 A61K 9/06(2006.01) A61P 1/00 A61P 23/02	Способ приготовления фармацевтической гелевой композиции для лечения проктологических заболеваний (варианты)	RU 2730483 C1	фармацевтической гелевой композиции (варианты). Вышеописанный способ позволяет упростить приготовление композиции для лечения геморроя и анальных трещин, обладающей более сильным обезболивающим эффектом, при минимальном снижении терапевтического эффекта [34].	
A61K 31/115 A61K 31/4152 A61K 36/28(2006.01) A61K 36/68 A61K 36/72 A61P 31/00	Способ лечения ран	RU 2311175 C1	Способ лечения ран, включающий использование ЛС, содержащих природные лекарственные вещества, отличающийся тем, что на рану наносят ЛС, для приготовления которого в склянку темного стекла помещают: масло облепиховое, водный раствор анальгина, измельченные до аморфного состояния сухие цветки ромашки аптечной, сухие листья подорожника большого, формалин и оставляют при комнатной температуре на 10 – 15 дней [24, 25].	Среди ограничений данного способа лечения можно выделить трудоемкий и долгий процесс изготовления ЛС, поскольку полученную композицию необходимо настаивать в течение 10 – 15 дней. Также, в состав данного ЛС включен формалин, данный компонент может вызывать проявление аллергический реакций на коже, способствовать ее раздражению, обладает токсическим действием и является канцерогеном.

Продолжение таблицы 1.1

МПК	Название патента	Номер патента	Резюме	Отличия
A61K 36/79 A61K 9/06 A61K 36/15 A61K 36/28 A61K 36/72 A61P 17/02	Мазь Фролова В.В. для лечения ожогов и инфицированных ран	RU 2129423 C1	Мазь для лечения ожогов и инфицированных ран, включающая масло облепихи, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит настойку календулы, настойку лимонника, пихтовое масло, ментол, воск, оливковое масло [21].	Ограничением использования данной мази при лечении ожогов и инфицированных ран является включение в ее состав ментола и пихтового масла. Ментол и пихтовое масло могут вызывать ощущение холода и покалывания, что может быть неприятно для некоторых пациентов, особенно при нанесении на открытые раны или ожоги. Кроме того, ментол может усиливать чувствительность кожи к солнечному свету, поэтому использование мази на открытых участках тела требует осторожности.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

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

2. Разрабатываемое 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.

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

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

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

В экспериментальных исследованиях были использованы 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) (Таблица 2.1); АФС облепихового масла, НД фирмы «АО «Алтайвитамины» (Россия). Спецификация на нифедипин представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.1 – Характеристика АФС нифедипина

Параметр	Значение
Содержание	от 98,00 % до 102,00 % (в пересчете на сухое вещество)
Эмпирическая формула	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆
Молекулярная масса	346,33
Структурная формула	

Таблица 2.2 – Спецификация на АФС нифедипина НД фирмы Dijia Pharmaceutical Group Co., Ltd. (Китай)

Наименование показателя качества	Значение
Описание	Желтый кристаллический порошок, без запаха, неустойчивый к свету
Растворимость	Легко растворим в ацетоне и хлороформе, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде
Подлинность	УФ поглощение образца должно показывать максимальное значение при длине волны 237 нм и более широкое поглощение в диапазоне от 320 до 355 нм
1. Оптическая спектроскопия	
2. ИК	Спектр ИК поглощения образца должен соответствовать контрольному спектру
Температура плавления	От 171 до 175 °С
Потеря в массе при высушивании	Не более 0,5 %
Остаток после прокаливании	Не более 0,1 %
Тяжелые металлы	Не более 10 ppm
Родственные примеси	Содержание примесей А, В и любой неидентифицированной примеси – не более 0,1 %, сумма примесей не должна превышать 0,3 %
Количественное определение	99,83 %
Хранение	В плотно укупоренной упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. 2 года

Облепиховое масло

Жирное масло, получаемое из высушенного жома плодов дикорастущего или культивируемого кустарника или небольшого дерева облепихи крушиновидной – *Hipporhae rhamnoides* L., семейства лоховых – *Eleagnaceae* экстракцией подсолнечным маслом при соотношении сырья к конечному продукту 2:1 или разбавлением облепихового масла концентрата подсолнечным маслом, или экстракцией метиленхлоридом при соотношении сырья к конечному продукту (4-8):1, применяемое в качестве ЛП и для производства лекарственного средства (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Спецификация на облепиховое масло НД фирмы «АО «Алтайвитамины» (Россия)

Наименование показателя качества	Значение
Описание	Маслянистая жидкость оранжево-красного цвета с характерным запахом
Растворимость	Практически нерастворимо в воде, легко растворимо в ацетоне
Подлинность	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
Плотность	От 0,912 до 0,922 г/см ³
Показатель преломления	От 1,468 до 1,476
Кислотное число	Не более 7,5
Число омыления	От 120,0 до 200,0
Йодное число	Не менее 30,0
Перекисное число	Не более 10,0
Летучие вещества	Не более 0,15 %
Микробиологическая чистота	Категория 2
Тяжелые металлы	Не более 0,001 %
Количественное определение	213,10 мг в пересчете на бета-каротин
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 15 °С. 2 года

2.2 Вспомогательные вещества

Для определения критерий качества и требований к ВВ для разработки ЛФ использовали справочник ВВ, используемых при производстве ЛС ЕАЭС [20, 49].

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (Sigma-Aldrich, Германия) (ФС.2.1.0085) – Белый, желтовато-белый или серовато-белый волокнистый или гранулированный порошок, растворимый в холодной воде с образованием коллоидного раствора. Гипромеллоза используется в гидрофильных гелевых ЛФ в качестве компонента основы.

Глицерол (глицерин) (ООО «Химбаза», ЧДА, Россия) (ФС.2.2.0006.15) – прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха, смешивается с водой и спиртом 96 %. Применяется в мягких ЛФ в качестве пластификатора.

Диметилсульфоксид (ДМСО) (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия) (ФС.2.1.0411) – бесцветная прозрачная жидкость, смешивается с водой и спиртом 96 %. Добавляют в состав мягких ЛФ для усиления проникновения лекарственных веществ (ЛВ) через кожу и ткани.

Полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400) (ООО ТД «ХИММЕД», Россия) – прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость, смесь этиленгликолевых полимеров со средней молекулярной массой около 400 г/моль. Обладает высокой гидрофильностью. Применяется в качестве компонента основы мягких ЛФ.

Полиэтиленгликоль 1500 (ПЭГ-1500) (ООО «НОРКЕМ», Россия) – высокомолекулярный полиэтиленгликоль, полиэфир этиленгликоля с молекулярной массой около 1500 г/моль. Представляет собой вязкую жидкость или мягкий воск. Обладает высокой гидрофильностью. Применяется в качестве компонента основы мягких ЛФ.

Полоксамер 184 (BASF, Германия) – представитель класса полимеров, известных как полоксамеры или полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры. Эти вещества широко используются в фармацевтической промышленности в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) и

эмульгатора. Благодаря своему химическому строению, полоксамеры обладают способностью стабилизировать водно-масляные смеси, образуя стабильные эмульсии. Полоксамер 184 считается биоразлагаемым и не токсичным, что делает его пригодным для использования в ЛП.

Соевый лецитин (ООО «Экофармсистем», Россия) – амфотерное ПАВ, представляющий собой смесь фосфатидилхолина, инозитол-фосфатидных эфиров, гликолипидов и жирных кислот. Обладает свойствами эмульгатора и стабилизатора.

Натрия лаурилсульфат (ООО ТД «ХИММЕД», Россия) (ФС.2.7.0007) – анионное ПАВ, натриевая соль лаурилсерной кислоты, представляет собой амфифильное вещество. Белый или светло жёлтый порошок или кристаллы, легкорастворимые в воде и мало растворимые в этаноле 96 %. Зарегистрирован в качестве пищевой добавки (Е 487).

Полисорбат 20 – Твин 20 (UnitopChemicalsPVT. LTD, Индия) – неионогенное ПАВ, представляющее собой смесь неполных эфиров жирных кислот, в основном лауриновой (додекановой) кислоты, с сорбитолом и его ангидридами, этоксилированных в примерном соотношении 20 моль этиленоксида на каждый моль сорбитола и ангидридов сорбитола. Применяется в фармацевтической промышленности в качестве солюбилизатора и стабилизатора. Также используется как эмульгатор [8].

Полисорбат 80 – Твин 80 (Sigma-Aldrich, Германия) – неионогенное ПАВ, представляющее собой смесь неполных эфиров жирных кислот, в основном олеиновой ((9Z)-октадец-9-еновой) кислоты, с сорбитолом и его ангидридами, этоксилированных в примерном соотношении 20 моль этиленоксида на каждый моль сорбитола и ангидридов сорбитола. Используется в фармацевтической промышленности в качестве эмульгатора, солюбилизатора, стабилизатора и смачивающего агента [8].

Вода очищенная (ФС.2.2.0020). Получали на аквадистилляторе GFL-2002 (GFL, Германия), для хроматографических растворов на установке Milli-Q Water Purification Sistem (Millipore, USA).

2.3 Методы исследования

Условия проведения методик контроля качества исследования были гармонизированы в соответствии с требованиями ФЕАЭС [49] и ГФ РФ [5, 6].

Растворимость изучали в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.1.0005. Испытания проводили при температуре $25 \pm 0,5$ °С.

Определение размера частиц проводили в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.4.2.0032 и ФЕАЭС 2.1.9.30. Для анализа использовали навеску АФС, равную 50,00 г (точная навеска), которую просеивали механическим методом просеивания через набор сит (размеры отверстий: 180, 125, 90, 63, 45 мкм), последовательно соединенных в порядке уменьшения размера отверстий. Исследования проводили с использованием вибросита Cisa BA 200N (Испания).

Определение температуры плавления проводили в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.1.0011 и ФЕАЭС 2.1.2.14. Температура плавления определялась с помощью прибора для определения точки плавления Stuart SMP30 (Stuart Scientific, Великобритания) капиллярным методом с визуальной детекцией.

Плотность определяли в соответствии с ГФ XV, 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 ГФ XV, ОФС.1.2.1.0017 и ФЕАЭС 2.1.2.6. Исследование проводили при температуре $20 \pm 0,5$ °С и длине волны линии D спектра натрия 589,3 нм. В качестве прибора использовали рефрактометр Аббе NAR-3T (ATAGO, Япония) [38].

Кислотное число определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.3.0004, методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.1.

Число омыления определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.3.0008 и ФЕАЭС 2.1.5.6. [38].

Йодное число определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.3.0005, методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.4. [38].

Перекисное число определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.2.3.0007,

методом 1 и ФЕАЭС 2.1.5.5. [38].

Изучение реологических характеристик проводили в соответствии с ГФ XV, 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 CP4000 (Lamy Rheology, Франция).

Вязкость определяли в соответствии с требованиями ФЕАЭС 2.1.2.8. при помощи вибрационного вискозиметра SV-10 (A&D, Япония).

Определение совместимости компонентов ЛФ. Исследование совместимости компонентов ЛФ было проведено при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % в течение 1 месяца. Параллельно было проведено исследование фотостабильности. Образцы гелей были упакованы в полиэтиленовые флаконы, укупоренные полиэтиленовыми крышками, затем помещены в камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия). Внутри камеры в качестве источника света была размещена светодиодная лампа с диапазоном излучения от 320 до 400 нм. Общая световая экспозиция составляла 1,5 млн люкс/ч, энергетическая экспозиция в ближней ультрафиолетовой области – 300 Вт ч/м².

Определение родственных примесей проводили методом ВЭЖХ, примесей основного характера – кислотно-основным титрованием.

Оценка высвобождения в условиях in vitro. В качестве полупроницаемой мембраны использовали мембрану MWCO (Solarbio, Китай) из регенерированной целлюлозы, диаметром пор 7 кДа, площадью 2,25 см².

В донорную камеру помещали 2,0 г приготовленного геля и при помощи термостата нагревали до 32 ± 1 °С, что соответствует значению температуры кожи человека. Рецепторную камеру заполняли рецепторной средой, состоящей из фосфатного буферного раствора с pH $7,4 \pm 0,2$, объемом 10,0 мл, и поддерживали термостатом температуру 37 ± 1 °С. В течение 40 минут ожидали полное расплавление геля и начала процесса диффузии через мембрану. Через определенные промежутки времени отбирали аликвоту (1,0 мл) и доливали необходимый объем рецепторной среды до 10,0 мм.

В качестве рецепторной среды использовали фосфатный буферный раствор с показателем $pH\ 7,4 \pm 0,2$, что соответствует уровню pH раневого экссудата.

Методики приготовления АФС нифедипина и облепихового масла: 0,5 г (точная навеска) АФС нифедипина смешивали с 50 мл рецепторной среды, из полученного раствора отбирали пробу, равную 2,0 г, и помещали в донорную камеру; 2,5 г (точная навеска) АФС облепихового масла смешивали с 50 мл рецепторной среды, из полученного раствора отбирали пробу, равную 2,0 г, и помещали в донорную камеру.

Аликвоту (1,0 мл) отбирали через 45, 50, 60, 80, 100, 120, 160, 240 минут и доводили объем рецепторной средой до 10,0 мл. Эксперимент проводили в 2-х кратном повторении.

Количественное определение нифедипина проводили методом титрования, облепихового масла – методом спектрофотометрии.

Для сравнительного анализа профилей высвобождения АФС в исследованиях *in vitro* был рассчитан фактор сходимости (f_2) по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (\overline{R}_t - \overline{T}_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\},$$

где:

f_2 – фактор подобия;

n – число временных точек;

R_t – средняя доля (в процентах) растворившегося ДВ референтного ЛП в момент времени t после начала исследования;

T_t – средняя доля (в процентах) растворившегося ДВ исследуемого ЛП в момент времени t после начала исследования.

Определение pH проводили в соответствии с требованиями ГФ XV, ОФС.1.2.1.0004 и ФЕАЭС 2.1.2.47 методом потенциометрического определения pH . Использовали pH -метр Mettler Toledo S470-Kit (Швейцария) с дискретностью $\pm 0,002$. Отбирали навеску геля массой 5,00 г. Эксперимент проводили в пятикратном повторении при температуре от 20 до 25 °С.

Родственные примеси определяли методом ВЭЖХ.

В качестве прибора использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent Technologies 1290 Infinity II (США), снабженный спектрофотометрическим детектором.

Хроматографические условия:

Колонка: 15 x 0,46 см с октадецилсиликагелем (C18), 5 мкм;

Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектор: спектрофотометрический, 235 нм;

Объем пробы: 20 мкл.

Однородность дозирования проводили в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.4.2.0008, способом 1 и ФЕАЭС 2.1.9.14. [1].

Герметичность упаковки определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.4.2.0025 и ФЕАЭС 2.1.9.19.

Массу содержимого упаковки определяли в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.4.2.0007 и ФЕАЭС 2.1.9.17.

Микробиологическую чистоту проводили на лабораторном планшете в соответствии с ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0002.18 и ФЕАЭС 2.3.1.2.

Качественное определение АФС нифедипина.

Методика. 0,025 г препарата помещают в пробирку, прибавляют 10 мл смеси хлористоводородная кислота концентрированная - вода - спирт 96 % (1,5:3,5:5) и нагревают до растворения. Прибавляют 0,5 г цинка гранулированного и оставляют на 5 мин. Полученный раствор фильтруют, прибавляют к фильтрату 5 мл 1 % раствора натрия нитрита и оставляют на 2 мин. Прибавляют 2 мл раствора аммония сульфамата, энергично встряхивают и прибавляют 2 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. Должно появиться красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 мин.

Качественное определение АФС облепихового масла

Методика. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 – 30 мл гексана, перемешивают, затем

доводят объем раствора до метки тем же растворителем и снова перемешивают (испытуемый раствор).

Спектр испытуемого 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 [29, 36].

Количественное определение АФС нифедипина.

Методика. Около 13,00 г (точная навеска) препарата растворяют в смеси 25 мл 2-метил-2-пропанола и 25 мл хлорной кислоты разведенной и титруют 0,1 М раствором церия (IV) сульфата (индикатор - 0,1 мл раствора ферроина) до исчезновения розовой окраски раствора. Показатель pH должен составлять от 1,0 до 2,0. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата соответствует 17,32 мг нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Количественное определение АФС облепихового масла.

Методика. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 – 30 мл гексана, перемешивают, затем доводят объем раствора до метки тем же растворителем и снова перемешивают (испытуемый раствор).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют гексан.

Содержание суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в 100 г препарата (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 100 \cdot 10}{a \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}},$$

где:

A - оптическая плотность испытуемого раствора;

а - навеска препарата, г;

$A_{1cm}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения бета-каротина в гексане при длине волны 450 нм, равный 2592;

10 – содержание бета--каротина в 1 мл 1 % раствора, мг [2, 36].

Изучение стабильности модельных составов.

Исследования были проведены в соответствии с требованиями Решения ЕЭК № 69 от 10.05.2018, ГФ XV РФ ОФС.1.1.0009 и ФЕАЭС 2.3.17.0.

Было получено по 3 серии каждого модельного состава № 12 и 13. Образцы полученных гелей были упакованы в первичную упаковку, в количестве 100 штук для каждой серии, и помещены в камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия).

Оценка влияния структурообразователей на высвобождение ДВ из ЛФ.

Предварительная идентификация пространства проектных параметров, осуществлялась с использованием адаптированной модели множественной линейной регрессии, позволяющей моделировать параметры процесса и показатели оценки в линейной зависимости:

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^9 b_i X_i$$

где:

Y – относится к показателю оценки (значению отклика системы),

$X_i (i = 1-9)$ – параметр процесса,

a_0 – принимается за const,

b_i – коэффициент регрессии параметра процесса.

Для упрощения модели использовался метод обратного исключения, а уровень значимости устанавливается на уровне 0,10.

Описание математической взаимосвязи между параметрами, весами их влияния на показатели отклика основывались на уравнении квадратичной множественной регрессии:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i + \sum_{i=1}^n b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n b_{ij} X_i X_j$$

где:

b_0 – постоянный параметр (посторонний шум системы, значение которого можно взять за 0),

n – количество факторов,

b_i , b_{ii} , и b_{ij} – коэффициенты регрессии первого, квадратичного и взаимодействующего членов соответственно;

X_i и X_j – являются параметрами (объясняющие ряды).

Для вычисления коэффициентов корреляции между исследуемыми параметрами и значениями отклика была использована корреляционная формула Пирсона:

$$R_{xy} = \frac{\sum (x_i - M_x)(y_i - M_y)}{\sqrt{\sum (x_i - M_x)^2 \times \sum (y_i - M_y)^2}}$$

где:

R_{xy} – соответствующий коэффициент корреляции переменных X/Y ,

X_i – значения, принимаемые переменной X ,

Y_i – значения, принимаемые переменной Y ,

M_x – среднее значение по X ;

M_y – среднее значение по Y .

Все статистические значения были вычислены с помощью встроенного модуля ПО Microsoft Excel «Анализ данных».

После оценки и отбора значений параметров согласно соответствующим им вычисленным критериям r , были идентифицированы параметры системы и их парные комбинации, оказывающие влияние на отклик. Их значения были включены в уравнение регрессии. Для визуализации влияния переменных на систему ЛФ были построены пространства проектных параметров на основе сформированной и вычисленной регрессионной модели.

Для решения уравнения выведенной регрессионной модели проводится нормировка факторов. Верхним значениям факторов присваивается нормированное значение + 1, нижним значениям - нормированное значение минус 1, среднему значению (медианному) - нормированное значение 0 [1, 9].

Переход от нормированных к ненормированным факторам осуществляется обратным преобразованием уравнений:

$$A_0 = \overline{X_0} - \sum_{i=1}^n \overline{X_i} \times \frac{X_{1 \text{ максимальное}} + X_{1 \text{ минимальное}}}{X_{2 \text{ максимальное}} - X_{2 \text{ минимальное}}}$$

$$A_1 = \frac{2 \times \overline{X_1}}{X_{1 \text{ максимальное}} - X_{1 \text{ минимальное}}}$$

$$A_2 = \frac{2 \times \overline{X_2}}{X_{2 \text{ максимальное}} - X_{2 \text{ минимальное}}}$$

Валидация аналитических методик контроля качественного и количественного определения была статистически обработана с применением ПО Microsoft Excel.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

3.1 Планирование эксперимента фармацевтической разработки

ФР играет ключевую роль в создании эффективных, безопасных и качественных ЛП. Для проведения ФР необходимо было составить дизайн исследования (Рисунок 3.1).

Дизайн исследования по разработке состава и технологии получения ЛФ состоял из 6 этапов.

На первом этапе был проведен литературный обзор, поиск патентной и нормативной правовой документации с целью определения целевого профиля ЛС и выбора потенциальных кандидатов ДВ.

На втором этапе были изучены их физико-химические и фармацевтико-технологические свойства, на основании которых были подобраны компоненты основы ЛФ и ВВ.

Третий этап включал разработку модельных составов, изучение реологических свойств и исследование совместимости компонентов ЛФ.

На четвертом этапе была разработана методика высвобождения АФС *in vitro*, с помощью которой была проведена оценка высвобождения АФС.

Пятый этап включал разработку технологии получения ЛС, лабораторного регламента и валидацию аналитических методик.

На шестом этапе была проведена стабильность ЛС и разработан проект нормативного документа по качеству.



Рисунок 3.1 – Дизайн исследования

3.2 Изучение свойств активных фармацевтических субстанций

3.2.1 Биофармацевтические предикторы нифедипина

Для оценки проникновения ЛС через биологические барьеры принято руководствоваться определенными показателями, такими как физико-химические свойства, липофильность, растворимость, фармакокинетические параметры, характерные для каждого соединения [135].

В 1997 году химик К. А. Липински сформулировал правило, которое описывает молекулярные свойства, необходимые для понимания фармакокинетики ЛС, включая всасывание, распределение, биотрансформацию и экскрецию. Оно также известно как правило пяти. Данное правило включает в себя четыре критерия:

1. Молекулярная масса не более 500 Да. Соединения с молекулярной массой менее 500 Да обладают лучшей биодоступностью и проницаемостью.

2. Коэффициент разделения ($\log P$) не более 5. $\log P$ представляет собой отношение концентрации соединения в смеси двух несмешивающихся растворителей (октанол, вода) при равновесии и показывает, насколько соединение липофильно.

3. Не более 5 доноров водородных связей. Донорами водородных связей являются атомы азота или кислорода внутри молекулы, которые могут образовывать водородные связи с другими молекулами.

4. Не более 10 акцепторов водородных связей. Акцепторами водородных связей могут выступать атомы азота или кислорода, которые могут принимать водородные связи от других молекул [74].

5. В дополнение к правилу Липински целесообразно использовать правило Вебера.

Согласно данному правилу, соединение должно соответствовать двум критериям:

1. Не более 10 подвижных связей. Большее количество подвижных связей может негативно повлиять на биодоступность и всасывание соединения.

2. Площадь полярной поверхности не более $140 \text{ \AA}^2$ [102].

Немаловажным аспектом для оценки соединения будет определение $\log K_p$, поскольку данный параметр отражает скорость проникновения соединения через кожу. Чем отрицательнее $\log K_p$, тем меньше молекула соединения проникает через кожу [63, 114]. При помощи программы SwissADME были определены ключевые биофармацевтические предикторы для нифедипина, влияющие на процесс его проникновение через биологические барьеры организма, а именно: молекулярная масса, $\log P$, количество акцепторов и доноров водородных связей, количество вращающихся связей, площадь полярной поверхности и $\log K_p$.

Биофармацевтические предикторы нифедипина, влияющие на его проникновение через биологические барьеры, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Биофармацевтические предикторы нифедипина, влияющие на его проникновение через биологические барьеры

№ п/п	Показатель	Значение
1	Молекулярная масса	346 Да
2	Доноры водородных связей	1
3	Акцепторы водородных связей	6
4	$\log P$	2,87
5	Подвижные связи	5
6	Площадь полярной поверхности	$110 \text{ \AA}^2$
7	$\log K_p$	-6,85

Было установлено, что нифедипин соответствует критериям правил Липински и Вебера, однако, имеет низкий показатель проникновения через кожу. На основании низкого значения $\log K_p$ следует предположить, что для создания мягкой ЛФ на основе нифедипина целесообразно включение в состав рецептуры веществ, усиливающих проникновение нифедипина через биологические барьер, в частности, использование пенетраторов.

3.2.1.1 Изучение растворимости нифедипина

АФС, находясь в растворенной форме, высвобождается из основы мягкой ЛФ намного быстрее по сравнению с другими состояниями (например, суспензией или эмульсией) [10]. Это объясняется тем, что молекулы АФС находятся в свободном состоянии, равномерно распределены в основе и легко диффундируют через основу к месту назначения. Растворенная форма способствует быстрой абсорбции через кожу или слизистые оболочки, так как нет необходимости в дополнительном растворении перед проникновением.

С целью определения пределов растворимости и в дальнейшем подбора оптимального баланса компонентов ЛФ для АФС нифедипина были использованы следующие растворители: вода очищенная, диметилсульфоксид (ДМСО), этиловый спирт 70 %, облепиховое масло, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), полиэтиленгликоль 1500 (ПЭГ-1500), полоксамер 184.

Выбор в качестве растворителей воды очищенной, этилового спирта был основан на требованиях ГФ XIII [4], облепихового масла – как компонента разрабатываемой ЛФ [47]. ДМСО был выбран в результате проведенного литературного анализа по поиску растворителей для нифедипина. ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и полоксамер 184 были выбраны как наиболее встречаемые компоненты основы в составе мягких ЛФ.

Изучение растворимости нифедипина проводили по методике определения растворимости, согласно ГФ XV, ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» [6]. Испытания проводили при температуре $25 \pm 0,5$ °C.

Результаты определения растворимости АФС нифедипина представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты определения растворимости АФС нифедипина

№ п/п	Номер эксперимента	Растворитель / смесь растворителей	Соотношение нифедипина / растворителя	Результат	Обозначение растворимости
1	1	Вода очищенная	1:10000	Выпадение осадка	Практически нерастворим
2	2	ДМСО	1:10	Прозрачный раствор	Легко растворим
3	3	Этанол 70 %	1:110	Прозрачный раствор	Умеренно растворим
4	4	Облепиховое масло	1:10000	Выпадение осадка	Практически нерастворим
5	5	ПЭГ-400	1:20	Прозрачный раствор	Растворим
6	6	ПЭГ-1500	1:20	Прозрачный раствор	Растворим
7	7	Полоксамер 184	1:1000	Мутный раствор	Мало растворим
8	8	ПЭГ-400: полоксамер 184 5: 1	1:60	Прозрачный раствор	Умеренно растворим

В ходе исследования было установлено, что АФС нифедипина образует прозрачные растворы при взаимодействии с этанолом 70 %, ПЭГ - 400, ПЭГ - 1500, ДМСО и смеси ПЭГ - 400 и полоксамера 184 (эксперименты № 2, 3, 5, 6, 8).

Однако, следует принять во внимание, что разрабатываемая ЛФ для применения на ранах не должна оказывать раздражающего действия, в связи с чем следует исключить этанол 70 %, который способен оказывать иссушающее действие на липофильный барьер кожи и тем самым снизить регенерирующую способность.

Растворителями для формирования модельных составов были выбраны ПЭГ - 400, ПЭГ - 1500, ДМСО и смесь ПЭГ - 400 и полоксамера 184.

3.2.1.2 Изучение размера частиц

Изучение размера частиц АФС перед ее включением в состав мягкой ЛФ играет важную роль в обеспечении качества, безопасности и эффективности готового продукта. Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», установлено определение размера частиц, как универсального испытания для контроля качества всех АФС [42].

Помимо этого, проведение анализа размера частиц АФС выполняет следующие задачи:

1. Определение однородности

Если в составе АФС присутствуют частицы разных размеров, это может повлиять на однородность готовой ЛФ. Неоднородная смесь может привести к вариациям в дозировке АФС, что снизит эффективность лечения.

2. Контроль растворимости и биодоступности

Размер частиц влияет на скорость растворения и высвобождения АФС. Мелкие частицы обладают большей площадью поверхности, что ускоряет их

растворение и улучшает биодоступность. Слишком крупные частицы могут замедлить процесс растворения и снизить эффективность ЛП.

3. Оценка стабильности

Частицы разного размера могут иметь различные физико-химические свойства, влияющие на стабильность ЛП. К примеру, более мелкие частицы могут быстрее окисляться или деградировать под воздействием внешней среды.

Для определения размера частиц АФС нифедипина был проведен ситовой анализ по методике ГФ XV, ОФС.1.4.2.0032 и ФЕАЭС 2.1.9.30 [6, 49].

Для анализа использовали навеску АФС, равную 50,00 г (точная навеска), которую просеивали механическим методом просеивания через набор сит, последовательно соединенных в порядке уменьшения размера отверстий. Для проведения анализа были подобраны сита со следующими размерами отверстий: 180, 125, 90, 63, 45 мкм, в соответствии с ОФС. Исследования проводили с использованием вибросита Cisa BA 200N (Испания).

Порошок АФС нифедипина помещали в верхнее сито с самым большим размером пор и начинали механическое просеивание, которое продолжалось в течение 5 минут. После окончания просеивания порошок АФС из каждого сита взвешивали на аналитических весах и определяли их процентное содержание по отношению к массе навески. Анализ проводили в пятикратной повторности.

Результаты проведенного ситового анализа порошка АФС нифедипина представлены в таблицах 3.3, 3.4. Распределение частиц порошка АФС нифедипина по размеру представлено на рисунке 3.2.

Метрологические параметры проведенного ситового анализа порошка АФС нифедипина представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.3 – Результаты ситового анализа порошка АФС нифедипина по массе в весовом отношении

		Размер частиц, мкм					
Номер эксперимента		Более 180	180 – 125	125 – 90	90 – 63	63 – 45	Менее 45
1	Масса фракции, г	0,84	5,29	22,36	17,42	3,84	0,25
2		0,87	5,27	22,64	17,18	3,77	0,27
3		0,86	5,38	22,26	17,47	3,75	0,28
4		0,84	5,37	22,25	17,53	3,76	0,25
5		0,84	5,19	22,31	17,61	3,81	0,24

Таблица 3.4 – Результаты ситового анализа порошка АФС нифедипина по массе в процентном отношении

		Размер частиц, мкм					
Номер эксперимента		Более 180	180 – 125	125 – 90	90 – 63	63 – 45	Менее 45
1	Содержание частиц по массе, %	1,68	10,59	44,72	34,83	7,67	0,51
2		1,74	10,54	45,27	34,37	7,54	0,54
3		1,73	10,75	44,51	34,94	7,51	0,56
4		1,68	10,73	44,50	35,05	7,53	0,51
5		1,67	10,38	44,63	35,22	7,62	0,48

Таблица 3.5 – Метрологические параметры ситового анализа порошка АФС нифедипина

	Размер частиц, мкм					
	Более 180	180 – 125	125 – 90	90 – 63	63 – 45	Менее 45
Стандартное отклонение	0,0324	0,1512	0,3174	0,3204	0,0680	0,0308
RSD, %	1,9059	1,4267	0,7097	0,9185	0,8978	5,9231
Дисперсия, s^2	0,0008	0,0183	0,0806	0,0821	0,0037	0,0008

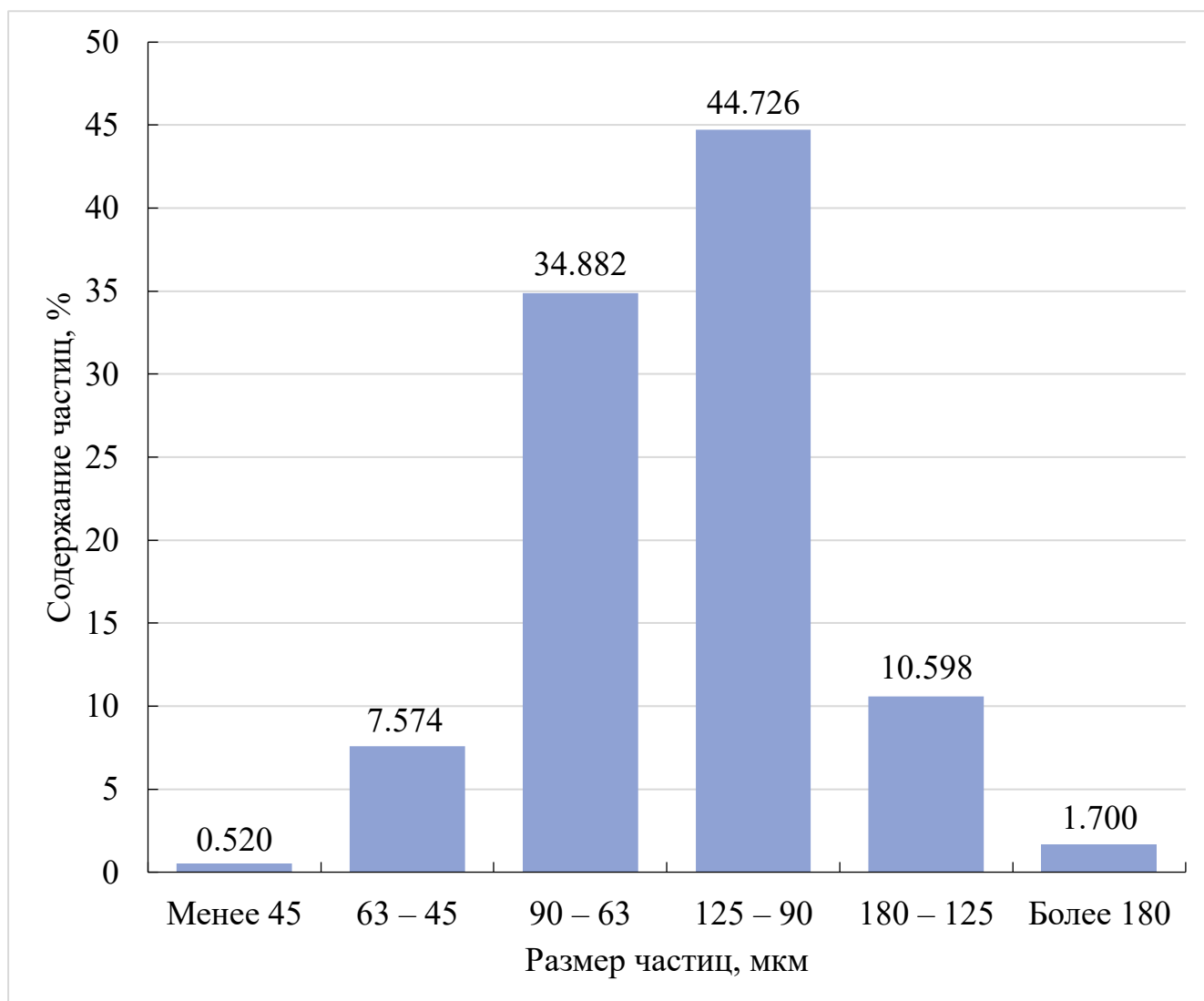


Рисунок 3.2 – Распределение частиц порошка АФС нифедипина по размеру

Данные таблиц 3.3, 3.4 и 3.5 демонстрируют, что значения относительного отклонения и RSD (коэффициент вариации) имеют соразмерные и согласующиеся сведения – являются статистически достоверными. Было установлено, что большую часть АФС нифедипина представляет собой фракцию порошка с размером частиц, находящихся в интервале значений более 63, но менее 125 мкм. Согласно классификации измельченности, представленной в ОФС.1.4.2.0032, порошок нифедипина следует отнести к типу «очень мелкий порошок». Было принято решение использовать весь диапазон размера частиц порошка АФС нифедипина для разработки мягкой ЛФ [6, 16].

3.2.1.3 Изучение температуры плавления

Определение температуры плавления АФС имеет несколько важных целей. Во-первых, температура плавления является одной из характеристик, позволяющих идентифицировать АФС. Если температура плавления соответствует требованиям нормативной документации, это подтверждает его подлинность.

Во-вторых, чистая АФС обычно имеет узкий диапазон температур плавления. Примеси могут значительно изменить этот показатель, поэтому отклонение от ожидаемой температуры плавления может также указывать и на наличие примесей. Температура плавления АФС нифедипина определялась с помощью прибора для определения точки плавления Stuart SMP30 (Stuart Scientific, Великобритания) капиллярным методом с визуальной детекцией. Исследование проводили согласно методике, представленной в ОФС.1.2.1.0011, ГФ XV и ФЕАЭС 2.1.2.14 [6, 49].

Порошок нифедипина был упакован в капиллярную трубку. Капиллярная трубка была помещена в прибор для определения точки плавления, и переключатель температуры был включен. Увеличительная линза использовалась для наблюдения за температурой, при которой плавился порошок нифедипина.

Начальная температура порошка нифедипина в капиллярной трубке была выставлена на 150 °С, далее ее повышали с шагом 1 °С до визуального определения перехода последней частицы порошка в жидкое состояние. Эксперимент проводился в пятикратной повторности. Было установлено, что температура плавления АФС нифедипина находится в интервале от 171,9 до 172,7 °С, что соответствует требованиям ГФ XIII, ФС.2.1.0029.15 Нифедипин [4].

Результаты определения температуры плавления АФС нифедипина представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты определения температуры плавления АФС нифедипина

	Номер эксперимента				
	1	2	3	4	5
Температура плавления, °C	172,300	171,900	172,400	172,700	171,900
Стандартное отклонение	0,344				
RSD, %	0,199				
Дисперсия, s²	0,094				

Для анализа прецизионности определения температуры плавления были рассчитаны значения стандартного отклонения и RSD (коэффициент вариации), согласно которым полученные результаты можно считать статистически достоверными.

Таким образом, АФС нифедипина можно считать подлинным по показателю «Температура плавления» [38].

3.2.2 Изучение физико-химических свойств облепихового масла

В рамках изучения физико-химических свойств облепихового масла был проведен входной контроль АФС. Согласно решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», определены универсальные и специфичные испытания (критерии приемлемости), характеризующие АФС облепихового масла как подлинное.

К данным испытаниям (критериям приемлемости) относятся: «Описание», «Подлинность», «Плотность», «Показатель преломления», «Кислотное число», «Число омыления», «Йодное число», «Перекисное число», «Испытание на чистоту», в соответствии требованиям проекта фармакопейной статьи на облепиховое масло [36, 37, 42].

Методики проведенных исследований представлены в главе 2.

Результаты исследований физико-химических свойств АФС облепихового масла представлены в таблице 3.7.

В ходе изучения физико-химических свойств облепихового масла было установлено, что АФС облепихового масла соответствует требованиям проекта фармакопейной статьи и является подлинным.

Таким образом, целесообразным представляется использование данного АФС при разработке модельных составов.

Таблица 3.7 – Результаты исследований физико-химических свойств АФС облепихового масла

№ п/п	Показатель качества	Единицы измерения	Норма	Результаты исследований
1	Описание	-	Маслянистая жидкость оранжево-красного цвета с характерным запахом; допускается незначительный осадок, растворяющийся при нагревании до 40 °С	Соответствует
2	Подлинность Спектрофотометрия	-	Максимумы поглощения при длинах волн (447 ± 3) нм и (470 ± 3) нм и минимум (460 ± 3) нм	Соответствует
3	Плотность	г/см ³	От 0,912 до 0,922	0,914
4	Показатель преломления	-	От 1,468 до 1,476	1,470
5	Кислотное число	-	Не более 7,5	5,2
6	Число омыления	-	От 120 до 200	166,4
7	Йодное число	-	Не менее 30	44,8
8	Перекисное число	-	Не более 10,0	6,3
9	Количественное определение	мг	Содержание суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин должно составлять не менее 180 мг	367,20

3.3 Обоснование выбора вспомогательных веществ для разработки лекарственного средства для наружного применения

Разработка модельных составов гелей с использованием АФС, таких как нифедипин и облепиховое масло, требует тщательного подбора ВВ. ВВ играют ключевую роль в обеспечении стабильности, биодоступности и технологичности конечного продукта.

В настоящее время, при разработке гелевых ЛФ используются следующие типы ВВ:

1. Гелеобразователи

Эти компоненты обеспечивают необходимую консистенцию и вязкость препарата. К ним относятся карбомеры, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт и другие полимеры, которые способны образовывать стабильные гели при взаимодействии с водой.

2. Стабилизаторы

Они предотвращают расслоение геля и сохраняют его однородность во времени. Примерами стабилизаторов могут быть соли фосфатного буфера, цитраты и глицерин.

3. Консерванты

Для предотвращения микробиологического загрязнения используются такие консерванты, как метилпарабен, пропилпарабен и бензойная кислота.

4. Эмульгаторы

При разработке эмульсионных гелей, содержащих масла, необходимы эмульгаторы, такие как полисорбаты, лецитины и другие ПАВ.

5. Растворители и сорастворители

Эти вещества помогают растворять активные ингредиенты и улучшают их распределение в гелевом составе. Например, этанол, пропиленгликоль и полиэтиленгликоли.

6. Регуляторы pH

Для поддержания оптимального уровня кислотности применяются регуляторы pH, такие как лимонная кислота, натрия гидроксид и триэтаноламин.

7. Антиоксиданты

Обеспечение защиты от окисления особенно важно при использовании масел, поэтому в составы включают антиоксиданты, например, токоферолы и аскорбиновую кислоту.

8. Ароматизаторы и красители:

Для улучшения органолептических свойств геля могут использоваться ароматические добавки и безопасные пищевые красители. Правильный выбор и дозировка каждого из этих компонентов являются важными аспектами разработки эффективных и стабильных гелевых ЛФ [47].

3.4 Разработка модельных составов

В ходе проведенного литературного анализа было установлено необходимое содержание количество ДВ в разрабатываемой гелевой ЛФ – АФС нифедипина и облепихового масла. Содержание АФС нифедипина в составе геля должно составлять 1 % от массы ЛФ, АФС облепихового масла – 5 %.

При разработке модельных составов гелей руководствовались физико-химическими свойствами АФС; требованиями фармакопейной статьи к гелям; справочником ВВ ЕАЭС, используемых при производстве ЛС [4, 6, 19, 36, 49].

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).

В качестве начальной основы модельных составов гелей была выбрана гипромеллоза, которая обладает высокой химической стабильностью. В качестве дополнения, температура плавления гипромеллозы варьируется в зависимости от

типа полимера, что позволяет использовать её в различных условиях хранения и транспортировки без риска изменения консистенции геля.

Приготовление 5,5 % геля гипромеллозы с нифедипином и облепиховым маслом (Модельный состав № 1)

В мерных стакан объемом 100,00 мл отмерили 26,55 мл воды очищенной и поставили под верхнеприводную мешалку. На аналитических весах отвесили 1,65 г гипромеллозы, и, выставив на мешалке скорость 450 оборотов в минуту, добавляли гипромеллозу порционно по 0,50 г в воду очищенную. Параллельно на аналитических весах отвесили 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и поочередно добавили в раствор гипромеллозы. Перемешивали в течение 15 минут. Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой суспензию нифедипина и эмульсию облепихового масла в растворе гипромеллозы.

Приготовление 3 % геля гипромеллозы с нифедипином и облепиховым маслом (Модельный состав № 2)

В мерных стакан объемом 100,00 мл отмерили 15,00 мл воды очищенной и поставили под верхнеприводную мешалку. На аналитических весах отвесили 0,90 г гипромеллозы, и, выставив на мешалке скорость 450 оборотов в минуту, добавляли гипромеллозу порционно по 0,3 г в воду очищенную.

На аналитических весах отвесили 0,3 г нифедипина и поместили в мерный стакан объемом 30,00 мл с заранее отмеренным объемом воды очищенной, равным 9,30 мл, до получения стабильной суспензии. Параллельно готовили эмульсию облепихового масла в глицерине 85 % по следующей методике: на аналитических весах отвесили 1,50 г концентрата облепихового масла и 3,00 г глицерина 85 %.

В мерном стакане объемом 30,00 мл последовательно смешали концентрат облепихового масла и глицерин до получения стабильной эмульсии. Затем в раствор гипромеллозы при постоянном перемешивании добавили суспензию нифедипина и эмульсию облепихового масла в глицерине. Перемешивали в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой суспензию нифедипина и эмульсию облепихового масла в растворе гипромеллозы.

Приготовление 2 % геля гипромеллозы с нифедипином и облепиховым маслом (Модельный состав № 3)

В мерных стакан объемом 100,00 мл отмерили 21,90 мл воды очищенной и поставили под верхнеприводную мешалку. На аналитических весах отвесили 0,60 г гипромеллозы, и, выставив на мешалке скорость 450 оборотов в минуту, добавляли гипромеллозу порционно по 0,30 г в воду очищенную.

На аналитических весах последовательно отвесили 0,30 г нифедипина и 3,00 г ДМСО и переместили в мерный стакан объемом 30,00 мл. Перемешивали содержимое до полного растворения нифедипина.

Параллельно готовили эмульсию облепихового масла в глицерине 85 % по следующей методике: на аналитических весах отвесили 1,50 г концентрата облепихового масла и 3,00 г глицерина 85 %. В мерном стакане объемом 30,00 мл последовательно смешали концентрат облепихового масла и глицерин до получения стабильной эмульсии.

Затем в раствор гипромеллозы при постоянном перемешивании добавили раствор нифедипина в ДМСО и эмульсию облепихового масла в глицерине. Перемешивали в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой суспензию нифедипина и эмульсию облепихового масла в растворе гипромеллозы.

Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла на основе гипромеллозы представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла на основе гипромеллозы

Модельный состав, № АФС и ВВ, г	1		2		3	
Нифедипин	0,300	0,150	0,300	0,150	0,300	0,150
Облепиховое масло	1,500	0,750	1,500	0,750	1,500	0,750
Гипромеллоза	1,650	0,825	0,900	0,4500	0,600	0,300
Вода очищенная	26,550	13,275	24,300	12,150	21,900	10,950
Глицерин 85 %	-	-	3,000	1,500	3,000	1,500
ДМСО	-	-	-	-	3,000	1,500
Общая масса, г	30,000	15,000	30,000	15,000	30,000	15,000

Характеристика разработанных модельных составов № 1, 2 и 3 представлена в таблице 3.9. Полученные образцы модельных составов № 1, 2 и 3 продемонстрировали отсутствие растворения АФС нифедипина в смеси компонентов основы, тем самым превращая разработанный гель в неустойчивую систему.

Следовательно, гипромеллоза, как компонент основы мягкой ЛФ, не подходит для получения геля, включающего в свой состав в качестве ДВ АФС нифедипина и облепихового масла.

Таблица 3.9 – Характеристика разработанных гелей модельных составов № 1, 2 и 3

Модельный состав, №	Основа	Структура	Внешний вид
1	Гипромеллоза 5,5 %	Гетерогенный гель, представляющий собой суспензию нифедипина и эмульсию облепихового масла в растворе гипромеллозы	Гель желто-оранжевого цвета; со специфическим запахом; выпал осадок; расслоился
2	Гипромеллоза 3 %		Гель желто-оранжевого цвета; со специфическим запахом; выпал осадок; расслоился
3	Гипромеллоза 2 %		Гель желто-оранжевого цвета; со специфическим запахом; выпал осадок; расслоился

Поскольку модельные составы № 1, 2 и 3 были нестабильные после получения, разработка последующих модельных составов будет проводится с использованием в качестве компонентов основы ВВ с иными физико-химическими свойствами.

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400 и полоксамер 184 (Модельный состав № 4)

На аналитических весах последовательно отвесили 0,30 г нифедипина и 18,80 г ПЭГ - 400 и переместили в мерный стакан объемом 50,00 мл. Мерный стакан поместили в заранее нагретую до 50 °С водяную баню и перемешивали содержимое до полного растворения нифедипина. Затем на аналитических весах отвесили 9,40 г полоксамера 184 и смешали с раствором ПЭГ- 400 и нифедипина.

Смесь перемешивали на водяной бане при температуре 50 °С до получения однородного раствора. После, на аналитических весах отвесили 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали с раствором ПЭГ - 400, полоксамера 184 и нифедипина. Смесь перемешивали на водяной бане при температуре 50 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах [50].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и полоксамер 184 (Модельный состав № 5)

На аналитических весах последовательно отвесили 0,30 г нифедипина и 14,10 г ПЭГ-400 и переместили в мерный стакан объемом 50,00 мл. Мерный стакан поместили в заранее нагретую до 50 °С водяную баню и перемешивали содержимое до полного растворения нифедипина. Затем на аналитических весах отвесили 7,05 г полоксамера 184 и смешали с раствором ПЭГ-400 и нифедипина.

Смесь перемешивали на водяной бане при температуре 50 °С до получения однородного раствора. После, на аналитических весах отвесили 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали с раствором ПЭГ-400, полоксамера 184 и нифедипина.

Далее, на аналитических весах отвесили 7,05 г ПЭГ-1500 и расплавляли на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси ПЭГ-400, полоксамера 184, нифедипина и облепихового масла. Смесь перемешивали на водяной бане при температуре 50 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах [26, 27, 46, 50].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и глицерин 85 % (Модельный состав № 6)

На аналитических весах последовательно отвесили 12,00 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 10,20 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут.

Затем, на аналитических весах отвесили 3,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и последовательно внесли смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах.

Композиция, содержащая нифедипина, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и глицерин 85 % (Модельный состав № 7)

На аналитических весах последовательно отвесили 13,00 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 9,20 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут.

Затем, на аналитических весах отвесили 3,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах.

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и глицерин 85 % (Модельный состав № 8)

На аналитических весах последовательно отвесили 12,65 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 10,55 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 2,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах.

Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла на основе синтетических полимеров представлены в таблице 3.10

По результатам разработки модельных составов № 4, 5, 6, 7 и 8 были установлены характеристические параметры полученных гелей, представленные в таблице 3.11.

Таблица 3.10 – Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла на основе синтетических полимеров

Модельный состав, № АФС и ВВ, г	4		5		6		7		8	
Нифедипин	0,300	0,150	0,300	0,150	0,300	0,150	0,300	0,150	0,300	0,150
Облепиховое масло	1,500	0,750	1,500	0,750	1,500	0,750	1,500	0,750	1,500	0,750
Вода очищенная	-	-	-	-	3,000	1,500	3,000	1,500	2,000	1,000
Глицерин 85 %	-	-	-	-	3,000	1,500	3,000	1,500	3,000	1,500
ПЭГ-400	18,800	9,400	14,100	7,050	12,000	6,000	13,000	6,500	12,650	6,325
ПЭГ-1500	-	-	7,050	3,525	10,200	5,100	9,200	4,600	10,55	5,275
Полоксамер 184	9,400	4,700	7,050	3,525	-	-	-	-	-	-
Общая масса, г	30,000	15,000	30,000	15,000	30,000	15,000	30,000	15,000	30,000	15,000

Таблица 3.11 – Характеристические параметры разработанных гелей модельных составов № 4, 5, 6, 7 и 8

Модельный состав, №	Основа	Содержание компонентов основы, %	Структура	Внешний вид
4	ПЭГ-400	57,7	Гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в синтетических полимерах	Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	Полоксамер 184	38,5		
5	ПЭГ-400	41,7		Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	27,8		
	Полоксамер 184	27,8		
6	ПЭГ-400	39,0		Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	34,0		
7	ПЭГ-400	36,6		Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	31,9		
8	ПЭГ-400	37,2		Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	32,4		

3.4.1 Изучение зависимости вязкости гелей от температуры

В ходе выполнения исследования была изучена зависимость вязкости гелей от температуры. Определения вязкости гелей при моделировании условий их применения (37 °C) необходимо потенциального прогноза высвобождения ДВ в область пораженного участка кожи. Эксперимент был расширен для изучения поведения структуры модельных составов в условиях потенциального температурного режима хранения.

Вязкость гелей модельных составов № 4, 5, 6, 7 и 8 измеряли при помощи лабораторного вискозиметра ANDSV-10 (Япония).

Зависимость вязкости гелей от температуры представлена в таблице 3.12 и на рисунках 3.3 и 3.4. Образцы гелей нагревали на водяной бане и измеряли вязкость с шагом 2 °C.

Таблица 3.12 – Значение вязкости гелей при нагревании от 15 до 37 °С

	Температура, °С Модельный состав, №	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37
		15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37
Вязкость, мПа·с	4	8019,0	6416,0	5005,0	3310,0	1772,0	953,0	614,0	381,0	299,0	275,0	239,0	204,0
	5	7784,0	6224,0	4317,0	2326,0	1233,0	751,0	525,0	307,0	253,0	220,0	187,0	162,0
	6	5966,0	4905,0	3437,0	2513,0	1299,0	673,0	442,0	174,0	107,0	99,8	91,6	73,5
	7	5445,0	4087,0	2263,0	1717,0	849,0	468,0	231,0	105,0	81,8	74,6	66,2	60,7
	8	5761,0	4633,0	3140,0	2308,0	1047,0	595,0	396,0	136,0	98,9	93,1	85,9	69,5

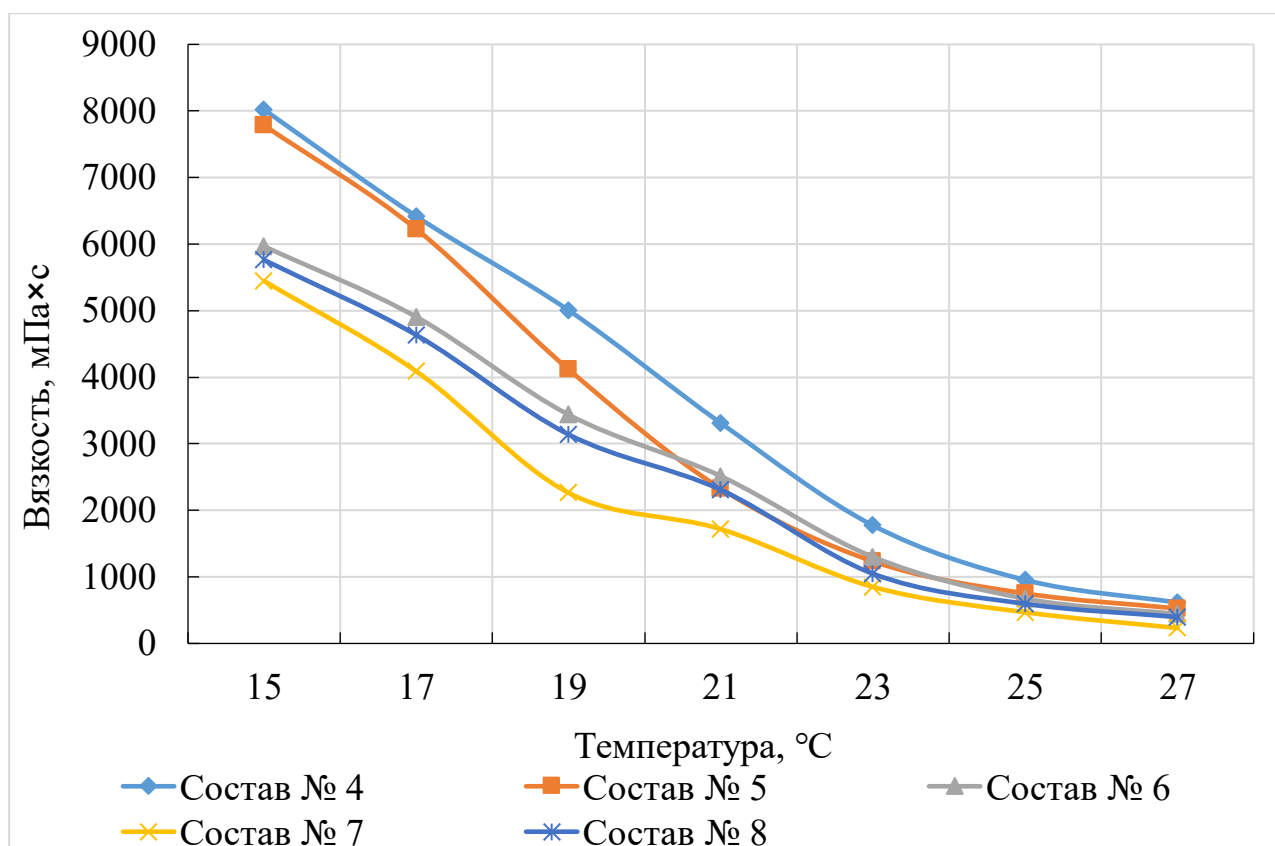


Рисунок 3.3 – Зависимость вязкости гелей от температуры при нагревании от 15 до 27 °C

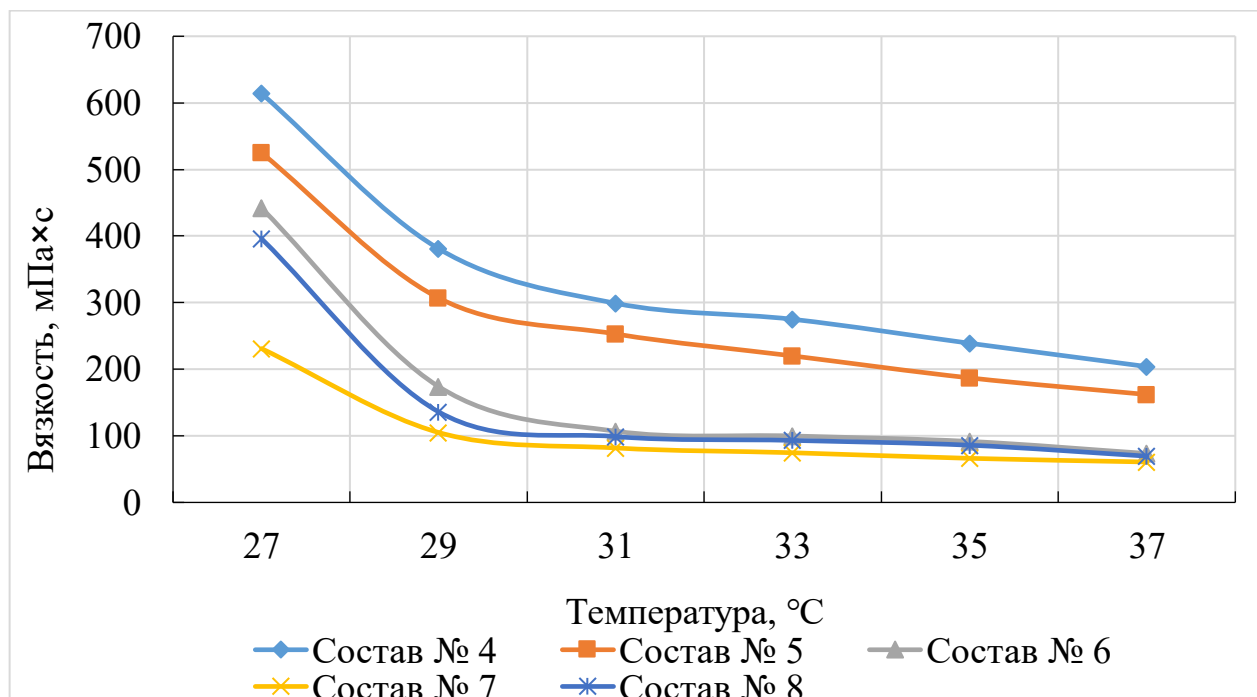


Рисунок 3.4 – Зависимость вязкости гелей от температуры при нагревании от 27 до 37 °C

На основании экспериментальных исследований изучения зависимости вязкости гелей от температуры, был установлен интервал значений показателя «Вязкость», который составляет 60,7 до 73,5 мПа×с при температуре 37 °С.

Значения вязкости образцов модельных составов № 4 – 8 при увеличении температурного режима свидетельствуют о потере агрегативной устойчивости гелей. Следует отметить, что образцы гелей остаются структурно устойчивыми в температурном интервале от 4 до 25 °С, однако, при нагревании до 37 °С наблюдалось расслоение эмульсии облепихового масла.

Таким образом, целесообразным представляется введение различных ПАВ – эмульгаторов в состав ЛФ для обеспечения устойчивости.

3.4.2 Определение критической концентрации мицеллообразования и гидрофильно-липофильного баланса для поверхностно-активных веществ

Критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) — это концентрация ПАВ, при которой начинается образование мицелл. При низкой концентрации ПАВ их молекулы располагаются на поверхности.

При добавлении большего количества ПАВ поверхностное натяжение раствора начинает быстро уменьшаться, и когда поверхность насыщается, добавление молекул ПАВ приводит к образованию мицелл. Эта точка и называется критической концентрацией образования мицелл.

Значение ККМ для конкретного эмульгатора в определённой среде зависит от температуры, давления, а также от наличия и концентрации других ПАВ и электролитов.

В ходе исследования были проанализированы литературные источники с целью установления значений ККМ для эмульгаторов, выбранных для включения в состав ЛФ. Данные о значениях ККМ представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Значения ККМ для различных эмульгаторов

№ п/п	Эмульгатор	ККМ, %
1	Соевый лецитин	1,9990 [132]
2	Натрия лаурилсульфат	0,2300 [148]
3	Твин-20	0,0059 [93]
4	Твин-80	0,0120 [93]

Таким образом, для образования устойчивых мицелл необходимо будет использовать эмульгаторы с концентрацией, превышающей ККМ.

Ввиду того, что модельные составы № 4 – 8 представляют собой системы эмульсионного типа, целесообразно ввести параметр оценки гидрофильно-липофильного баланса для выбора оптимального состава.

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) – это баланс размеров и силы гидрофильных и липофильных частей молекулы ПАВ. Шкала ГЛБ варьируется от 0 до 40. В диапазоне от 3,5 до 6,0 ПАВ лучше подходят для использования в эмульсиях типа «вода в масле». ПАВ со значениями ГЛБ в диапазоне от 8 до 18 чаще всего используются в эмульсиях типа «масло в воде». Чем длиннее цепи жирных кислот и выше степень этерификации, тем ниже значение ГЛБ. Чем длиннее цепи жирных кислот и выше степень этерификации, тем ниже значение ГЛБ [144].

Поскольку выбранная ранее основа геля является гидрофильной, а облепиховое масла – гидрофобным, то для получения эмульсии «масло в воде» необходимо будет подобрать эмульгатор, имеющий показатель ГЛБ выше 8. В результате проведенного анализа литературных данных были изучены показатели ГЛБ для выбранных ранее эмульгаторов. Данные о значениях ГЛБ приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Значения ГЛБ для различных эмульгаторов

№ п/п	Эмульгатор	ГЛБ	Тип образуемой эмульсии
1	Соевый лецитин	12 [128]	«масло в воде»
2	Натрия лаурилсульфат	40 [66]	
3	Твин-20	16 [92]	
4	Твин-80	15 [54]	

Из таблицы 3.6 следует, что эмульгаторы, такие как соевый лецитин, натрия лаурилсульфат, твин-20 и твин-80 имеют показатель ГЛБ, превышающий 8, и, следовательно, способны образовывать эмульсии типа «масло в воде». В связи с этим, целесообразным представляется включение данных эмульгаторов в состав ЛФ.

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора соевого лецитина (Модельный состав № 9)

На аналитических весах последовательно отвесили 12,90 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 10,85 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 1,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и 0,60 г соевого лецитина и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Соевый лецитин не растворился среди компонентов основы геля, наблюдалось расслоение геля [26, 27].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора натрия лаурилсульфата (Модельный состав № 10)

На аналитических весах последовательно отвесили 13,00 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 10,90 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 1,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и 0,30 г натрия лаурилсульфата и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Натрия лаурилсульфат не растворился среди компонентов основы геля, наблюдалось расслоение геля [14, 26, 27].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора твин-20 1 % (Модельный состав № 11)

На аналитических весах последовательно отвесили 12,50 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 10,40 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 2,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и 0,30 г твин-20 и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров [26, 27].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора твин-20 5 % (Модельный состав № 12)

На аналитических весах последовательно отвесили 11,90 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60. Параллельно проводили расплавление 9,80 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 2,00 г воды очищенной, 3,00 г глицерина 85 % и 1,50 г твин-20 и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров [26, 27].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора твин-20 10 % (Модельный состав № 13)

На аналитических весах последовательно отвесили 11,40 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 9,30 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к раствору нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 2,00 г воды очищенной, 2,50 г глицерина 85 % и 3,00 г твин-20 и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров [26, 27].

Композиция, содержащая нифедипин, облепиховое масло, ПЭГ-400, ПЭГ-1500 с добавлением в качестве эмульгатора твин-80 10 % (Модельный состав № 14)

На аналитических весах последовательно отвесили 11,40 г ПЭГ-400, 0,30 г нифедипина, 1,50 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С. Параллельно проводили расплавление 9,30 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С. После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к смеси нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем, на аналитических весах отвесили 2,00 г воды очищенной, 2,50 г глицерина 85 % и 3,00 г твин-80 и последовательно внесли в смесь нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Перемешивали при 60 °С в течение 15 минут.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С. Образовался гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров [26, 27].

Модельные составы гелей нифедипина и облепихового масла на основе синтетических полимеров с добавлением различных эмульгаторов представлены в таблице 3.15.

По результатам разработки модельных составов № 9 – 14 были установлены характеристические параметры полученных гелей, представленные в таблице 3.16.

На основании проведенной разработки модельных составов гелей на основе АФС нифедипина и облепихового масла перспективными можно считать модельные составы № 11 – 14. Данные составы представляют собой стабильные системы как при предполагаемой температуре хранения, так и при температуре в области применения. Таким образом, текущие модельные составы будут использованы в следующих исследованиях реологических характеристик, совместимости компонентов модельных составов, а также оценки высвобождения АФС.

Таблица 3.16 – Характеристические параметры разработанных гелей модельных составов № 9, 10, 11, 12, 13 и 14

Модельный состав, №	Основа	Содержание компонентов основы, %	ПАВ	Тип ПАВ	Структура	Внешний вид
9	ПЭГ-400	43,0	Соевый лецитин 2 %	Амфотерный	Гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров	Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; выпал осадок; расслоился
	ПЭГ-1500	36,2				
10	ПЭГ-400	43,3	Натрия лаурилсульфат 1 %	Анионный		Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; выпал осадок; расслоился
	ПЭГ-1500	36,3				

Продолжение таблицы 3.16

Модельный состав, №	Основа	Содержание компонентов основы, %	ПАВ	Тип ПАВ	Структура	Внешний вид	
11	ПЭГ-400	41,7	Твин-20 1%	Неионогенный	Гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров	Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив	
	ПЭГ-1500	34,6					
12	ПЭГ-400	39,7	Твин-20 5 %				Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	32,7					

Продолжение таблицы 3.16

Модельный состав, №	Основа	Содержание компонентов основы, %	ПАВ	Тип ПАВ	Структура	Внешний вид	
13	ПЭГ-400	38,0	Твин-20 10 %	Неионогенный	Гетерогенный гель, представляющий собой раствор нифедипина и эмульсию облепихового масла в смеси синтетических полимеров	Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив	
	ПЭГ-1500	31,0					
14	ПЭГ-400	38,0	Твин-80 10 %				Гель оранжевого цвета; со специфическим запахом; структурно устойчив
	ПЭГ-1500	31,0					

3.5 Изучение реологических характеристик образцов гелей нифедипина и облепихового масла

Были исследованы поведения вязкости модельных составов № 11, 12, 13 и 14 от градиента скорости сдвига. Данное исследование проводилось с целью определения наличия тиксотропных свойств у разработанных гелей.

Тиксотропность – это медленное уменьшение вязкости или любых реологических свойств, вызванное деформированием среды и отдыхом после снятия внешней нагрузки. Тиксотропность является важным свойством мягких ЛФ, в частности, гелей, поскольку придает им ряд важных преимуществ:

1. Удобство нанесения

Когда мягкие ЛФ обладают тиксотропностью, они становятся менее вязкими при нанесении, что облегчает их распределение по коже или слизистой оболочке.

2. Стабильность состава

После прекращения механического действия (нанесения) структура препарата возвращается к исходному состоянию, что обеспечивает стабильность ЛФ и предотвращает её расслаивание.

3. Минимизация побочных эффектов

Благодаря тому, что тиксотропные мягкие ЛФ лучше удерживаются на месте нанесения, уменьшается вероятность попадания АФС на здоровые участки кожи или слизистую, что снижает риск местных раздражений и аллергических реакций.

4. Длительный срок годности ЛС

Тиксотропные ЛС стабильны при хранении и не склонны к разделению на фазы. Это продлевает срок годности препарата и гарантирует, что АФС будут доступны в нужной концентрации до конца срока использования.

5. Оптимальная текстура

Тиксотропные мягкие ЛФ имеют приятную текстуру, которая хорошо воспринимается пациентами. Они легко наносятся, быстро впитываются и оставляют ощущение комфорта на коже.

6. Экономичность использования

Благодаря точной дозировке и легкому нанесению, тиксотропные мягкие ЛФ позволяют пациентам использовать меньшее количество препарата для достижения терапевтического эффекта.

Измерения проводились в интервалах градиента скорости сдвига от 0 до 300 с^{-1} и от 300 до 0 с^{-1} при температуре $15 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и предполагаемой температуре применения гелей, равной $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$. В качестве прибора использовали реометр DSR 500 CP4000 (Lamy Rheology, Франция).

Кривые зависимости вязкости гелей от градиента скорости сдвига представлены на рисунке 3.5 (температура $15 \text{ }^{\circ}\text{C}$) и 3.6 (температура $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$).

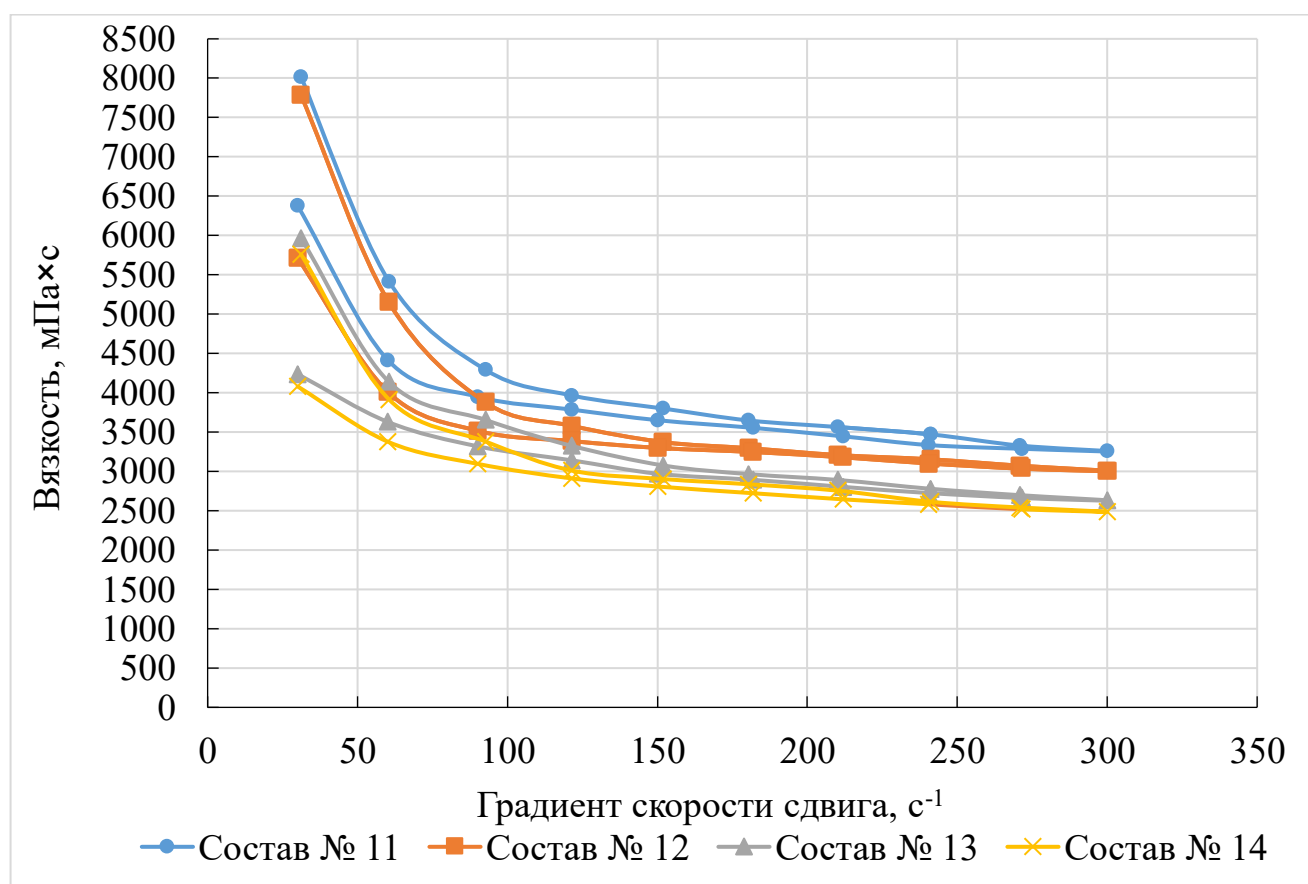


Рисунок 3.5 – Кривые вязкости гелей модельных составов № 11, 12, 13 и 14 при температуре $15 \text{ }^{\circ}\text{C}$

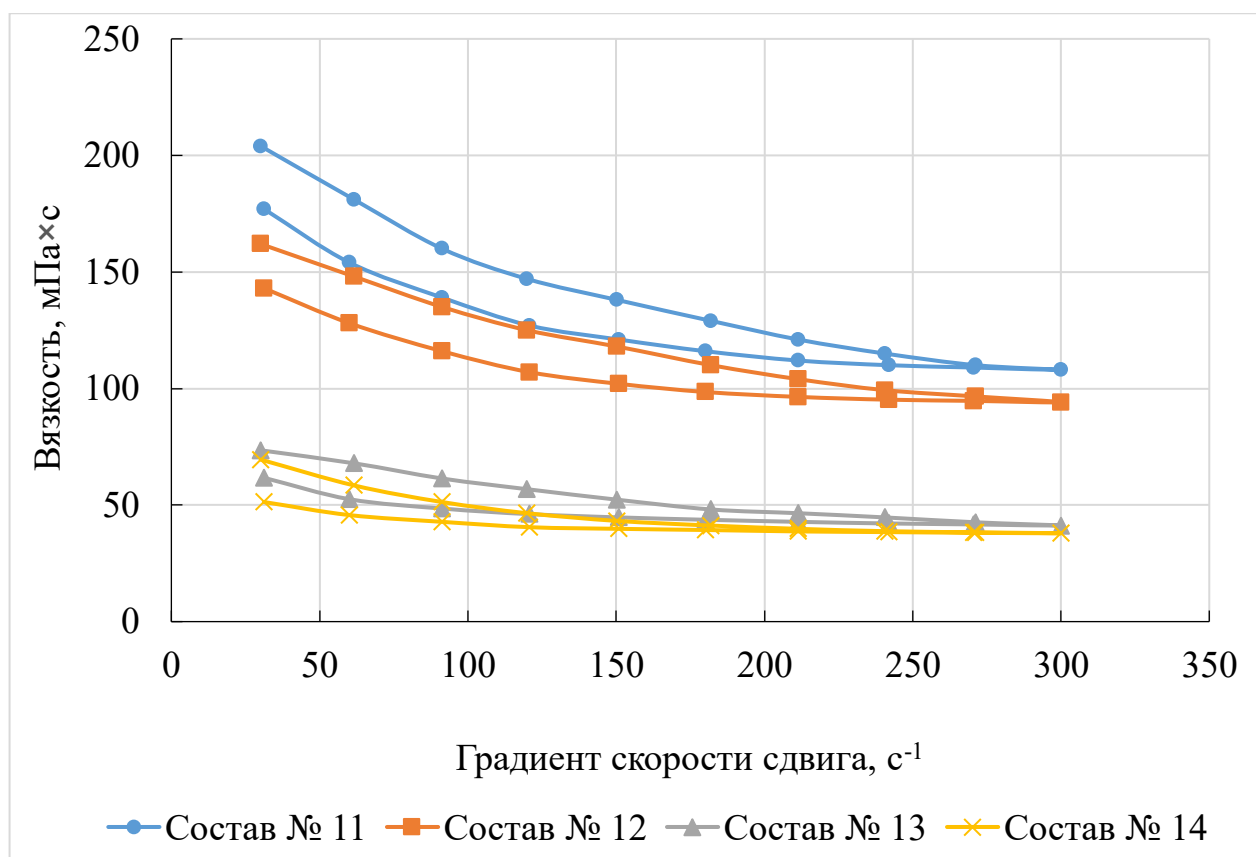


Рисунок 3.6 – Кривые вязкости гелей модельных составов № 11, 12, 13 и 14 при температуре 37 °C

На основании данных кривых установлено, что гели модельных составов № 11, 12, 13 и 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.

3.6 Определение совместимости компонентов лекарственной формы

Определение совместимости компонентов ЛФ – важный аспект при ФР ЛС. Данное исследование включает в себя оценку возможного взаимодействия между АФС и ВВ, целью которой является обеспечение стабильности, сохранении терапевтической эффективности и безопасности ЛС.

Перед проведением оценки совместимости компонентов ЛФ были определены критерии несовместимости АФС с ВВ, а именно: изменение внешнего вида (цвета, прозрачности), выпадение осадка, потеря структурной устойчивости, изменение вязкости, увеличение примесей основного характера и родственных примесей, появление ранее неидентифицированных примесей, уменьшение количественного содержания АФС нифедипина и АФС облепихового масла.

Исследование совместимости компонентов гелей модельных составов № 11, 12, 13 и 14 было проведено при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % в течение 1 месяца.

Образцы гелей модельных составов № 12, 13 и 14 в количестве 15,0 г, по 10 единиц каждого состава ЛС, были упакованы в полиэтиленовые флаконы, укупоренные полиэтиленовыми крышками, затем помещены в камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия).

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.

В камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия) были помещены на 1 месяц 10 образцов гелей каждого модельного состава (№ 11, 12, 13, 14).

Масса образца каждого модельного состава имела значение 15,0 г. Температурный режим хранения составил 40 ± 2 °С с относительной влажностью 75 ± 5 %.

Внутри камеры в качестве источника света была размещена светодиодная лампа с диапазоном излучения от 320 до 400 нм. Общая световая экспозиция составляла 1,5 млн люкс/ч, энергетическая экспозиция в ближней ультрафиолетовой области – 300 Вт ч/м².

При проведении оценки совместимости компонентов ЛФ и исследовании фотостабильности, для чистоты эксперимента в камеры постоянных климатических условий были помещены по 1 образцу АФС нифедипина,

АФС облепихового масла и комбинации АФС нифедипина и АФС облепихового масла.

Согласно спецификации на АФС нифедипина и требованию ГФ XIII РФ ФС.2.1.0029.15, содержание примесей основного характера должно быть не более 0,14 %; примесей А, В и любой неидентифицированной примеси – не более 0,1 %, сумма примесей не должна превышать 0,3 % [4].

Определение родственных примесей проводили методом ВЭЖХ, примесей основного характера – кислотно-основным титрованием.

Результаты определения совместимости компонентов ЛФ представлены в таблицах 3.17.

Результаты исследования фотостабильности – в таблицах 3.18.

Результаты были статистически обработаны с получением значений RSD (коэффициента вариации, %).

Таблица 3.17 – Результаты определения совместимости компонентов ЛФ

После получения ЛФ								
Показатели качества		Модельный состав, №				Нифедипин	Облепиховое масло	Н + О
		11	12	13	14			
Родственные примеси, %	А	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	-	Не обнаружено
	В	0,01 ± 0,001	Не обнаружено	Не обнаружено	0,01 ± 0,001	Не обнаружено	-	0,02 ± 0,001
	Любая другая отдельная примесь	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	-	0,03 ± 0,001
	Сумма	0,03 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,02 ± 0,001	-	0,03 ± 0,001
Примеси основного характера, %		0,04 ± 0,001	0,04 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,04 ± 0,001	-	0,04 ± 0,001
Количественное содержание, %	Нифедипин	99,41 ± 0,001	100,23 ± 0,001	101,39 ± 0,001	99,15 ± 0,001	99,85 ± 0,001	-	99,44 ± 0,001
	Облепиховое масло	99,83 ± 0,001	101,16 ± 0,001	101,37 ± 0,001	100,04 ± 0,001	-	99,96 ± 0,001	98,60 ± 0,001

Продолжение таблицы 3.17

После 1 месяца хранения при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %								
Показатели качества		Модельный состав, №				Нифедипин	Облепиховое масло	Н + О
		11	12	13	14			
Родственные примеси, %	А	$0,08 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,001$	-	$0,05 \pm 0,001$
	В	$0,18 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,001$	-	$0,04 \pm 0,001$
	Любая другая отдельная примесь	$0,12 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,05 \pm 0,001$	$0,05 \pm 0,001$	-	$0,06 \pm 0,001$
	Сумма	$0,38 \pm 0,001$	$0,06 \pm 0,001$	$0,07 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,001$	-	$0,15 \pm 0,001$
Примеси основного характера, %		$0,16 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,001$	$0,07 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,001$	$0,05 \pm 0,001$	-	$0,11 \pm 0,001$
Количественное содержание, %	Нифедипин	$96,27 \pm 0,001$	$98,61 \pm 0,001$	$99,18 \pm 0,001$	$97,73 \pm 0,001$	$98,36 \pm 0,001$	-	$97,45 \pm 0,001$
	Облепиховое масло	$97,54 \pm 0,001$	$100,03 \pm 0,001$	$99,97 \pm 0,001$	$98,72 \pm 0,001$	-	$98,48 \pm 0,001$	$97,81 \pm 0,001$
Примечание: Н – нифедипин; О – облепиховое масло								

Таблица 3.18 – Результаты исследования фотостабильности

После получения ЛФ								
Показатели качества		Модельный состав, №				Нифедипин	Облепиховое масло	Н + О
		11	12	13	14			
Родственные примеси, %	А	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	-	Не обнаружено
	В	0,02 ± 0,001	Не обнаружено	Не обнаружено	0,01 ± 0,001	Не обнаружено	-	0,02 ± 0,001
	Любая другая отдельная примесь	0,03 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001	-	0,03 ± 0,001
	Сумма	0,05 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,01 ± 0,001	-	0,05 ± 0,001
Примеси основного характера, %		0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,04 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	-	0,02 ± 0,001
Количественное содержание, %	Нифедипин	99,45 ± 0,001	100,17 ± 0,001	101,33 ± 0,001	99,15 ± 0,001	99,77 ± 0,001	-	99,35 ± 0,001
	Облепиховое масло	99,89 ± 0,001	101,11 ± 0,001	101,36 ± 0,001	100,15 ± 0,001	-	100,23 ± 0,001	98,71 ± 0,001

Продолжение таблицы 3.18

После 1 месяца хранения при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %								
Показатели качества		Модельный состав, №				Нифедипин	Облепиховое масло	Н + О
		11	12	13	14			
Родственные примеси, %	А	0,11± 0,001	0,03 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,06 ± 0,001	-	0,5 ± 0,001
	В	0,25 ± 0,001	0,05 ± 0,001	0,04 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,08 ± 0,001	-	0,9 ± 0,001
	Любая другая отдельная примесь	0,10± 0,001	0,07 ± 0,001	0,05 ± 0,001	0,07 ± 0,001	0,08 ± 0,001	-	0,7 ± 0,001
	Сумма	0,46 ± 0,001	0,15 ± 0,001	0,1 ± 0,001	0,13 ± 0,001	0,22 ± 0,001	-	0,21 ± 0,001
Примеси основного характера, %		0,12 ± 0,001	0,05 ± 0,001	0,05 ± 0,001	0,08 ± 0,001	0,10 ± 0,001	-	0,10 ± 0,001
Количественное содержание, %	Нифедипин	95,71 ± 0,001	98,85 ± 0,001	100,46 ± 0,001	98,64 ± 0,001	97,13 ± 0,001	-	97,61 ± 0,001
	Облепиховое масло	98,37 ± 0,001	99,87 ± 0,001	99,52 ± 0,001	99,43 ± 0,001	-	98,02 ± 0,001	97,76 ± 0,001
Примечание: Н – нифедипин; О – облепиховое масло								

По результатам оценки совместимости компонентов ЛФ был зафиксирован рост родственных примесей, превышающий нормативные значения, в образцах модельного состава № 11.

Так, содержание примеси В в образцах модельного состава № 11 составило 0,18 %, сумма всех родственных примесей – 0,32 %, а содержание примесей основного характера превышало 0,14 %.

Количественное содержание АФС нифедипина в образцах модельного состава № 11 составило менее 97 %. Содержание примесей, а также количественное содержание АФС в образцах модельных составов № 12, 13 и 14 не превышало нормативных показателей.

Представленные результаты исследования фотостабильности демонстрируют, что в образцах модельного состава № 11 по истечении 1 месяца хранения наблюдался рост родственных примесей А, В и ранее не идентифицированных примесей, их сумма составила более 0,3 %. Норма количественного содержания АФС нифедипина была превышена и составляла 95,71 %. Значения показатели качества АФС в образцах модельных составов № 12, 13 и 14, включенных в исследование, не превышали заявленных в требованиях ГФ РФ и спецификаций.

На основании оценки результатов совместимости и исследования фотостабильности, гель модельного состава № 11 был исключен из числа потенциальных кандидатов для разработки ЛС. Гели модельных составов № 12, 13 и 14 было решено использовать в дальнейших исследованиях.

3.7 Оценка высвобождения нифедипина и облепихового масла из лекарственной формы в условиях *in vitro*

В соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 были проведены экспериментальные исследования по оценке высвобождения АФС в условиях *in vitro* [41]. Результаты данных исследований могут быть включены в 5 модуль регистрационного досье.

В ходе проведения исследования высвобождения АФС из гелевых основ, была разработана методика высвобождения АФС с использованием диффузионных аналитических ячеек вертикальной конструкции. Для проведения эксперимента использовали гели модельных составов № 12, 13 и 14.

В качестве полупроницаемой мембраны использовали мембрану MWCO (Solarbio, Китай) из регенерированной целлюлозы, диаметром пор 7 кДа, площадью 2,25 см².

В донорную камеру помещали 2,0 г приготовленного геля и при помощи термостата нагревали до 32 ± 1 °С, что соответствует значению температуры кожи человека. Рецепторную камеру заполняли рецепторной средой, состоящей из фосфатного буферного раствора с pH $7,4 \pm 0,2$, объемом 10,0 мл, и поддерживали термостатом температуру 37 ± 1 °С. В течение 40 минут ожидали полное расплавление геля и начала процесса диффузии через мембрану. Отмечали инертность мембраны и отсутствие сорбции. Через определенные промежутки времени отбирали аликвоту (1,0 мл) и доливали необходимый объем рецепторной среды до 10,0 мл.

В качестве рецепторной среды использовали фосфатный буферный раствор с показателем pH $7,4 \pm 0,2$, что соответствует уровню pH раневого экссудата.

В качестве экспериментов сравнения использовали АФС нифедипина и облепихового масла. Методики приготовления АФС нифедипина и облепихового масла: 0,5 г (точная навеска) АФС нифедипина смешивали с 50 мл рецепторной среды, из полученного раствора отбирали пробу, равную 2,0 г, и помещали в донорную камеру; 2,5 г (точная навеска) АФС облепихового масла смешивали с 50 мл рецепторной среды, из полученного раствора отбирали пробу, равную 2,0 г, и помещали в донорную камеру.

Аликвоту (1,0 мл) отбирали через 45, 50, 60, 80, 100, 120, 160, 240 минут и доводили объем рецепторной средой до 10,0 мл. Эксперимент проводили в 2-х кратном повторении. Количественное определение нифедипина проводили методом титрования, облепихового масла – методом спектрофотометрии. По результатам эксперимента были определены стандартное отклонение,

относительное стандартное отклонение (RSD), факторы подобия f_2 , построены кривые высвобождения нифедипина и облепихового масла из гелей модельных составов № 12, 13 и 14 (Рисунок 3.7 и 3.8). Полученные значения отражены в таблицах 3.19 – 3.21. Факторы сходимости f_2 для модельных составов № 12, 13 и 14 представлены в таблице 3.22.

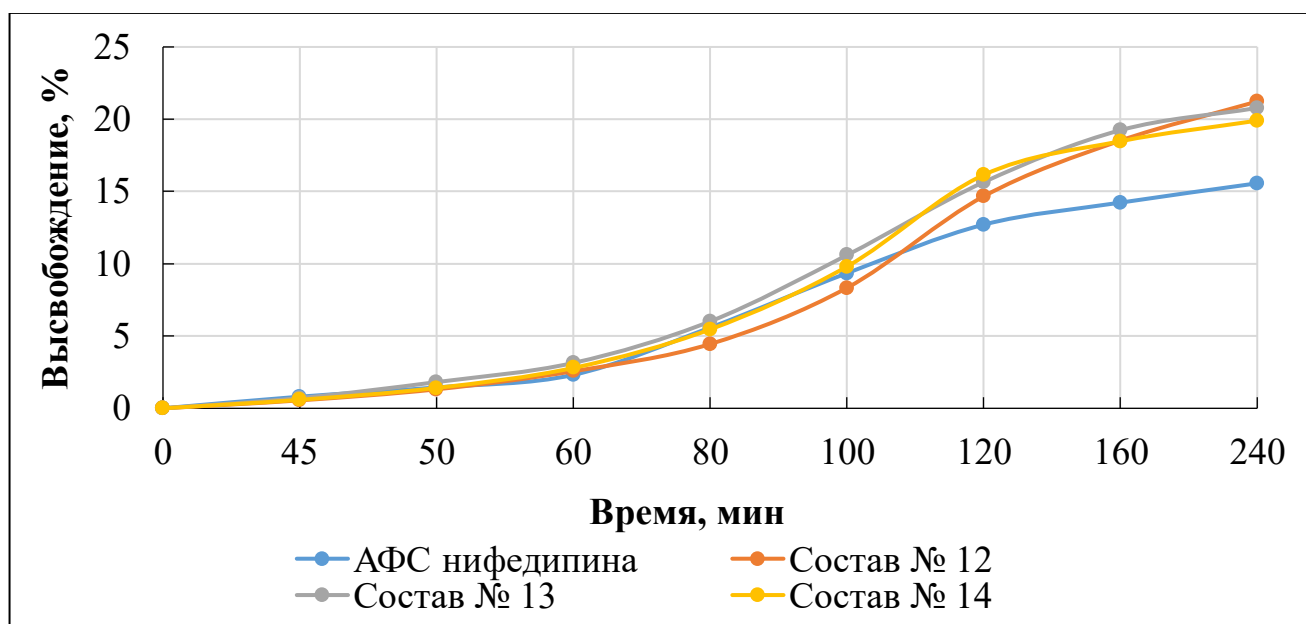


Рисунок 3.7 – Профиль высвобождения нифедипина из гелей модельных составов № 12, 13 и 14 и АФС нифедипина

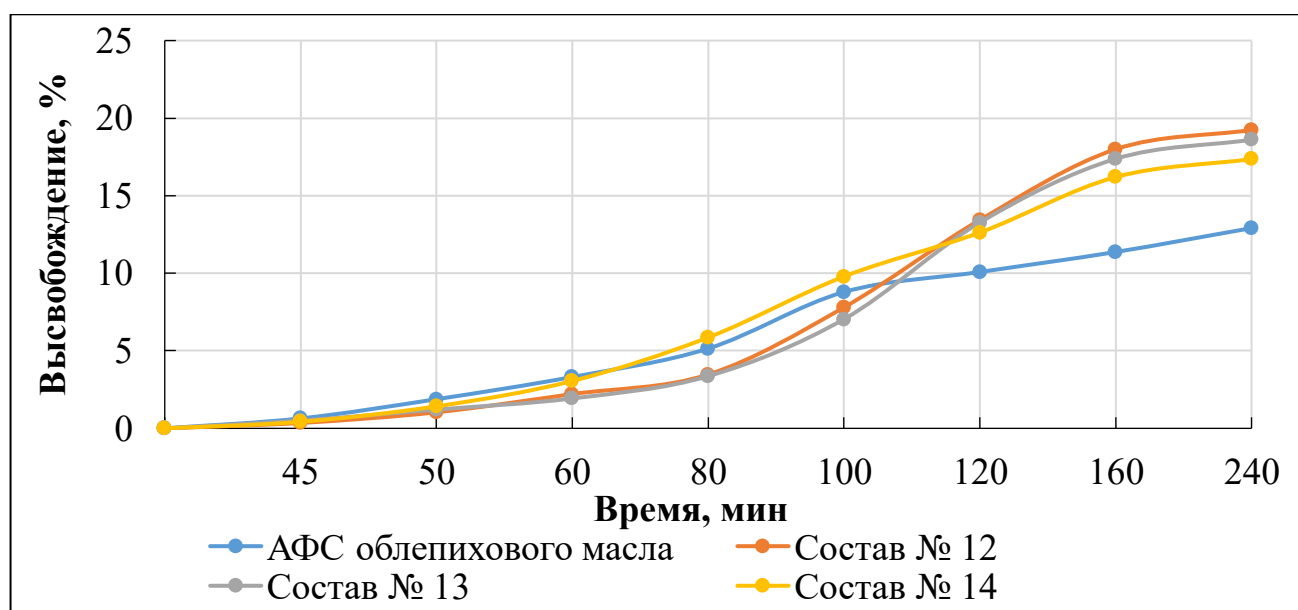


Рисунок 3.8 – Профиль высвобождения облепихового масла из гелей модельных составов № 12, 13 и 14 и АФС облепихового масла

Таблица 3.19 – Результаты высвобождения нифедипина и облепихового масла из гелей модельного состава № 12 и АФС нифедипина и АФС облепихового масла

Модельный состав № 12								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
Высвобождение нифедипина, % (1)	0,560	1,340	2,650	4,470	8,350	14,750	18,680	21,280
Высвобождение нифедипина, % (2)	0,540	1,290	2,480	4,420	8,310	14,580	18,360	21,170
Среднее значение	0,550	1,314	2,565	4,445	8,330	14,665	18,520	21,225
Высвобождение облепихового масла, % (1)	0,370	1,020	2,190	3,500	7,740	13,460	17,980	19,150
Высвобождение облепихового масла, % (2)	0,330	1,050	2,230	3,440	7,860	13,410	18,010	19,320
Среднее значение	0,350	1,035	2,210	3,470	7,800	13,435	17,995	19,235

Продолжение таблицы 3.19

Модельный состав № 12								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС нифедипина								
Высвобождение, % (1)	0,760	1,480	2,280	5,540	9,390	12,780	14,210	15,640
Высвобождение, % (2)	0,850	1,410	2,350	5,630	9,300	12,630	14,250	15,490
Среднее значение	0,805	1,445	2,315	5,585	9,345	12,705	14,230	15,565
Стандартное отклонение	0,180	0,093	0,177	0,806	0,718	1,386	3,033	4,002
RSD, %	26,614	6,715	7,245	16,074	8,121	10,127	18,525	21,757
Фактор сходимости, f_2	77,63							

Продолжение таблицы 3.19

Модельный состав № 12								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС облепихового масла								
Высвобождение, % (1)	0,670	1,820	3,260	5,180	8,750	10,060	11,360	12,830
Высвобождение, % (2)	0,610	1,940	3,370	5,110	8,830	10,100	11,380	12,990
Среднее значение	0,640	1,880	3,315	5,145	8,790	10,080	11,370	12,910
Стандартное отклонение	0,205	0,598	0,781	1,184	0,700	2,372	4,685	4,472
RSD, %	41,426	40,995	28,284	27,496	8,439	20,177	31,906	27,827
Фактор сходимости, f_2	72,18							

Таблица 3.20 – Результаты высвобождения нифедипина и облепихового масла из гелей модельного состава № 13 и АФС нифедипина и АФС облепихового масла

Модельный состав № 13								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
Высвобождение нифедипина, % (1)	0,690	1,870	3,150	5,980	10,630	15,620	19,140	20,710
Высвобождение нифедипина, % (2)	0,730	1,760	3,130	6,040	10,560	15,670	19,340	20,850
Среднее значение	0,710	1,815	3,140	6,010	10,595	15,645	19,240	20,780
Высвобождение облепихового масла, % (1)	0,520	1,120	1,840	3,310	6,970	13,250	17,470	18,650
Высвобождение облепихового масла, % (2)	0,480	1,300	2,020	3,420	7,110	13,290	17,280	18,560
Среднее значение	0,500	1,210	1,930	3,365	7,040	13,270	17,375	18,605

Продолжение таблицы 3.20

Модельный состав № 13								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС нифедипина								
Высвобождение, % (1)	0,760	1,480	2,280	5,540	9,390	12,780	14,210	15,640
Высвобождение, % (2)	0,850	1,410	2,350	5,630	9,300	12,630	14,250	15,490
Среднее значение	0,805	1,445	2,315	5,585	9,345	12,705	14,230	15,565
Стандартное отклонение	0,067	0,262	0,583	0,301	0,884	2,079	3,543	3,688
RSD, %	8,868	16,051	21,388	5,184	8,865	14,666	21,169	20,292
Фактор сходимости, f_2	76,71							

Продолжение таблицы 3.20

Модельный состав № 13								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС облепихового масла								
Высвобождение, % (1)	0,670	1,820	3,260	5,180	8,750	10,060	11,360	12,830
Высвобождение, % (2)	0,610	1,940	3,370	5,110	8,830	10,100	11,380	12,990
Среднее значение	0,640	1,880	3,315	5,145	8,790	10,080	11,370	12,910
Стандартное отклонение	0,099	0,474	0,979	1,259	1,237	2,256	4,246	4,027
RSD, %	17,368	30,664	37,344	29,580	15,634	19,321	29,544	25,556
Фактор сходимости, f ₂	73,98							

Таблица 3.21 – Результаты высвобождения нифедипина и облепихового масла из гелей модельного состава № 14 и АФС нифедипина и АФС облепихового масла

Модельный состав № 14								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
Высвобождение нифедипина, % (1)	0,570	1,460	2,740	5,490	9,680	16,120	18,340	19,850
Высвобождение нифедипина, % (2)	0,610	1,360	2,850	5,430	9,930	16,170	18,410	19,950
Среднее значение	0,590	1,410	2,795	5,460	9,805	16,145	18,475	19,900
Высвобождение облепихового масла, % (1)	0,460	1,350	3,090	5,890	9,810	12,580	16,180	17,400
Высвобождение облепихового масла, % (2)	0,390	1,490	3,020	5,830	9,770	12,670	16,220	17,320
Среднее значение	0,425	1,420	3,055	5,860	9,790	12,625	16,200	17,360

Продолжение таблицы 3.21

Модельный состав № 14								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС нифедипина								
Высвобождение, % (1)	0,760	1,480	2,280	5,540	9,390	12,780	14,210	15,640
Высвобождение, % (2)	0,850	1,410	2,350	5,630	9,300	12,630	14,250	15,490
Среднее значение	0,805	1,445	2,315	5,585	9,345	12,705	14,230	15,565
Стандартное отклонение	0,152	0,025	0,340	0,088	0,325	2,432	3,002	3,065
RSD, %	21,796	1,734	13,284	1,601	3,397	16,863	18,356	17,286
Фактор сходимости, f_2	79,14							

Продолжение таблицы 3.21

Модельный состав № 14								
Точка отбора проб, мин	45	50	60	80	100	120	160	240
АФС облепихового масла								
Высвобождение, % (1)	0,670	1,820	3,260	5,180	8,750	10,060	11,360	12,830
Высвобождение, % (2)	0,610	1,940	3,370	5,110	8,830	10,100	11,380	12,990
Среднее значение	0,640	1,880	3,315	5,145	8,790	10,080	11,370	12,910
Стандартное отклонение	0,152	0,325	0,184	0,506	0,707	1,800	3,415	3,147
RSD, %	28,55	19,713	5,772	9,188	7,611	15,852	24,776	20,790
Фактор сходимости, f ₂	78,35							

Таблица 3.22 - Факторы сходимости f_2 для модельных составов № 12, 13 и 14

Фактор сходимости f_2	Модельный состав, №		
	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

Результаты рассчитанных факторов сходимости (f_2) при $\text{pH } 7,4 \pm 0,2$ свидетельствовали об увеличении степени высвобождения АФС из модельных составов № 12, 13 и 14 по сравнению с моно компонентными АФС.

Степень высвобождения АФС из компонентов основы геля оказалась выше у модельных составов № 12 и 13, включающих в качестве эмульгатора твин-20, по сравнению с модельным составом № 14, где присутствовал твин-80.

Также, ввиду присутствия во всех трех модельных составах ПАВ, наблюдалось плавное высвобождения АФС в рецепторную среду.

На основании этого можно предположить, что разработанные гели будут обладать пролонгированным высвобождением ДВ в область пораженного участка кожи.

Таким образом, использование в дальнейших исследованиях модельных составов № 12 и 13 можно считать научно и практически обоснованным.

3.8 Оценка влияния структурообразователей на высвобождение действующих веществ из лекарственной формы

В отношении фармацевтических процессов, где функциональные связи являются динамичными и нелинейными, из-за сложности процессов чрезвычайно важно проводить эксперименты, позволяющие получить наиболее полную информацию с наименьшими затратами ресурсов, таких как время, материалы и себестоимость продукции.

Многофакторные методы планирования или методы, применяющие скрытые переменные, являются неотъемлемой частью эмпирического (основанного на ранее полученных данных) и гибридного (механистического и эмпирического) моделирования.

Такие модели могут быть разработаны для того, чтобы связать результаты, полученные на этапах ФР, и могут использоваться для понимания процесса, отслеживания технологических процессов и для выявления и устранения проблем [1].

В ходе исследований по формированию целевого профиля качества геля необходимо было осуществить экспериментально-обоснованный выбор структурообразователей, являющихся модификаторами вязкости в ЛФ. Для определения достоверности влияния параметров, оказывающих существенное воздействие на высвобождение ДВ из структуры ЛФ, был проведён корреляционно-регрессионный анализ по алгоритму, представленному в главе 2.

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.

С этой целью для вычисления коэффициентов регрессионной модели и формирования уравнения были использованы значения высвобождения (как

отклик системы) и результаты, полученные на предыдущих этапах экспериментальных исследований структурного поведения модельных составов.

В таблице 3.23 представлены вычисленные результаты веса отобранных факторов и их парных комбинаций, для формирования корреляционно-регрессионного модели многомерных данных.

Таблица 3.23 – Изучение веса фактора по изучению степени влияния

Параметр	Идентификатор параметра	F-критерий Фишера	Индекс р
Вязкость	А	2,24	0,1135
Предел текучести	В	3,06	0,0342
Содержание гелеобразователей в ЛФ	С	15,15	0,0012
Вязкость / предел текучести	АВ	9,03	1,403
Вязкость / содержание гелеобразователей в ЛФ	АС	19,01	0,0009
Предел текучести/ содержание гелеобразователей в ЛФ	ВС	7,42	0,433

Влияние параметром с идентификаторами А, В, а также парных значений АВ и ВС на высвобождения ДВ из ЛФ оказалось несущественным согласно критериям Фишера (F) и значениям индекса р. Отметим, что высокие значения F-критериев соответствуют малым значениям р, в свою очередь уровень р, при котором фактор следует включать в модель, составляет $\leq 0,05$.

Согласно полученным индексам р на основе корреляционно-регрессионного анализа параметры с такими идентификаторами как С и его парная комбинация АС влияния были выбраны для формирования пространства проектных параметров.

Показатель «Высвобождение» является «откликом» для построения корреляционно-регрессионной модели.

Для построения графика были использованы результаты экспериментальных исследований, полученных на предыдущих этапах.

Значения для фактора АС представляли собой умножение значений фактора с идентификатором А на фактор с идентификатором С.

График пространства проектных параметров представлен на рисунке 3.9.

Уравнение корреляционно-регрессионной модели имеет вид:

$$Y=76,25+4,25\times X_1 -1,9\times X_2,$$

где:

76,25 –свободный коэффициент корреляционно-регрессионной модели;

X_1 – значение фактора содержание гелеобразователей в ЛФ (С);

X_2 – значение фактора вязкость /содержание гелеобразователей в ЛФ;

4,25 – влияние фактора X_1 на корреляционно-регрессионную модель;

1,9 - влияние фактора X_2 на корреляционно-регрессионную модель.

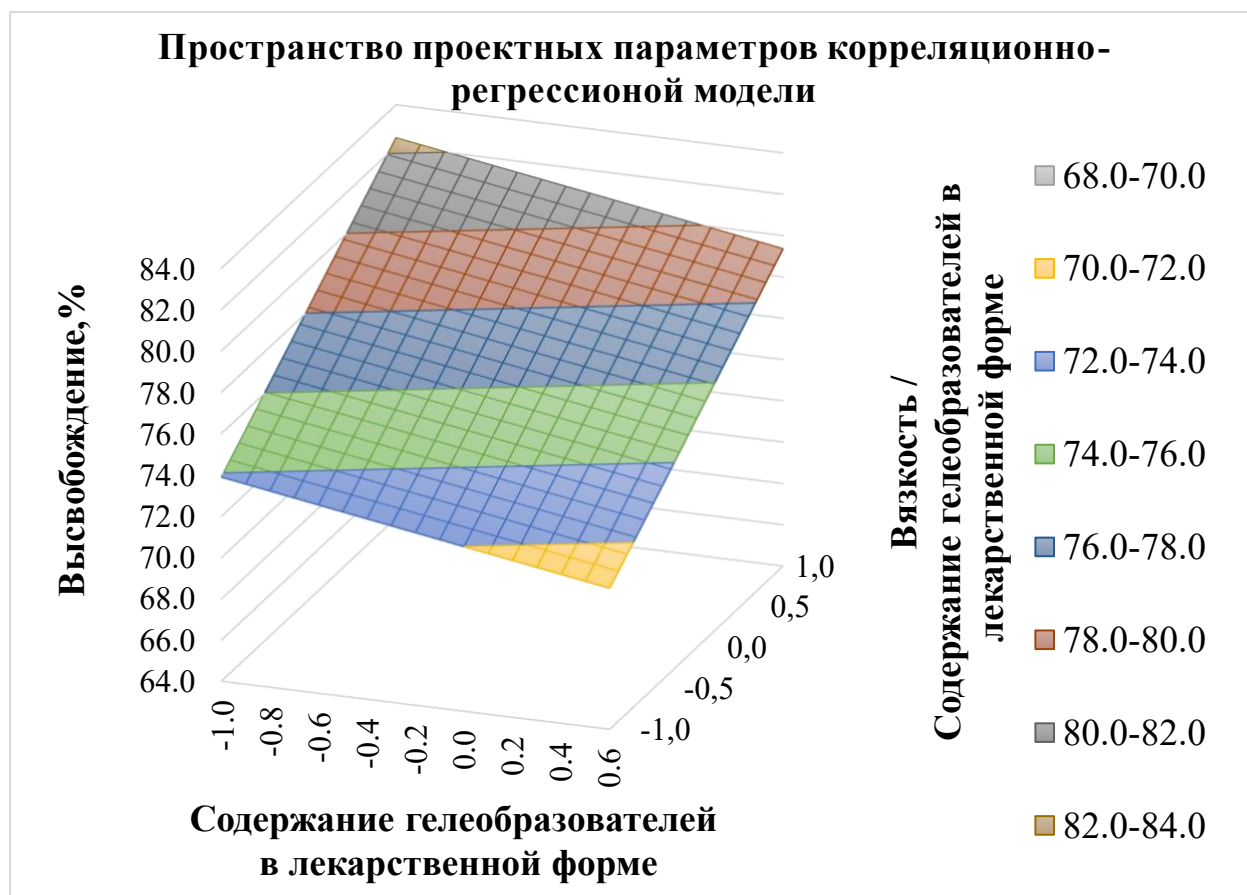


Рисунок 3.9 – График пространства проектных параметров

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.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

1. 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, валидация аналитических методик, изучение стабильности ЛС и формирование проекта нормативного документа по качеству.

2. 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 с содержанием различных ПАВ.

3. 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. Гели модельных составов № 12, 13 и 14 было решено использовать в дальнейших исследованиях.

4. 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 $pH\ 7,4 \pm 0,2$ свидетельствовали об увеличении степени высвобождения АФС из модельных составов № 12, 13 и 14 по сравнению с моно компонентными АФС. Степень высвобождения АФС из компонентов основы геля оказалась выше у модельных составов № 12 и 13, включающих в качестве эмульгатора твин-20, по сравнению с модельным составом № 14, где присутствовал твин-80. Таким образом, использование в дальнейших исследованиях модельных составов № 12 и 13 можно считать научно и практически обоснованным.

5. 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 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. Визуализация пространства проектных параметров с помощью регрессионной модели подтвердило выбор модельных составов № 12, 13 для дальнейших исследований.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОЛИФИПИН

4.1 Технология получения лекарственного средства Олифипин

Для разработки лабораторного регламента получения ЛС Олифипин были составлены формулы расчета содержания каждого компонента ЛФ.

ЛС Олифипин на основе модельного состава № 12

Расчет АФС нифедипина для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{1 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_1 – технологическая масса АФС нифедипина, г;

1 – содержание АФС нифедипина в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет АФС облепихового масла для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_2 = \frac{5 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_2 – технологическая масса АФС облепихового масла, г;

5 – содержание АФС облепихового масла в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет ПЭГ-400 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_3 = \frac{39,7 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_3 – технологическая масса ПЭГ-400, г;

39,7 – содержание ПЭГ-400 в % от общей массы;

М – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет ПЭГ-1500 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_4 = \frac{32,7 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_4 – технологическая масса ПЭГ-1500, г;

32,7 – содержание ПЭГ-1500 в % от общей массы;

М – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет глицерина 85 % для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_5 = \frac{10 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_5 – технологическая масса глицерина 85 %, г;

10 – содержание глицерина 85 % в % от общей массы;

М – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет твин-20 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_6 = \frac{5 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_6 – технологическая масса твин-20, г;

5 – содержание твин-20 в % от общей массы;

М – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет воды очищенной для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_7 = \frac{6,6 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_7 – технологическая масса воды очищенной, г;

6,6 – содержание воды очищенной в % от общей массы;

М – масса получаемой партии ЛС, кг [9].

Технология получения

На аналитических весах последовательно отвесили 1190,00 г ПЭГ-400, 30,00 г нифедипина, 150,00 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С до полного растворения ДВ в ПЭГ-400. Параллельно проводили расплавление 980,00 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С.

После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к раствору нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С до получения однородного раствора. Затем, на аналитических весах отвесили 200,00 г воды очищенной, 300,00 г глицерина 85 % и 150,00 г твин-20 и последовательно внесли в раствор нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500.

Перемешивали при 60 °С до получения гомогенной смеси.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С [46].

ЛС Олифипин на основе модельного состава № 13

Расчет АФС нифедипина для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{1 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_1 – технологическая масса АФС нифедипина, г;

1 – содержание АФС нифедипина в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет АФС облепихового масла для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_2 = \frac{5 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_2 – технологическая масса АФС облепихового масла, г;

5 – содержание АФС облепихового масла в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет ПЭГ-400 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_3 = \frac{38 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_3 – технологическая масса ПЭГ- 400, г;

38 – содержание ПЭГ-400 в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет ПЭГ-1500 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_4 = \frac{31 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_4 – технологическая масса ПЭГ-1500, г;

31 – содержание ПЭГ-1500 в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет глицерина 85 % для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_5 = \frac{8,4 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_5 – технологическая масса глицерина 85 %, г;

8,4 – содержание глицерина 85 % в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет твин-20 для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_6 = \frac{10 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_6 – технологическая масса твин-20, г;

10 – содержание твин-20 в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг.

Расчет воды очищенной для получения партии ЛС Олифипин проводят по следующей формуле:

$$X_7 = \frac{6,6 \times M \times 1000}{100},$$

где:

X_7 – технологическая масса воды очищенной, г;

6,6 – содержание воды очищенной в % от общей массы;

M – масса получаемой партии ЛС, кг [9].

Технология получения

На аналитических весах последовательно отвесили 1140,00 г ПЭГ-400, 30,00 г нифедипина, 150,00 г концентрата облепихового масла и смешали на водяной бане при температуре 60 °С до полного растворения ДВ в ПЭГ-400. Параллельно проводили расплавление 930,00 г ПЭГ-1500 на водяной бане при температуре 60 °С.

После полного расплавления, ПЭГ-1500 добавили к раствору нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и перемешивали при 60 °С до получения однородного раствора. Затем, на аналитических весах отвесили 200,00 г воды очищенной, 250,00 г глицерина 85 % и 300,00 г твин-20 и последовательно внесли в раствор нифедипина и облепихового масла в ПЭГ-400 и ПЭГ-1500.

Перемешивали при 60 °С до получения гомогенной смеси.

Полученный гель оставили на 12 часов при температуре 4 °С [46].

Данные расчетов на загрузку оборудования вошли в проект опытно-промышленного регламента (Приложение Г).

4.2 Технологическая схема получения лекарственного средства Олифипин

Технологическая схема получения ЛС играет ключевую роль в производстве качественных и безопасных ЛС. Ее наглядное отображение последовательности выполнения технологических процессов позволяет обеспечить стандартизацию,

экономичность, повторяемость, оптимизацию, контроль и качество производства ЛС (Рисунок 4.1).

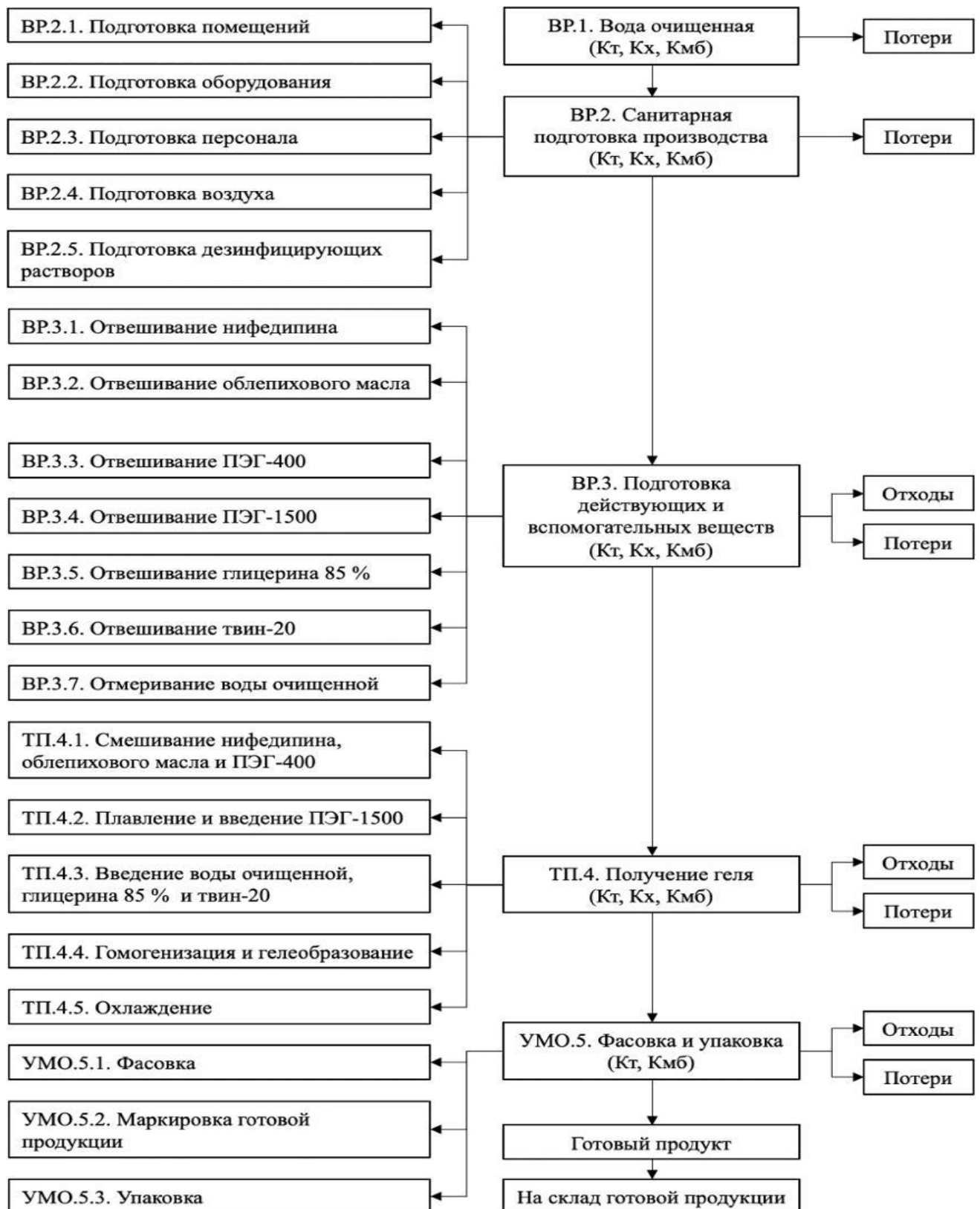


Рисунок 4.1 – Технологическая схема получения ЛС Олифипин

Таблица 4.1 – Перечень контрольных точек производства ЛС Олифипин

Наименование стадии	Кт	Целевое значение	Единицы измерения
ТП.4.1. Смешивание нифедипина, облепихового масла и ПЭГ-400	Температура внутри реактора	55 – 60	°С
	Время перемешивания	3 – 5	минуты
	Объем смеси	Согласно производственной рецептуре	-
	Конструктивная особенность смесителя	Верхнеприводная планетарная мешалка	-
	Скорость вращения мешалки	200	об/мин
	Высота мешалки от дна емкости	5	см
	Материал смесителя	Нержавеющая сталь	-
	Вместимость	6	л
	Нагревательный элемент	Внешний контур в виде рубашки на реактор	-
	Категория микробиологической чистоты	2	-

Продолжение таблицы 4.1

Наименование стадии	Кт	Целевое значение	Единицы измерения
ТП.4.2. Плавление и введение ПЭГ-1500	Температура внутри реактора	55 – 60	°С
	Время перемешивания	3 – 5	минуты
	Объем смеси	Согласно производственной рецептуре	-
	Конструктивная особенность смесителя	Верхнеприводная планетарная мешалка	-
	Скорость вращения мешалки	200	об/мин
	Высота мешалки от дна емкости	5	см
	Материал смесителя	Нержавеющая сталь	-
	Вместимость	6	л
	Нагревательный элемент	Внешний контур в виде рубашки на реактор	-
	Категория микробиологической чистоты	2	-

Продолжение таблицы 4.1

Наименование стадии	Кт	Целевое значение	Единицы измерения
ТП.4.3. Введение воды очищенной, глицерина 85 % и твин-20	Температура внутри реактора	55 – 60	°С
	Время перемешивания	3 – 5	минуты
	Объем смеси	Согласно производственной рецептуре	-
	Конструктивная особенность смесителя	Верхнеприводная планетарная мешалка	-
	Скорость вращения мешалки	200	об/мин
	Высота мешалки от дна емкости	5	см
	Материал смесителя	Нержавеющая сталь	-
	Вместимость	6	л
	Нагревательный элемент	Внешний контур в виде рубашки на реактор	-
	Категория микробиологической чистоты	2	-

Продолжение таблицы 4.1

Наименование стадии	Кт	Целевое значение	Единицы измерения
ТП.4.4. Гомогенизация	Температура внутри реактора	50 – 55	°С
	Время перемешивания	10 – 15	минуты
	Объем смеси	Согласно производственной рецептуре	-
	Конструктивная особенность смесителя	Верхнеприводная планетарная мешалка	-
	Скорость вращения мешалки	150	об/мин
	Высота мешалки от дна емкости	5	см
	Материал смесителя	Нержавеющая сталь	-
	Вместимость	6	л
	Нагревательный элемент	Внешний контур в виде рубашки на реактор	-
	Категория микробиологической чистоты	2	-
ТП.4.5. Охлаждение	Температура охлаждения	2 – 8	°С
	Время охлаждения	11 – 12	часы

4.3 Аппаратурная схема получения лекарственного средства Олифипин

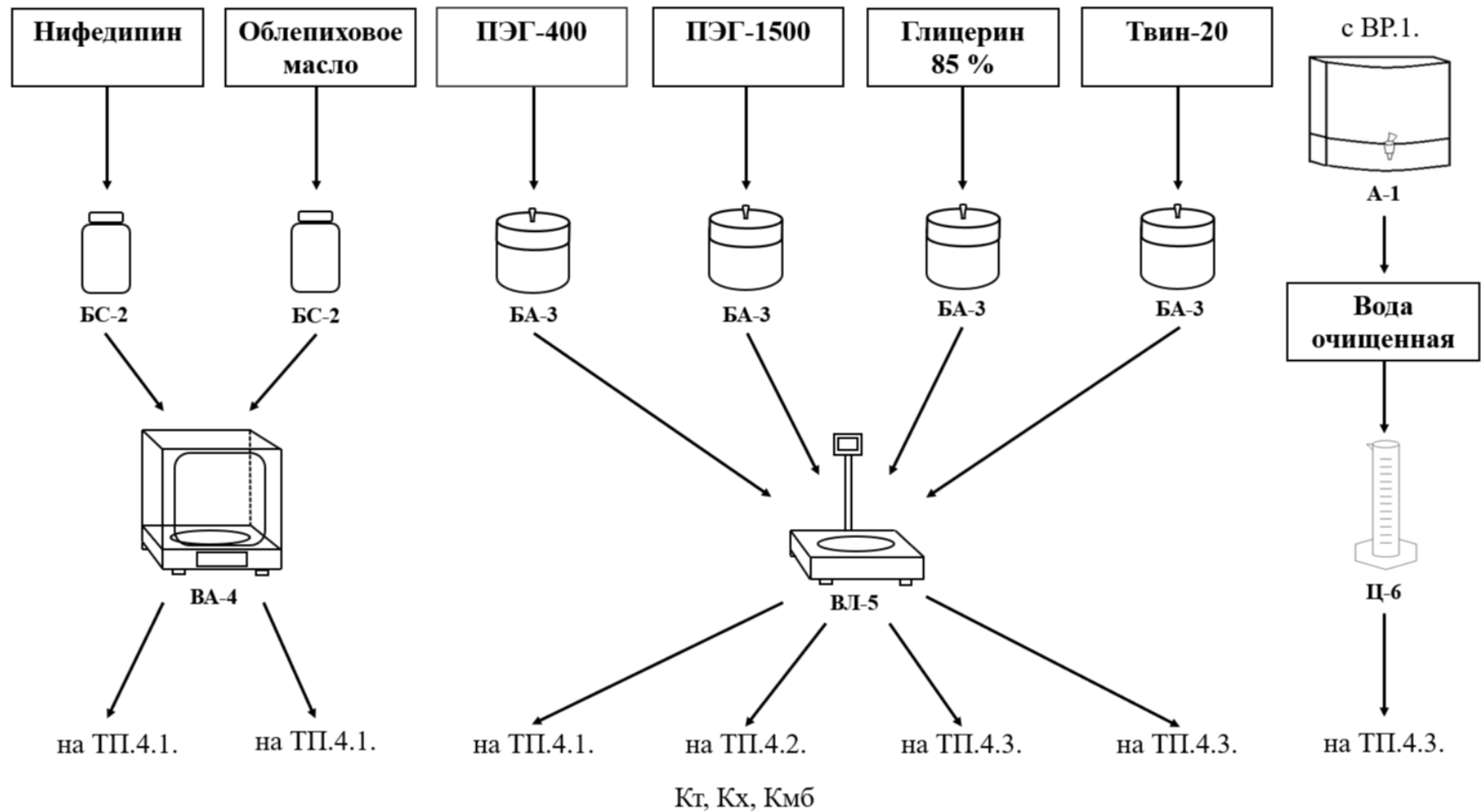


Рисунок 4.2 – Стадия ВР.3. Подготовка действующих и вспомогательных веществ

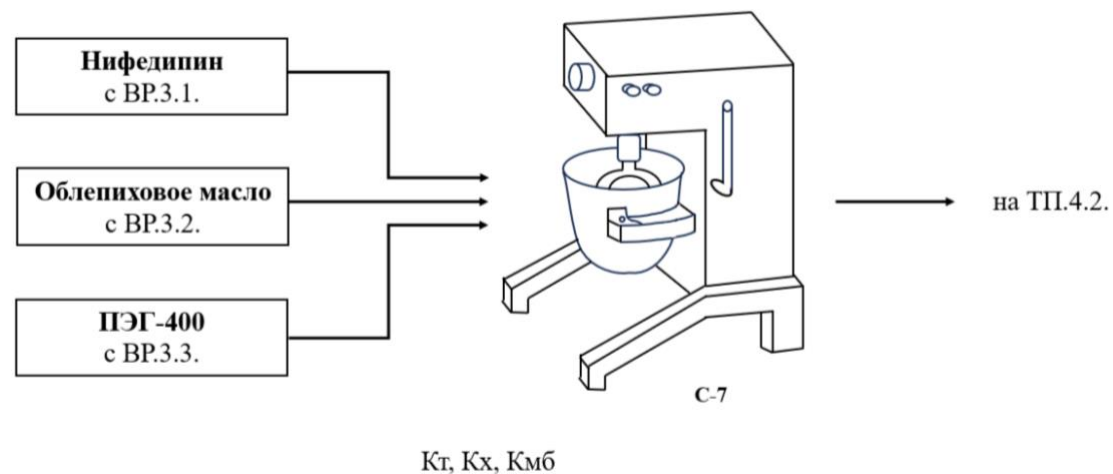


Рисунок 4.3 – Стадия ТП.4.1. Смешивание нифедипина, облепихового масла и ПЭГ-400



Рисунок 4.4 – Стадия ТП.4.2. Плавление и введение ПЭГ-1500

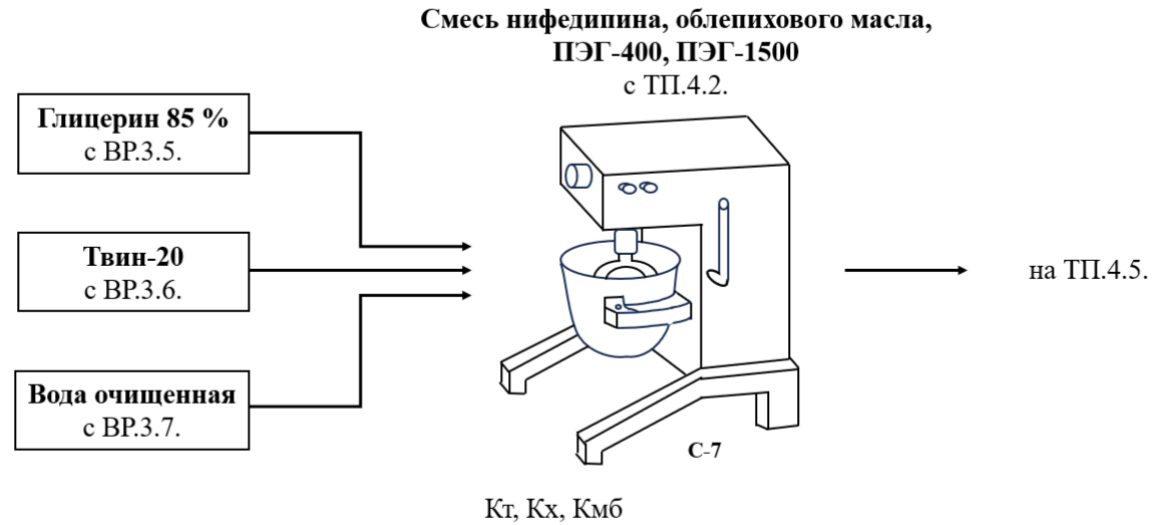


Рисунок 4.5 – Стадии ТП.4.3. Введение воды очищенной, глицерина 85 % и твин-20 и ТП.4.4. Гомогенизация и гелеобразование

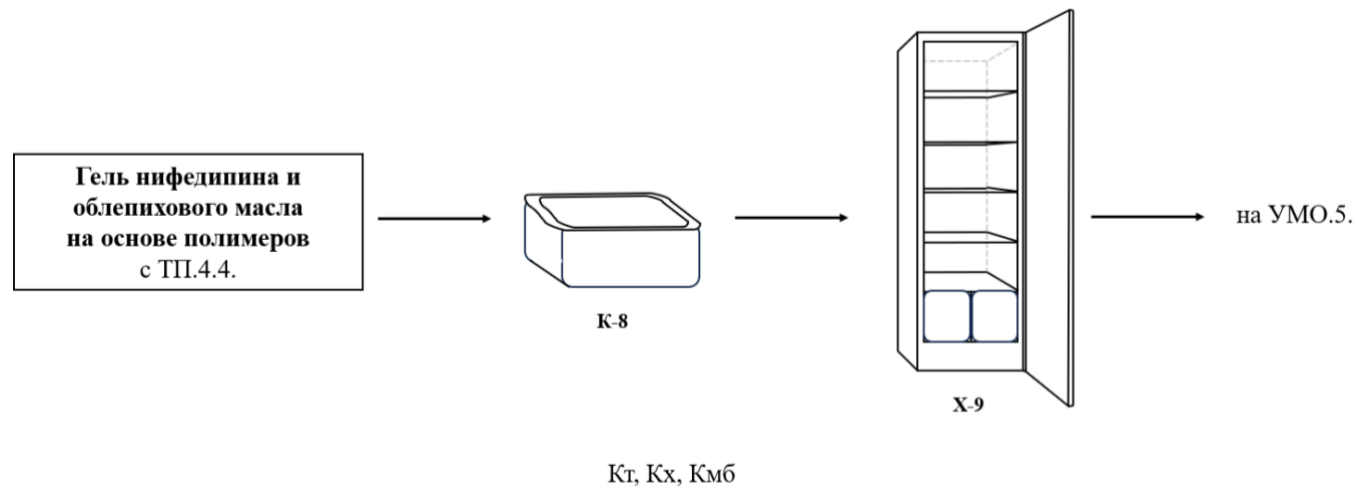


Рисунок 4.6 – Стадия ТП.4.5. Охлаждение

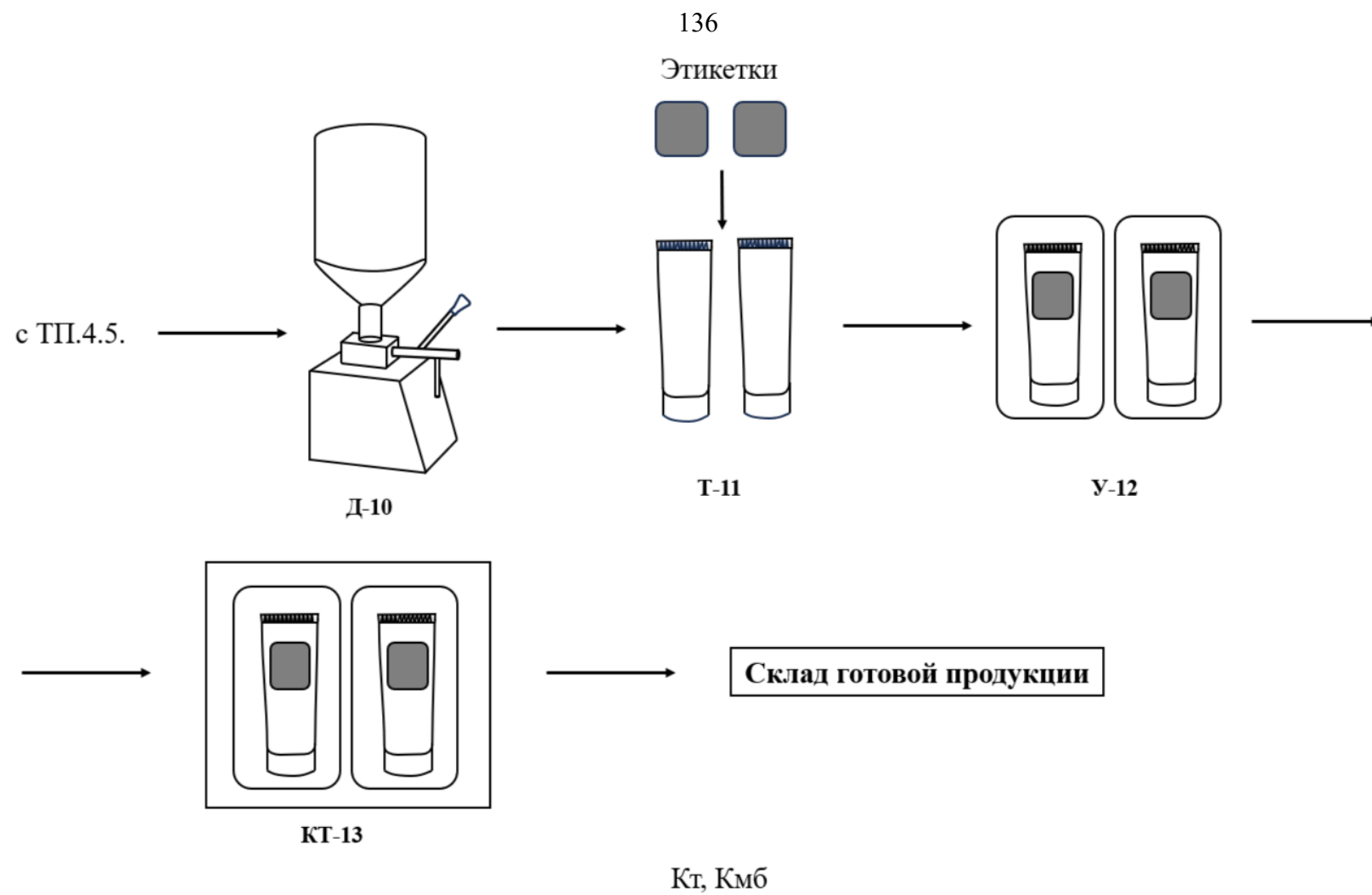


Рисунок 4.7 – Стадия УМО.5. Фасовка и упаковка

Таблица 4.2 – Перечень основного оборудования и приборов, изображённых на аппаратурной схеме производства

Обозначение	Наименование	Количество, шт.	Примечание
А-1	Аквадистиллятор	1	Объем бака-накопителя 4 л
БС-2	Бюкс для взвешивания стеклянный	2	Стаканчик для взвешивания низкий (бюкс) СН 60/14 мм ГОСТ 21400-75
БА-3	Бюкс для взвешивания алюминиевый	4	Бюкс алюминиевый № 5
ВА-4	Весы аналитические	1	Наибольший предел взвешивания 210,000 г Дискретность 0,100 мг
ВЛ-5	Весы лабораторные	1	Наибольший предел взвешивания 1200,00 г Дискретность 0,01 г
Ц-6	Цилиндр мерный	1	Цилиндр мерный стеклянный с носиком объемом 250 мл Цена деления 2 мл ГОСТ 1770-74
С-7	Смеситель	1	Смеситель с верхнеприводной планетарной мешалкой Вместимость 6 л Максимальная скорость вращения мешалки 200 об/мин

Продолжение таблицы 4.2

Обозначение	Наименование	Количество, шт.	Примечание
К-8	Контейнер	1	Контейнер с крышкой из нержавеющей стали Объем 4 л
Х-9	Холодильник	1	Температура в холодильном отделении от +2 до +8 °С
Д-10	Дозатор	1	Дозатор мягких ЛФ поршневой ручной Объем бункера 10 кг Диапазон заполнения 5 – 50 г
Т-11	Туба	200	Тубы из АBL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренные колпачком из полипропилена Диаметр входного отверстия тубы 8 мм
У-12	Упаковка вторичная	200	Пачка картонная
КТ-13	Короб транспортный	20	Короб из гофрированного картона ГОСТ 33781-2016

4.4 Выбор упаковки лекарственного средства Олифипин

Подбор оптимальной упаковки ЛС является важным этапом ФР ЛП, поскольку упаковка защищает ЛС от внешних воздействий, обеспечивает стабильность ДВ и ВВ, удобство хранения и транспортировки, а также гарантирует безопасность для пациента.

Выбор упаковки для мягких ЛФ требует учета ряда ключевых критериев, направленных на сохранение качества препарата, удобство использования и соответствие нормативным требованиям. В первую очередь, упаковка должна обеспечивать герметичность и защиту от внешних факторов, таких как свет, кислород и влага, которые могут привести к окислению, высыханию или изменению консистенции ЛС. Для этого часто используются непрозрачные материалы (алюминиевые тубы, пластиковые или комбинированные тубы с металлизированным покрытием), а также упаковки с плотно закрывающимися крышками. Важным аспектом является химическая инертность материала упаковки по отношению к компонентам ЛФ – например, алюминиевые тубы подходят для жирных основ, а пластиковые (полиэтиленовые, полипропиленовые, АВЛ-ламинантные) – для водных и гидрофильных составов. Удобство применения также играет значительную роль: упаковка должна позволять легко дозировать средство, быть эргономичной и безопасной. Кроме того, следует учитывать требования нормативной документации, которая регламентирует допустимые материалы, маркировку и условия хранения.

Выбор упаковки ЛС Олифипин был проведен в соответствии с требованиями Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78, Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ, ГФ РФ и ФЕАЭС. 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 [6, 39, 40, 49].

Поскольку разработанное ЛС Олифипин представляет собой однородный структурно устойчивый гель вязкой консистенции, то оптимальным для данной ЛФ

будет использование в качестве первичной упаковки тубы. В частности, были выбраны тубы из ABL-ламината, вместимостью 15,0 г, что соответствует массе ЛФ. На тубы были нанесены защитные отрывные мембраны. В качестве системы укупорки были подобраны колпачки из полипропилена. Первичная упаковка ЛС Олифипин представлена на рисунке 4.8.



Рисунок 4.8 – Первичная упаковка ЛС Олифипин

Тубы из ABL-ламината обладают рядом значительных преимуществ, которые делают их оптимальным выбором для упаковки ЛС, косметики и других чувствительных продуктов. ABL-ламинат обеспечивает высочайший уровень защиты содержимого благодаря многослойной структуре, включающей алюминиевую фольгу, которая служит непроницаемым барьером для света, кислорода, влаги и посторонних запахов. Это особенно важно для легкоокисляющихся или фоточувствительных веществ, к которым относятся нифедипин и облепиховое масло.

Благодаря инертности алюминия упаковка не вступает в реакцию с компонентами ЛФ, что гарантирует стабильность формулы и продлевает срок годности.

Еще одним преимуществом является пластичность материала — тубы из AVL-ламината легко поддаются деформации без риска разрыва, что обеспечивает удобное дозирование и минимальные остатки продукта. Такие тубы также отличаются высокой прочностью и устойчивостью к механическим повреждениям, что снижает риск деформации при транспортировке.

Для подтверждения правильности выбора первичной упаковки было проведено стресс-исследование совместимости при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % в течение 7 дней.

Образцы гелей модельных составов № 12 и 13 в количестве 15,0 г, по 10 единиц каждого состава ЛС Олифипин были упакованы в тубы из AVL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренные колпачком из полипропилена и помещены в камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия).

Перед началом исследования были определены критерии несовместимости АФС и ВВ с компонентами первичной упаковки: изменение внешнего вида (цвета, прозрачности), выпадение осадка, потеря структурной устойчивости, изменение вязкости, увеличение примесей основного характера и родственных примесей, появление ранее неидентифицированных примесей, уменьшение количественного содержания АФС нифедипина и АФС облепихового масла.

Результаты стресс-исследования совместимости первичной упаковки с компонентами ЛФ представлены в таблице 4.3.

Было установлено, что первичная упаковка в виде тубы из AVL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренной колпачком из полипропилена, является совместимой с компонентами ЛС Олифипин.

Таким образом, использование данной первичной упаковки для ЛС Олифипин можно считать научно и практически обоснованным.

Таблица 4.3 – Результаты стресс-исследования совместимости первичной упаковки с компонентами ЛФ

Показатели качества		Модельный состав, №	
		12	13
Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)		Соответствует	Соответствует
Вязкость		$4,55 \pm 0,001$	$4,28 \pm 0,001$
Родственные примеси, %	А	Не обнаружено	Не обнаружено
	В	Не обнаружено	Не обнаружено
	Любая другая отдельная примесь	$0,01 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,001$
	Сумма	$0,01 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,001$
Примеси основного характера, %		$0,02 \pm 0,001$	$0,04 \pm 0,001$
Количественное содержание, %	Нифедипин	$100,75 \pm 0,001$	$99,48 \pm 0,001$
	Облепиховое масло	$99,37 \pm 0,001$	$100,33 \pm 0,001$

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

1. 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.

2. Разработаны технологические и аппаратурные схемы для производства ЛС Олифипин. Эти схемы детально иллюстрируют последовательность производственных операций, структурируя их по этапам и технологическим процессам. В них отражены основные материальные потоки, включая поступление сырья и получение промежуточных продуктов, а также идентифицированы зоны образования отходов и потерь. Кроме того, представлены системы очистки и утилизации. Выбраны оптимальные технологические режимы и определены критические стадии производственного процесса.

3. Разработан проект опытно-промышленного регламента производства ЛС Олифипин, которым завершается отработка новой технологии производства на опытно-промышленном этапе.

4. Для упаковки ЛС Олифипин выбрана туба из АВЛ-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренной колпачком из полипропилена. При подборе упаковки 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 ± 5 % в течение 7 дней. Было установлено, что выбранная первичная упаковка является совместимой с компонентами ЛС Олифипин.

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ОЛИФИПИН

5.1 Определение контроля качества нифедипина в составе лекарственного средства Олифипин

5.1.1 Разработка методики определения подлинности

Для установления подлинности АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13 была проведена качественная реакция по методике, представленной в главе 2.

Перед проведением качественной реакции необходимо было рассчитать массу навески ЛФ. Известно, что в одной тубе ЛФ массой 15,00 г содержится 0,15 г АФС нифедипина. Для проведения качественной реакции было необходимо отобрать навеску ЛФ с содержанием АФС нифедипина, равным 0,025 г. Следовательно, масса навески ЛФ составляла 2,50 г.

Для проведения качественной реакции были приготовлены 1 % раствор натрия нитрита, раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, раствор аммония сульфата по следующим методикам:

1. 1 % раствор натрия нитрита.

В мерном цилиндре объемом 20,00 мл отмеривают 10,00 мл 10 % раствора натрия, переносят в колбу объемом 100,00 мл и разбавляют водой очищенной до метки.

2. Раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида.

На аналитических весах отвешивают 0,50 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, переносят в колбу объемом 150,00 мл и растворяют в 100,00 мл воды очищенной.

3. Раствор аммония сульфата.

На аналитических весах отвешивают 5,00 г аммония сульфата, переносят в колбу объемом 150,00 мл и растворяют в 100,00 мл воды очищенной [2].

Качественная реакция была проведена по следующей методике:

На аналитических весах отвесили 2,50 г ЛФ в мерный стакан, объемом 50,00 мл. Затем последовательно прибавили заранее отмеренные 1,50 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 3,50 мл воды очищенной и 5,00 мл спирта этилового 96 % и нагревали до полного растворения.

Отвесили на аналитических весах 0,50 г цинка гранулированного, прибавили в образовавшийся раствор и оставили на 5 минут.

Полученный раствор профильтровали при помощи фильтровальной бумаги, к фильтрату прибавили заранее отмеренные 5,00 мл 1 % раствора натрия нитрита и оставили на 2 минуты. Затем прибавили заранее отмеренные 2,00 мл раствора аммония сульфамата и 2,00 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, смесь энергично встряхивали. Наблюдалось образование красного окрашивания, не исчезающего в течение 5 минут [13].

Схема качественной реакции подтверждения подлинности АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13 представлена на рисунке 5.1.

Результат проведения качественной реакции свидетельствует о подлинности АФС нифедипина в модельных составах гелей № 12 и 13.

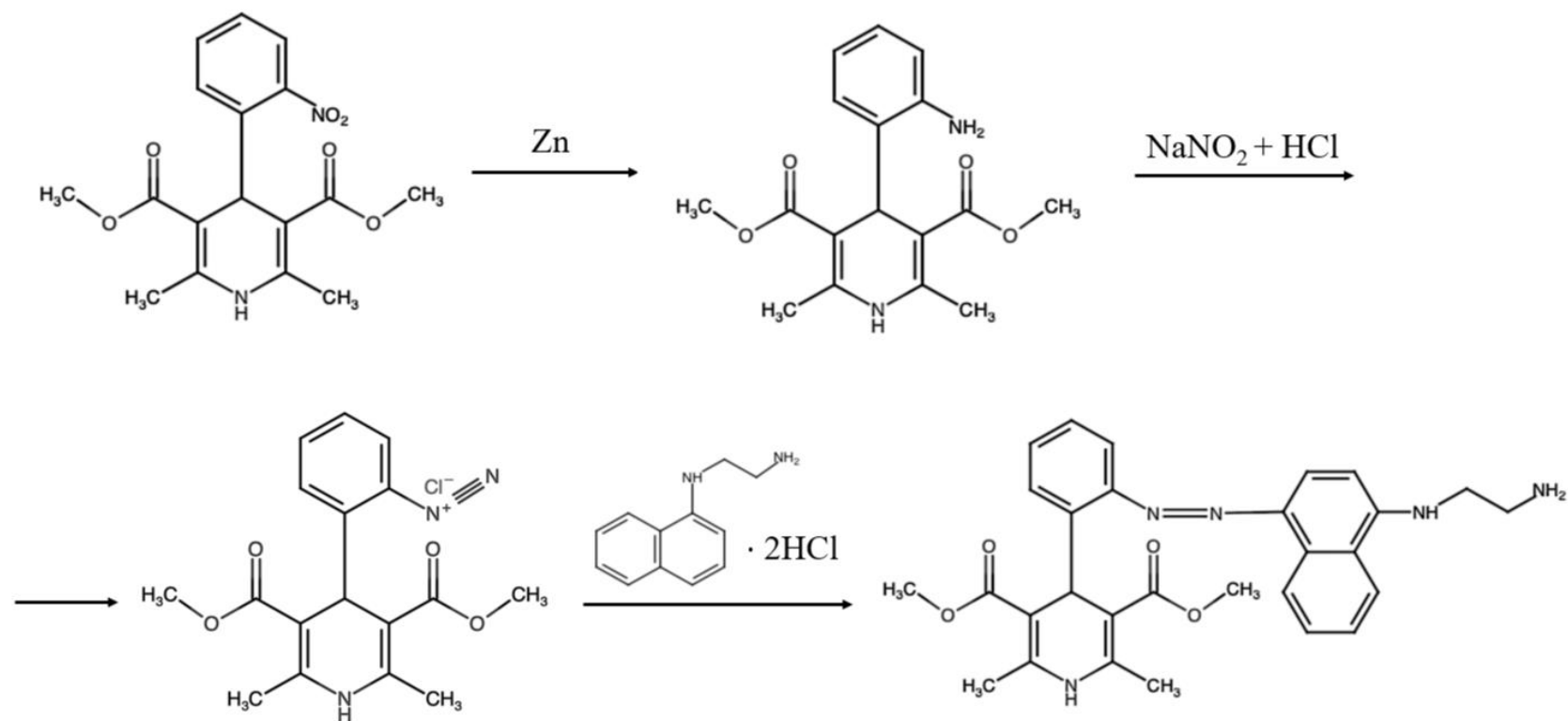


Рисунок 5.1 – Схема качественной реакции подтверждения подлинности АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13

5.1.2 Разработка и валидация методики количественного определения

Количественное определение содержания АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13 было проведено методом цериметрии. Конечную точку определяли визуально по изменению окраски редокс-индикатора ферроина.

Методика количественного определения содержания АФС нифедипина описана в главе 2.

Эксперимент был проведен в пятикратном повторении для каждого модельного состава. В качестве титранта использовали 0,1 М раствор церия (IV) сульфата, индикатором был раствор ферроина, конечной точкой титрования являлось исчезновения розовой окраски раствора.

Для проведения количественного определения содержания АФС нифедипина в составе ЛФ необходимо было рассчитать теоретический объем титранта для приготовления растворов и подбора лабораторной посуды.

В соответствии с законом эквивалентов использовали следующую формулу:

$$\frac{1}{2} \times M_t \times V_t = M_i \times V_i$$

$$V_t = \frac{M_i \times V_i}{\frac{1}{2} \times M_t} = \frac{0,015 \times 0,025}{\frac{1}{2} \times 0,1} = 0,00751 ,$$

где:

$\frac{1}{2}$ – фактор эквивалентности,

M_t – молярная концентрация титрованного раствора – церия (IV) сульфата, моль/л;

V_t – эквивалентный объем титрованного раствора – церия (IV) сульфата, л;

M_i – молярная концентрация определяемого вещества – АФС нифедипина, моль/л;

V_i – объем определяемого вещества – АФС нифедипина, л [47].

Следовательно, на титрование 0,13 г АФС нифедипина будет израсходовано 0,00751 л раствора церия (IV) сульфата, что соответствует 7,51 мл. Для проведения

количественного определения необходимо будет приготовить раствор титранта объемом 10,00 мл.

Далее был произведен расчет навески ЛФ. Для проведения количественного определения необходимо было взять 0,13 г АФС нифедипина. Одна туба ЛФ массой 15,00 г содержит 0,15 г АФС нифедипина. Следовательно, необходимо было взять навеску ЛФ, равную 13,00 г.

Количественное определение АФС нифедипина в составе ЛФ было проведено по следующей методике:

На аналитических весах отвесили 13,00 г (точная навеска) ЛФ и перенесли в мерный стакан объемом 100,00 мл. К навеске ЛФ добавили заранее отмеренные 25,00 мл 2-метил-2-пропанола и 25,00 мл хлорной кислоты. Мерный стакан устанавливали на магнитную мешалку ИКА С-mag Hs7 (Германия), помещали на дно стакана якорный магнит и перемешивали в течение 15 минут при 400 об/мин до получения гомогенного раствора. Затем в мерный добавляли заранее отмеренные 0,10 мл раствора ферроина. Бюретку объемом 2,00 мл по частям заполняли заранее отмеренными 10,00 мл раствора церия (IV) сульфата и начинали титрование при постоянном перемешивании при 200 об/мин и постепенном добавлении 0,01 мл титранта. Титрование проводили до исчезновения розовой окраски раствора. Параллельно проводили контрольный опыт [2].

Условия проведения разработанной методики количественного определения АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.1. Механизм химической реакции между АФС нифедипина и церия (IV) сульфатом представлен на рисунке 5.2.

Результаты количественного определения АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.2.

Результаты были статистически обработаны с получением значений RSD (коэффициента вариации, %).

Полученные результаты свидетельствуют о соответствии содержания АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13.

Таблица 5.1 – Условия проведения разработанной методики количественного определения АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13

Характеристика проведения	Единицы измерения	Значения
Навеска образца геля	г	13,00
Объем раствора 2-метил-2-пропанола	мл	25,00
Объем раствора хлорной кислоты	мл	25,00
Объем раствора церия (IV) сульфата	мл	10,00
Объем раствора ферроина	мл	0,10
Время перемешивания	мин	15
Скорость перемешивания	об/мин	400
Объем бюретки	мл	2,00
Скорость перемешивания при проведении титрования	об/мин	200
Фиксирования точки эквивалентности	-	Исчезновение розовой окраски раствора

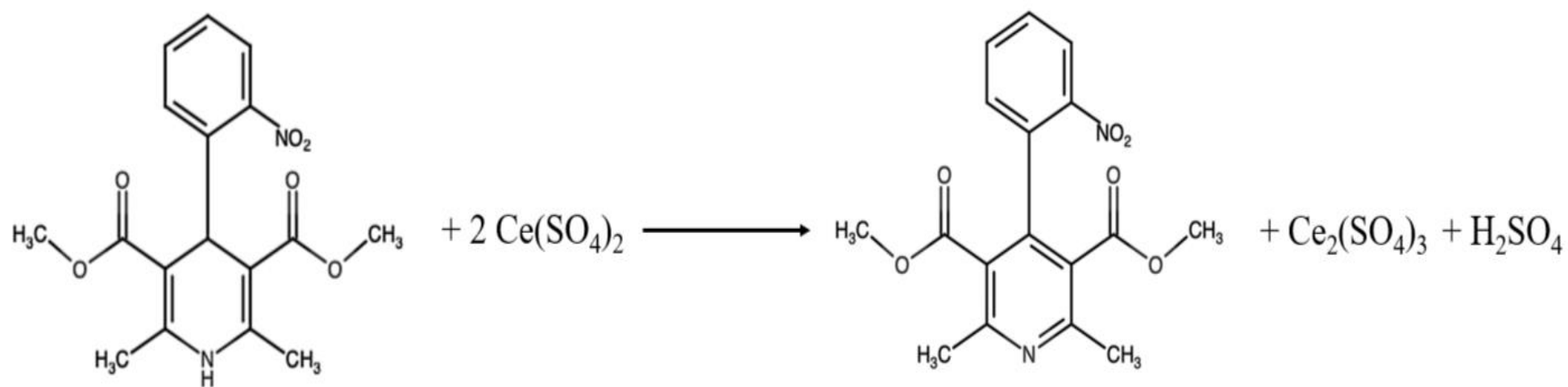


Рисунок 5.2 – Механизм химической реакции между АФС нифедипина и церия (IV) сульфатом

Таблица 5.2 – 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 израсходованного церия (IV) сульфата, мл; X – содержание АФС нифедипина в образцах гелей модельных составов № 12 и 13, %								

Валидация аналитической методики оценки количественного определения АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13 выполнялась в соответствии с требованиями Решения Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 113, ГФ РФ, ФЕАЭС, ICH Q2(R2) [6, 40, 43, 49].

Специфичность аналитической методики

Для характеристики специфичность определяли объем титранта, необходимого для проведения титрования калибровочных растворов стандартного образца АФС нифедипина при каждом значении pH (1,2; 4,5; 6,8). Результаты исследования характеристики специфичности методики, представленные в таблице 5.3, демонстрируют совпадение объема титранта, необходимого для проведения титрования АФС нифедипина. Влияние среды растворения на интерпретацию результатов при данной аналитической методике не установлено.

Таблица 5.3 – Результаты исследования характеристики специфичность аналитической методики

Образец	Объем титранта, мл	$X_{cp} \pm V_x$
Исходный раствор стандартного образца	7,55	$\pm 0,04$
	7,62	
	7,58	
Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС нифедипина 0,15 г в среде со значением pH $1,0 \pm 0,2$	7,46	$\pm 0,04$
	7,54	
	7,50	
Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС нифедипина 0,15 г в среде со значением pH $4,5 \pm 0,2$	7,52	$\pm 0,04$
	7,60	
	7,55	

Продолжение Таблицы 5.3

Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС нифедипина 0,15 г в среде со значением рН $6,8 \pm 0,2$	7,53	$\pm 0,04$
	7,48	
	7,46	

Повторяемость

Результаты исследования характеристики повторяемость для калибровочных растворов представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Оценка валидационной характеристики повторяемость для калибровочных растворов

	Масса АФС нифедипина, г		
	0,06	0,12	0,18
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Объем титранта церия (IV) сульфата, мл		
1	3,06	6,89	9,2216
2	3,02	6,94	9,2124
3	3,15	6,75	9,0098
4	3,10	6,77	9,0516
5	3,15	6,86	9,1133
Метрологические измерения			
Среднее значение	3,10	6,84	9,12
Стандартное отклонение	0,05713	0,08042	0,09449
RSD, %	1,85	1,18	1,04

Относительное стандартное отклонение, рассчитанное для объема титранта церия (IV) сульфата, израсходованного на титрование калибровочных растворов АФС нифеидипина, не превышало критерия оценки, который равен 2,0 %.

Промежуточная прецизионность

Результаты оценки характеристики промежуточная прецизионность для калибровочных растворов представлены в таблицах 5.5 и 5.6.

Таблица 5.5 – Оценка валидационной характеристики промежуточной прецизионность для калибровочных растворов, проведенная химиком-аналитиком 1

	Масса АФС, г		
	0,06	0,12	0,18
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Объем титранта церия (IV) сульфата, мл		
1	3,06	6,93	9,05
2	3,00	6,81	9,17
3	3,11	6,83	9,13
4	3,08	7,02	9,21
5	3,01	7,02	8,97
Метрологические измерения			
Среднее значение	3,05	6,92	9,10
Стандартное отклонение	0,0460	0,0977	0,0979
RSD, %	1,51	1,41	1,08

Таблица 5.6 – Оценка валидационной характеристики промежуточной прецизионность для калибровочных растворов, проведенная химиком-аналитиком 2

	Масса АФС, г		
	0,06	0,12	0,18
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Объем титранта церия (IV) сульфата, мл		
1	3,02	6,89	8,90
2	3,12	6,86	8,93
3	3,04	6,70	8,91
4	3,04	6,69	9,17
5	3,10	6,79	8,97
Метрологические измерения			
Среднее значение	3,06	6,79	8,98
Стандартное отклонение	0,04300	0,08840	0,10904
RSD, %	1,40	1,30	1,21

Результаты вычисления критериев Фишера (F) и Стьюдента представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Результаты вычислений критериев Фишера(F) и Стьюдента

	Химик 1	Химик 2	Химик 1	Химик 2	Химик 1	Химик 2
№ раствора	2		4		5	
Проба №	Объем титранта церия (IV) сульфата, мл					
1	3,06	3,02	6,93	6,89	9,05	8,90
2	3,00	3,12	6,81	6,86	9,17	8,93

Продолжение Таблицы 5.7

3	3,11	3,04	6,83	6,70	9,13	8,91
4	3,08	3,04	7,02	6,69	9,21	9,17
5	3,01	3,10	7,02	6,79	8,97	8,97
Дисперсия S^2_x	0,002114	0,001849	0,0095445	0,007815	0,0095848	0,0118902
Критерий Фишера	0,9000		0,8511		0,8396	
Критерий Стьюдента	0,7834		0,1039		0,0534	

Диапазон определения

В нашем случае методика предназначена для количественного определения ЛС в ходе исследования, в данном случае диапазон требуется установить в интервале от 60 до 140 % от предполагаемого значения определяемого аналитического содержания АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13.

Линейность аналитической методики

Была установлена линейность аналитической методики количественного определения содержания АФС нифедипина в гелях модельных составов № 12 и 13. Для установления линейности аналитической методики эксперименты были проведены в пятикратном повторении по разработанной методике. Содержание АФС нифедипина в ЛФ составило 20, 40, 60, 80 и 120 %. За 100 % приняли содержание АФС нифедипина в 1 тубе ЛФ массой 15,00 г, равное 0,15 г. Содержание АФС нифедипина в образцах гелей для построения градуировочного графика представлено в таблице 5.8. Анализ линейности аналитической методики

проводили по показаниям параметра коэффициента корреляции r , значение которого должно быть не менее 0,99 [6, 43].

Таблица 5.8 – Содержание АФС нифедипина в образцах гелей для построения градуировочного графика

Содержание АФС нифедипина, г	Градуировочная характеристическая точка АФС нифедипина, %
0,03	20,00
0,06	40,00
0,09	60,00
0,12	80,00
0,18	120,00

График зависимости израсходованного объема титранта церия (IV) сульфата от содержания АФС нифедипина в образцах гелей представлен на рисунке 5.3 и в таблице 5.9.

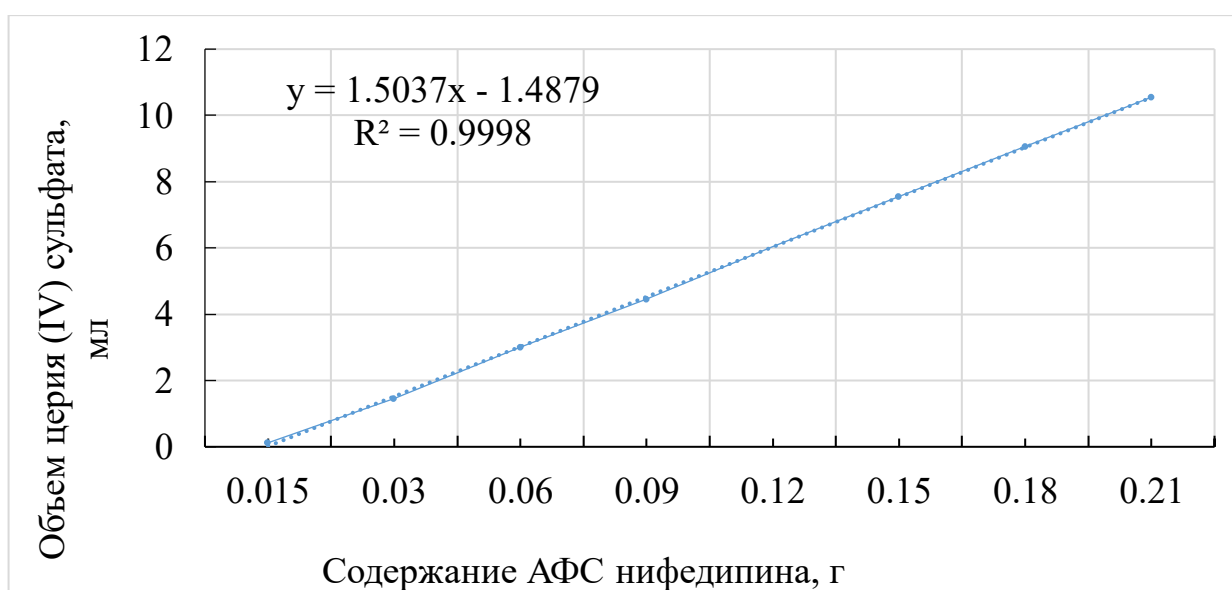


Рисунок 5.3 – График зависимости израсходованного объема титранта церия (IV) сульфата от содержания АФС нифедипина в образцах гелей

Правильность

Оценка характеристики правильности для калибровочных растворов представлена в таблице 5.10. Результаты вычислений всех метрологических параметров для оценки характеристики правильность для калибровочных и модельных растворов представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.9 – Результаты вычисления параметров для оценки линейности

Градуировочная характеристическая точка АФС нифедипина, %	Объем титранта церия (IV) сульфата, мл	Среднее значение объема титранта церия (IV) сульфата, мл	Метрологические параметры	
20,00	1,46	1,49	$\sum d_i^2$	0,0231
	1,48		S_x^2	0,0005
	1,48		S_x	0,0259
	1,53		S_r	0,0173
	1,49		RSD, %	1,7395
40,00	3,05	3,02	$\sum d_i^2$	0,0271
	3,03		S_x^2	0,0007
	3,01		S_x	0,0303
	3,03		S_r	0,0101
	2,97		RSD, %	1,0010
60,00	4,47	4,51	$\sum d_i^2$	0,0287
	4,54		S_x^2	0,0008
	4,50		S_x	0,0321
	4,55		S_r	0,0071
	4,51		RSD, %	0,7109

Продолжение таблицы 5.9

Градуировочная характеристическая точка АФС нифедипина, %	Объем титранта серия (IV) сульфата, мл	Среднее значение объема титранта серия (IV) сульфата, мл	Метрологические параметры	
80,00	5,97	6,02	$\sum d_i^2$	0,0331
	5,99		S_x^2	0,0011
	6,03		S_x	0,0370
	6,06		S_r	0,0061
	6,04		RSD, %	0,6150
120,00	9,09	9,03	$\sum d_i^2$	0,0519
	9,04		S_x^2	0,0027
	9,07		S_x	0,0581
	9,02		S_r	0,0064
	8,94		RSD, %	0,6427

Таблица 5.10 – Оценка характеристики правильности для калибровочных растворов

	Масса АФС, г											
	0,06				0,12				0,18			
	Номер калибровочного раствора											
	2				4				5			
	ИМ	РМ	ε	ОТ	ИМ	РМ	ε	ОТ	ИМ	РМ	ε	ОТ
1	0,06	0,0598	99,59	3,45	0,12	0,1195	99,59	6,90	0,18	0,1796	99,78	10,37
2	0,06	0,0596	99,30	3,44	0,12	0,1199	99,88	6,92	0,18	0,1789	99,40	10,33
3	0,06	0,0592	98,72	3,42	0,12	0,1190	99,16	6,87	0,18	0,1786	99,21	10,31
$\bar{X}$	99,20			3,44	99,54			6,90	99,46			10,34
CO	0,00026				0,00044				0,00053			
RSD, %	0,44233				0,36490				0,29555			
Примечание: РМ – рассчитанная масса в г; RSD – относительное стандартное отклонение; CO – стандартное отклонение; ОТ – объем титранта в мл; ИМ – известная масса в г; ε – точность в %; $\bar{X}$ – среднее значение												

Таблица 5.11 – Результаты вычислений всех метрологических параметров для оценки характеристики правильность для калибровочных и модельных растворов

№ раствора	X _i	$\bar{X}$	S ² _x	$\sum d_i^2$	S _x	S _R	RSD, %	Δz
2	3,45	3,44	0,00023	0,0111	0,0153	0,0044	0,44	0,15671
	3,44							
	3,47							
4	6,90	6,90	0,00063	0,01778	0,02517	0,00365	0,36	0,14234
	6,92							
	6,87							
5	10,37	10,34	0,00093	0,02222	0,03055	0,00296	0,30	0,12810
	10,33							
	10,31							

5.2 Определение контроля качества облепихового масла в составе лекарственного средства Олифипин

5.2.1 Разработка методики определения подлинности

Определение подлинности АФС облепихового масла было проведено методом спектрофотометрии. Исследование было проведено 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.

Методика определения подлинности АФС облепихового масла описана в главе 2.

Для определения подлинности были подготовлены испытуемые растворы гелей модельных составов № 12 и 13, где в качестве растворителя использовали н-гексан. Навеска каждого модельного состава геля составляла 0,05 г (точная навеска), которую помещали в мерную колбу объемом 50,00 мл и доводили до метки н-гексаном. Колбу устанавливали на магнитную мешалку ИКА С-mag Hs7 (Германия), расположенную под вытяжкой ввиду высокой летучести н-гексана, помещали на дно колбы якорный магнит и перемешивали в течение 10 минут при 300 об/мин до получения гомогенного раствора. Полученный раствор помещали в кварцевую кювету с толщиной слоя 10 мм и проводили измерение оптической плотности при спектральном диапазоне длины волн от 430 до 500 нм с шагом в 1 нм. В качестве раствора сравнения использовали н-гексан [5, 51].

Условия проведения разработанной методики определения подлинности АФС облепихового масла представлен в таблице 5.12.

Результаты измерения оптической плотности испытуемых растворов образцов гелей модельных составов № 12 и 13 представлены на рисунках 5.4 и 5.5.

Таблица 5.12 – Условия проведения разработанной методики определения подлинности АФС облепихового масла

Характеристика проведения	Единицы измерения	Значения
Навеска образца геля	г	0,05
Растворитель	-	Гексан х.ч.
Объем испытуемого раствора	мл	50,00
Время перемешивания	мин	10
Скорость перемешивания	об/мин	300
Прибор	-	Спектрофотометр
Спектральный диапазон длины волн	нм	430 – 500 с шагом 1
Источник излучения	-	Ксеноновая импульсная лампа
Материал кюветы	-	Кварцевое стекло марки КУ-1
Толщина слоя кюветы	мм	10
Раствор сравнения	-	Гексан х.ч.

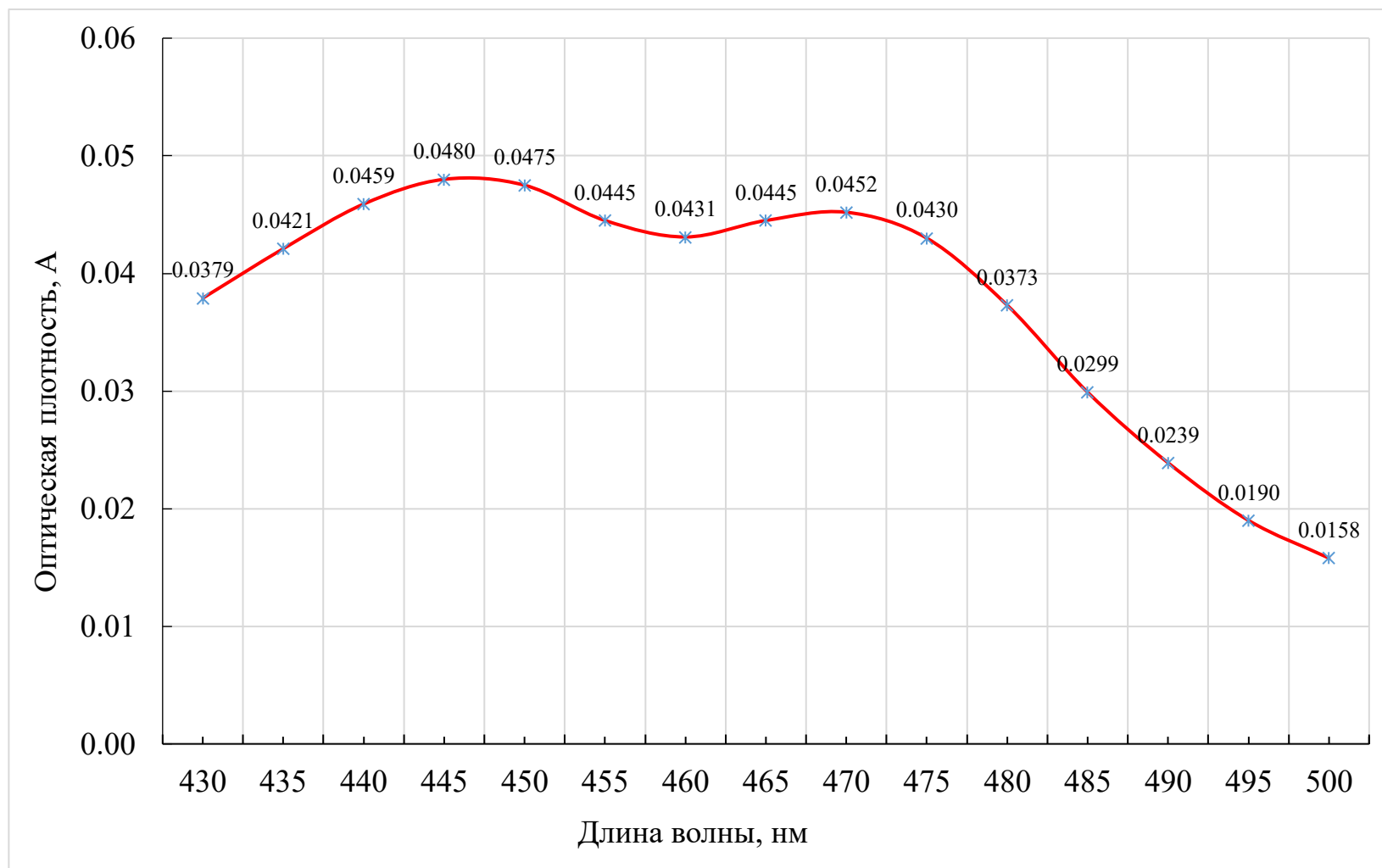


Рисунок 5.4 – Результаты измерения оптической плотности испытуемого раствора образцов геля модельного состава № 12

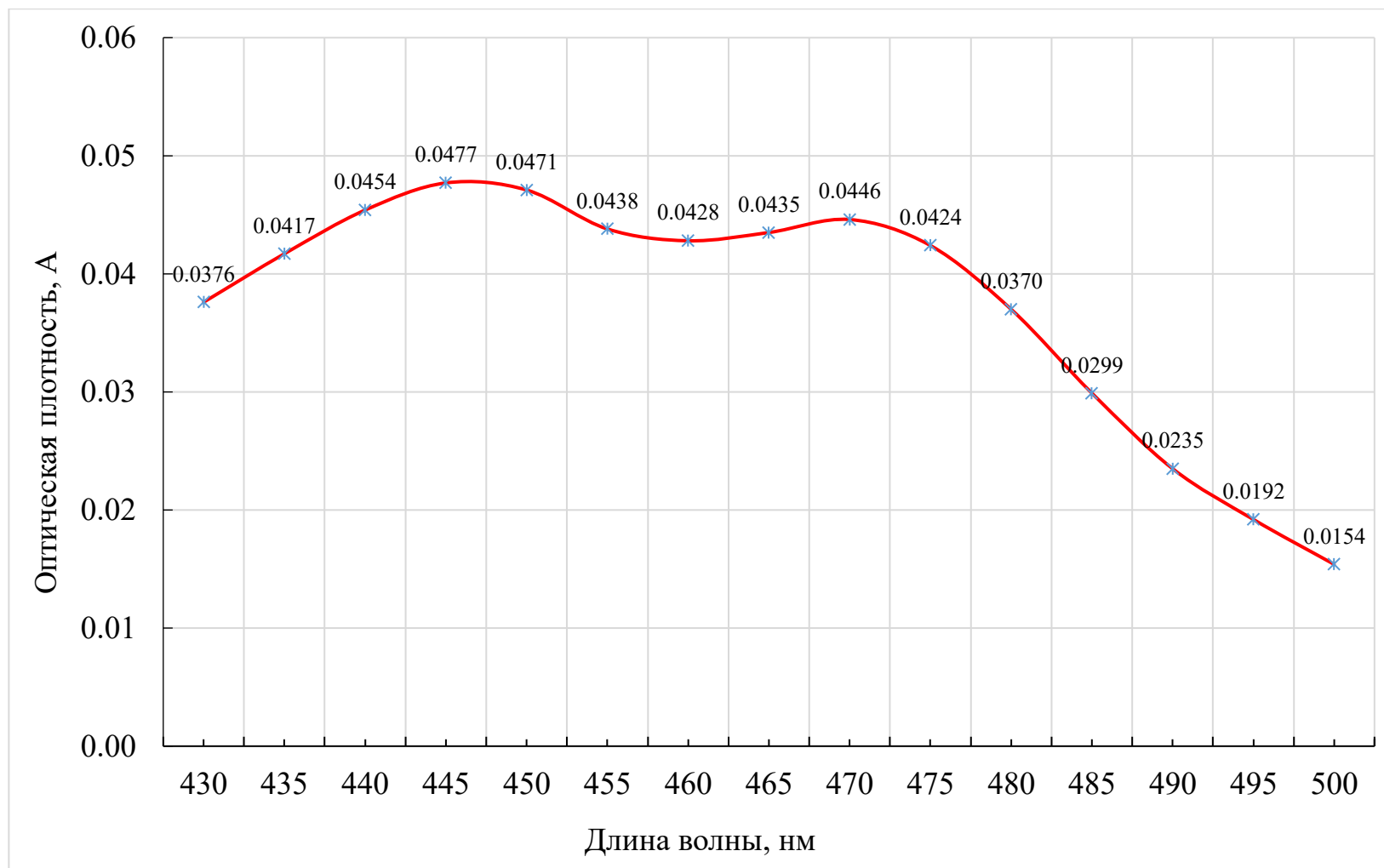


Рисунок 5.5 – Результаты измерения оптической плотности испытуемого раствора образцов геля
модельного состава № 13

Полученные в ходе исследования спектральные характеристики испытуемых растворов образцов гелей модельных составов № 12 и 13 соответствуют спектральным характеристикам, указанным в проекте фармакопейной статьи «Облепиховое масло», что свидетельствует о подлинности АФС облепихового масла в модельных составах гелей № 12 и 13.

5.2.2 Разработка и валидация методики количественного определения

Количественное определение содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в АФС облепихового масла в гелях модельных составов № 12 и 13 было проведено методом спектрофотометрии. Исследование было проведено 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.

Для количественного определения суммы каротиноидов были подготовлены по 3 испытуемых раствора геля каждого модельного состава № 12 и 13 соответственно, в качестве растворителя использовали н-гексан. Навеска каждого геля составляла 0,05 г (точная навеска), которую помещали в мерную колбу объемом 50,00 мл и доводили до метки гексаном. Колбу устанавливали на магнитную мешалку ИКА С-mag Hs7 (Германия), расположенную под вытяжкой ввиду высокой летучести н-гексана, помещали на дно колбы якорный магнит и перемешивали в течение 10 минут при 300 об/мин до получения гомогенного раствора. Полученный раствор помещали в кварцевую кювету с толщиной слоя 10 мм и производили измерение при длине волны 450 нм. В качестве раствора сравнения использовали н-гексан. Условия проведения разработанной методики количественного определения суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в АФС облепихового масла представлен в таблице 5.13 [2, 37, 51].

Результаты количественного определения содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в образцах гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.14.

Результаты были статистически обработаны с получением значений стандартного отклонения и RSD (коэффициента вариации, %).

В формуле расчета содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин, представленной в главе 2, масса ЛС составляет 100,00 г. Поскольку масса одной тубы ЛФ составляет 15,00 г, содержание АФС облепихового масла в одной ЛФ – 0,75 г (5 % от массы ЛФ), а содержание суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин должно составлять не менее 180,00 мг на 100,00 г ЛФ, необходимо было провести перерасчет содержания суммы каротиноидов на 15,00 г ЛФ.

В 100,00 г ЛФ сумма каротиноидов должна быть не менее 180 мг, следовательно, в 0,75 г АФС облепихового масла, или в одной тубе ЛФ массой 15,00 г должно быть не менее 1,35 мг суммы каротиноидов.

Следовательно, в навеске препарата массой 0,05 г содержание каротиноидов должно быть не менее 0,0045 мг. Таким образом, содержание суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин на 100,00 г ЛФ при выборе тубы с массой геля 15,00 г и содержанием АФС облепихового масла 0,75 г (5 %) должно составлять не менее 9,00 мг.

Полученные результаты свидетельствуют о соответствии содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в образцах гелей модельных составов № 12 и 13.

Таблица 5.13 – Условия проведения разработанной методики количественного определения суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин

Характеристика проведения	Единицы измерения	Значения
Навеска образца геля	г	0,05
Растворитель	-	Гексан х.ч.
Объем испытуемого раствора	мл	50
Время перемешивания	мин	10
Скорость перемешивания	об/мин	300
Прибор	-	Спектрофотометр
Длина волны	нм	450
Источник излучения	-	Ксеноновая импульсная лампа
Материал кюветы	-	Кварцевое стекло марки КУ-1
Толщина слоя кюветы	мм	10
Раствор сравнения	-	Гексан х.ч.

Таблица 5.14 – Результаты количественного определения содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в образцах гелей модельных составов № 12 и 13

Модельный состав, №	Содержание суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин, мг	$\bar{X}_{cp}$	S_x	RSD, %
12	18,36	18,17	0,17	0,92
	18,05			
	18,10			
13	18,25	18,39	0,13	0,69
	18,49			
	18,44			

Специфичность аналитической методики

Для характеристики специфичность определяли оптическую плотность калибровочных растворов стандартного образца АФС облепихового масла при каждом значении рН (1,2; 4,5; 6,8). Результаты испытаний валидационной характеристики специфичность представлены в таблице 5.15.

Результаты исследования характеристики специфичности методики, представленные в таблице 5.15, демонстрируют совпадение значений оптической плотности калибровочных растворов. Влияние среды растворения на интерпретацию результатов при данной аналитической методике не установлено.

Таблица 5.15 – Результаты исследования характеристики специфичность аналитической методики

Образец	Оптическая плотность	$X_{cp} \pm V_x$
Исходный раствор стандартного образца	0,0475	$\pm 0,0004$
	0,0471	
	0,0469	
Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС облепихового масла 0,75 г в среде со значением рН $1,0 \pm 0,2$ (раствор хлористоводородной кислоты)	0,0482	$\pm 0,0004$
	0,0479	
	0,0475	
Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС облепихового масла 0,75 г в среде со значением рН $4,5 \pm 0,2$ (ацетатный буферный раствор)	0,0468	$\pm 0,0004$
	0,0470	
	0,0474	
Калибровочный образец раствора СО исследуемого раствора АФС облепихового масла 0,75 г в среде со значением рН $6,8 \pm 0,2$ (фосфатный буферный раствор)	0,0473	$\pm 0,0004$
	0,0479	
	0,0480	

Повторяемость

Результаты исследования характеристики повторяемость для калибровочных растворов представлены в таблице 5.16

Таблица 5.16 – Оценка валидационной характеристики повторяемость для калибровочных растворов

	Масса АФС облепихового масла, г		
	0,3	0,6	0,9
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Оптическая плотность		
1	0,0191	0,0378	0,0571
2	0,0188	0,0380	0,0567
3	0,0191	0,0381	0,0576
4	0,0189	0,0380	0,0579
5	0,0192	0,0386	0,0579
Метрологические измерения			
Среднее значение	0,0190	0,0381	0,0574
Стандартное отклонение	0,00013	0,00031	0,00054
RSD, %	0,69	0,81	0,93

Относительное стандартное отклонение, рассчитанное для оптической плотности калибровочных растворов АФС облепихового масла, не превышало критерия оценки, который равен 2,0 %.

Промежуточная прецизионность

Результаты исследования должны быть получены в короткий промежуток времени разными химиками-аналитиками, имеющими доступ к данному оборудованию. Результаты оценки характеристики промежуточной прецизионности для калибровочных растворов представлены в таблицах 5.17 и 5.18.

Таблица 5.17 – Оценка валидационной характеристики промежуточной прецизионности для калибровочных растворов, проведенная химиком-аналитиком 1

	Масса АФС, г		
	0,3	0,6	0,9
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Оптическая плотность		
1	0,0193	0,0376	0,0574
2	0,0187	0,0383	0,0577
3	0,0188	0,0373	0,0560
4	0,0187	0,0384	0,0567
5	0,0192	0,0377	0,0579
Метрологические измерения			
Среднее значение	0,0189	0,0379	0,0571
Стандартное отклонение	0,0003	0,0004	0,0008
RSD, %	1,44	1,18	1,35

Таблица 5.18 – Оценка валидационной характеристики промежуточной прецизионность для калибровочных растворов, проведенная химиком-аналитиком 2

	Масса АФС, г		
	0,3	0,6	0,9
	№ калибровочного раствора		
	2	4	5
Проба №	Оптическая плотность		
1	0,0194	0,0382	0,0567
2	0,0189	0,0375	0,0566
3	0,0189	0,0383	0,0561
4	0,0190	0,0383	0,0574
5	0,0188	0,0384	0,0576
Метрологические измерения			
Среднее значение	0,0190	0,0381	0,0569
Стандартное отклонение	0,00023	0,00040	0,00062
RSD, %	1,19	1,04	1,09

Результаты вычисления критериев Фишера (F) и Стьюдента представлены в таблице 5.19.

Таблица 5.19 – Результаты вычислений критериев Фишера(F) и Стьюдента

	Химик 1	Химик 2	Химик 1	Химик 2	Химик 1	Химик 2
№ раствора	2		4		5	
Проба №	Оптическая плотность					
1	0,0193	0,0194	0,0376	0,0382	0,0574	0,0567
2	0,0187	0,0189	0,0383	0,0375	0,0577	0,0566
3	0,0188	0,0189	0,0373	0,0383	0,0560	0,0561
4	0,0187	0,0190	0,0384	0,0383	0,0567	0,0574
5	0,0192	0,0188	0,0377	0,0384	0,0579	0,0576
Дисперсия S ² _x	7,44× 10 ⁻⁸	5,08× 10 ⁻⁸	2,003× 10 ⁻⁷	1,58× 10 ⁻⁷	5,925× 10 ⁻⁷	3,822× 10 ⁻⁷
Критерий Фишера	0,7206		0,8232		0,6814	
Критерий Стьюдента	0,7506		0,4429		0,4306	

Диапазон определения

Методика предназначена для количественного определения ЛС в ходе исследования, в данном случае диапазон требуется установить в интервале от 60 до 140 % от предполагаемого значения определяемого аналитического содержания АФС облепихового масла в гелях модельных составов № 12 и 13.

Линейность аналитической методики

Была установлена линейность аналитической методики количественного определения содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в гелях модельных составов № 12 и 13. Для установления линейности аналитической

методики были получены 5 калибровочных растворов АФС облепихового масла в н-гексане по разработанной методике, в концентрациях 20, 40, 60, 80 и 120 %.

За 100 % приняли содержание АФС облепихового масла в 1 тубе ЛФ массой 15,00 г, равное 0,75 г. Разведение калибровочных растворов для построения градуировочного графика представлено в таблице 5.20.

Анализ линейности аналитической методики проводили по показаниям параметра коэффициента корреляции r , значение которого должно быть не менее 0,99 [6, 43].

Таблица 5.20 – Разведение калибровочных растворов для построения градуировочного графика

Содержание АФС облепихового масла, г	Градуировочная характеристическая точка АФС облепихового масла, %
0,15	20,00
0,30	40,00
0,45	60,00
0,60	80,00
0,90	120,00

График зависимости оптической плотности от концентрации раствора АФС облепихового масла представлен на рисунке 5.6 и в таблице 5.21.

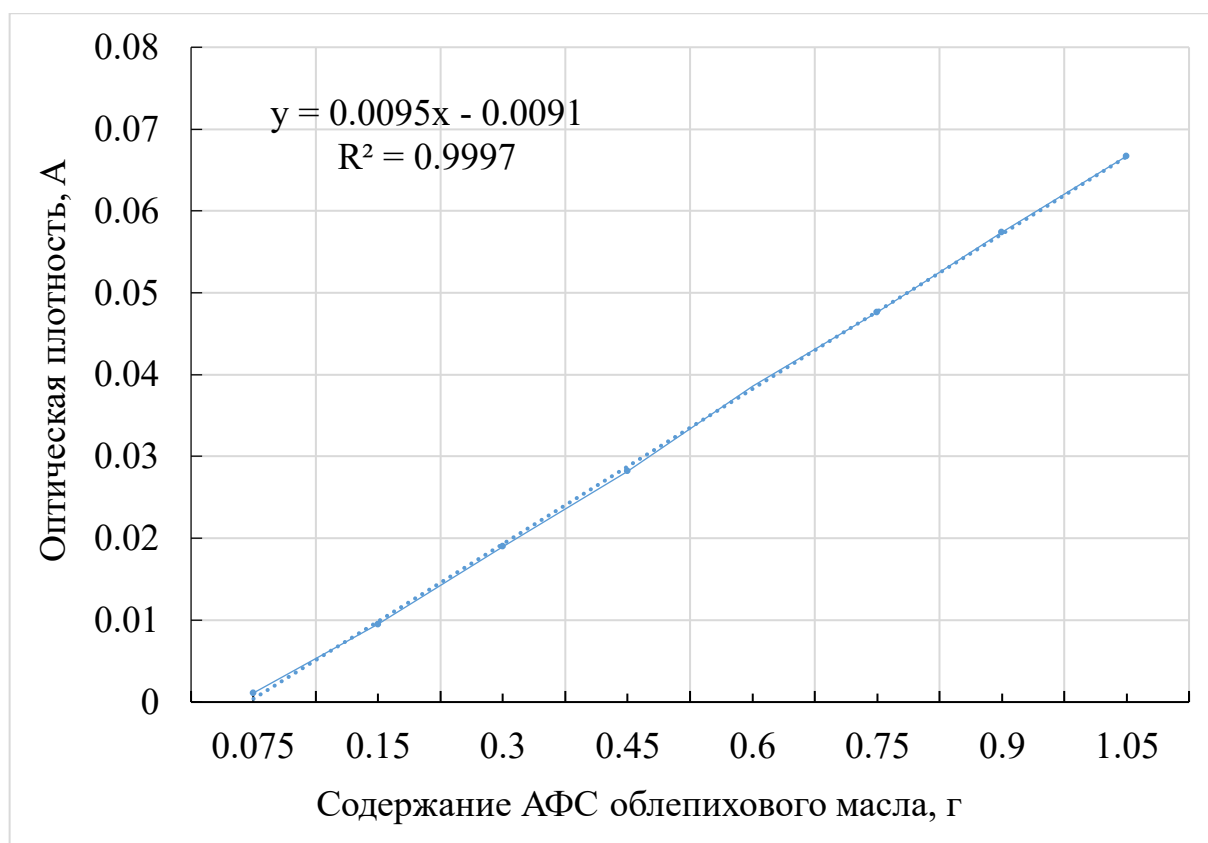


Рисунок 5.6 – График зависимости оптической плотности от концентрации раствора АФС облепихового масла

Правильность

Оценка характеристики правильности для калибровочных растворов представлена в таблице 5.22.

Результаты вычислений всех метрологических параметров для оценки характеристики правильность для калибровочных и модельных растворов представлены в таблице 5.23.

Таблица 5.21 – Результаты вычисления параметров для оценки линейности

Градуировочная характеристическая точка АФС облепихового масла, %	Оптическая плотность	Среднее значение оптической плотности	Метрологические параметры	
20,00	0,0097	0,0095	$\sum d_i^2$	0,0005
	0,0099		S_x^2	$2,104 \times 10^{-7}$
	0,0094		S_x	0,0005
	0,0097		S_r	0,0142
	0,0086		RSD, %	1,4211
40,00	0,0187	0,0190	$\sum d_i^2$	0,0005
	0,0193		S_x^2	$2,376 \times 10^{-7}$
	0,0198		S_x	0,0006
	0,0184		S_r	0,0186
	0,0189		RSD, %	1,8653
60,00	0,0277	0,0282	$\sum d_i^2$	0,0005
	0,0282		S_x^2	$2,584 \times 10^{-7}$
	0,0277		S_x	0,0006
	0,0286		S_r	0,0101
	0,0290		RSD, %	1,0125

Продолжение таблицы 5.21

Градуировочная характеристическая точка АФС облепихового масла, %	Оптическая плотность	Среднее значение оптической плотности	Метрологические параметры	
80,00	0,0392	0,0386	$\sum d_i^2$	0,0005
	0,0386		S_x^2	$2,104 \times 10^{-7}$
	0,0380		S_x	0,0005
	0,0389		S_r	0,0132
	0,0381		RSD, %	1,3210
120,00	0,0564	0,0574	$\sum d_i^2$	0,0006
	0,0574		S_x^2	$3,864 \times 10^{-7}$
	0,0571		S_x	0,0007
	0,0583		S_r	0,0121
	0,0576		RSD, %	1,2116

Таблица 5.22 – Оценка характеристики правильности для калибровочных растворов

	Масса АФС, г											
	0,3				0,6				0,9			
	Номер калибровочного раствора											
	2				4				5			
	ИМ	РМ	ε	ОП	ИМ	РМ	ε	ОП	ИМ	РМ	ε	ОП
1	0,3	0,2968	98,94	0,0188	0,6	0,5952	99,21	0,0377	0,9	0,8873	98,59	0,0562
2	0,3	0,2953	98,42	0,0187	0,6	0,5921	98,68	0,0375	0,9	0,8984	99,82	0,0569
3	0,3	0,2984	99,47	0,0189	0,6	0,5984	99,73	0,0379	0,9	0,8937	99,30	0,0566
$\bar{X}$	98,94			0,0188	99,21			0,0377	99,24			0,0566
CO	0,00158				0,00316				0,00554			
RSD, %	0,53191				0,53050				0,62084			
Примечание: РМ – рассчитанная масса в г; RSD – относительное стандартное отклонение; CO – стандартное отклонение; ОП– оптическая плотность; ИМ – известная масса в г; ε – точность в %; $\bar{X}$ – среднее значение												

Таблица 5.23 – Результаты вычислений всех метрологических параметров для оценки характеристики правильность для калибровочных и модельных растворов

№ раствора	X _i	$\bar{X}$	S ² _x	$\sum d_i^2$	S _x	S _R	RSD, %	Δz
2	0,0188	0,0188	0,00000001	0,00007	0,00010	0,00532	0,53	0,17185
	0,0187							
	0,0189							
4	0,0377	0,0377	0,00000004	0,00013	0,00020	0,00531	0,53	0,17162
	0,0375							
	0,0379							
5	0,0562	0,0566	0,00000012	0,00024	0,00035	0,00621	0,62	0,18566
	0,0569							
	0,0566							

5.3 Определение pH в образцах модельных составов

Измерение pH гелей модельных составов № 12 и 13 проводили в соответствии с требованиями ГФХВ РФ ОФС.1.2.1.0004 и ФЕАЭС 2.1.2.47 методом потенциометрического определения pH [6, 49].

В качестве прибора для определения pH использовали pH-метр Mettler Toledo S470-Kit (Швейцария) с дискретностью $\pm 0,002$. Отбирали навеску геля массой 5,00 г. Эксперимент проводили в пятикратном повторении при температуре от 20 до 25 °С. Заранее была проведена калибровка pH-метра по стандартными буферными растворами.

Результаты определения pH в образцах гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.24.

Результаты были статистически обработаны с получением значений стандартного отклонения и RSD (коэффициента вариации, %).

Было установлено, что значения pH образцов гелей модельных составов № 12 и 13 находятся в интервале от 6,91 до 7,58. Данное значение pH имеет оптимальный интервал для мягкой ЛФ для наружного применения.

Для анализа прецизионности определения pH были рассчитаны значения стандартного отклонения и RSD (коэффициент вариации), согласно которым полученные результаты можно считать статистически достоверными.

Таблица 5.24 – Результаты определения pH образцах гелей модельных составов № 12 и 13

Модельный состав, №	Эксперимент, №	pH	X_{cp}	S_x	RSD, %
12	1	7,15	7,37	0,16	2,21
	2	7,35			
	3	7,58			
	4	7,31			
	5	7,47			
13	1	6,98	7,02	0,08	1,08
	2	6,91			
	3	7,05			
	4	7,11			
	5	7,04			

5.4 Изучение стабильности модельных составов

Оценка стабильности ЛС является крайне важным этапом в процессе ФР и включает в себя экспериментальные исследования, направленные на идентификацию и изучение различных свойств компонентов ЛС, изменяющихся под действием факторов внешней среды, к которым относятся температура, влажность, свет, кислород воздуха и другие его компоненты.

В процессе проведения оценки стабильности ЛС одновременно достигаются несколько целей. Во-первых, происходит определение срока годности ЛС – периода времени, в течение которого ЛС сохраняет свои свойства при заявленном режиме хранения. Во-вторых, оценка стабильности ЛС играет ключевую роль в обеспечении качества и является гарантом того, что ЛС будет оставаться безопасным и эффективным до конца срока его использования. В-третьих, в процессе проведения оценки стабильности ЛС целесообразно оптимизировать условия хранения для сохранения фармакологической активности АФС и качества ЛС в целом.

Для проведения оценки стабильности было получено по 3 серии каждого модельного состава № 12 и 13 соответственно, согласно технологии получения, представленной в главе 4.

Образцы полученных гелей были упакованы в первичную упаковку – тубы из AVL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренные колпачком из полипропилена, в количестве 100 штук для каждой серии.

Каждая серия была пронумерована и промаркирована в соответствии с наименованием модельного состава геля.

Наименования серий модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.25.

Таблица 5.25 – Наименования серий модельных составов № 12 и 13

№ п/п	Модельный состав, №	Серия, №
1	12	12 1-04122023
		12 2-04122023
		12 3-04122023
2	13	13 1-04122023
		13 2-04122023
		13 3-04122023

Для изучения стабильности полученные образцы помещали в камеру постоянных климатических условий Memmert HPP110 (Германия).

Испытания модельных составов гелей в процессе изучения стабильности проводили по показателям качества, предъявляемых к ЛФ для местного (наружного) применения, которые представлены в требованиях Решения ЕЭК № 69, ГФ XV РФ ОФС.1.4.1.0008 и ФЕАЭС 2.3.17.0. [6, 44, 48, 49].

Параметры качества образцов гелей при исследовании стабильности представлены в таблице 5.26.

Таблица 5.26 – 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 сульфамата
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
pH	От 6,90 до 7,60
Количественное определение	Не менее 97,00 % и не более 103,00 %

Согласно требованиям ГФ РФ и спецификации, температурный режим хранения АФС облепихового масла составляет от 8 до 15 °С, температурный режим хранения АФС нифедипина не выше 25 °С. Обе АФС должны храниться в защищенном от света месте [4, 36].

Результаты исследования совместимости при температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % АФС в модельных составах № 12 и 13 свидетельствовали об отсутствии или ограниченном росте примесей, химической индифферентности АФС по отношению друг к другу.

Также эти исследования согласовывались с удобством применения и отсутствием соблюдения правил «холодовой цепи» для разработанного ЛС.

В соответствии с этими данными, было принято решение провести долгосрочное исследование стабильности в температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Ускоренное исследование стабильности было проведено в температурном режиме хранения 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %.

Результаты ускоренного исследования стабильности гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.27.

Результаты долгосрочного исследования стабильности гелей модельных составов № 12 и 13 представлены в таблице 5.29.

Статистическая обработка полученных результатов приведена в таблицах 5.28 и 5.30.

Таблица 5.27 – Результаты ускоренного исследования стабильности гелей модельных составов № 12 и 13

Температурный режим хранения 40 ± 2 °C 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,23	7,12	99,66	101,50	12 1-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,17	7,09	99,53	100,95	
6	Соответ.	Соответ.	4,00	7,02	99,16	99,34	
9	Не соответ.	Соответ.	1,71	6,65	98,71	96,22	

Продолжение таблицы 5.27

Температурный режим хранения 40 ± 2 °С 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,09	7,14	99,63	101,47	12 2-04122023
3	Соответ.	Соответ.	3,90	7,12	99,45	100,78	
6	Соответ.	Соответ.	3,79	7,07	99,11	99,24	
9	Не соответ.	Соответ.	1,31	6,73	98,59	96,41	

Продолжение таблицы 5.27

Температурный режим хранения 40 ± 2 °C 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,30	7,08	99,70	101,53	12 3-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,19	7,05	99,61	101,15	
6	Соответ.	Соответ.	4,06	7,01	99,24	99,34	
9	Не соответ.	Соответ.	1,90	6,52	98,99	96,53	

Продолжение таблицы 5.27

Температурный режим хранения 40 ± 2 °C 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,42	7,48	100,33	99,99	13 1-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,10	7,40	99,81	98,64	
6	Не соответ.	Соответ.	2,25	6,79	99,15	96,88	
9	Не соответ.	Соответ.	1,49	6,24	98,61	95,35	

Продолжение таблицы 5.27

Температурный режим хранения 40 ± 2 °C 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,35	7,45	100,51	100,28	13 2-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,05	7,37	100,15	98,91	
6	Не соответ.	Соответ.	2,10	6,65	99,41	96,97	
9	Не соответ.	Соответ.	1,28	6,03	98,87	95,55	

Продолжение таблицы 5.27

Температурный режим хранения 40 ± 2 °С 75 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,30	7,39	100,08	99,78	13 3-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,00	7,29	99,73	98,42	
6	Не соответ.	Соответ.	2,14	6,48	99,15	96,60	
9	Не соответ.	Соответ.	1,30	5,85	98,64	95,13	
Примечание: Н – нифедипин; О – облепиховое масло							

Таблица 5.28 – Статистическая обработка полученных значений

Срок хранения, месяц	Вязкост ь, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,26	4,23	0,08	1,89	99,65	101,54	99,66	101,50	0,02	0,02	0,02	0,02	12 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,31				99,67	101,49								
	4,29				99,65	101,48								
	4,18				99,68	101,51								
	4,33				99,67	101,50								
	4,30				99,64	101,49								
	4,11				99,63	101,47								
	4,16				99,66	101,50								
	4,23				99,66	101,51								
	4,13				99,68	101,48								
3	4,23	4,17	0,08	2,03	99,57	100,98	99,53	100,95	0,04	0,07	0,04	0,06	12 1- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,30				99,54	101,02								
	4,24				99,56	100,92								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,13	4,17	0,08	2,03	99,54	100,86	99,53	100,95	0,04	0,07	0,04	0,06	12 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,22				99,56	100,94								
	4,08				99,55	101,04								
	4,10				99,48	100,93								
	4,21				99,56	100,99								
	4,04				99,51	101,01								
	4,11				99,46	100,85								
6	4,03	4,00	0,06	1,60	99,23	99,41	99,16	99,34	0,07	0,06	0,07	0,06	12 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,09				99,25	99,32								
	3,97				99,18	99,28								
	4,04				99,11	99,38								
	4,01				99,08	99,34								
	4,00				99,26	99,42								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	3,94	4,00	0,06	1,60	99,14	99,38	99,16	99,34	0,07	0,06	0,07	0,06	12 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,87				99,16	99,35								
	3,99				99,10	99,27								
	4,07				99,08	99,44								
9	1,76	1,71	0,14	8,13	98,69	96,31	98,71	96,22	0,07	0,12	0,07	0,13	12 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,54				98,73	96,12								
	1,75				98,66	96,46								
	1,93				98,75	96,10								
	1,88				98,77	96,03								
	1,67				98,73	96,17								
	1,62				98,59	96,22								
	1,59				98,60	96,32								
	1,83				98,76	96,25								
	1,55				98,81	96,20								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,04	4,09	0,07	1,61	99,61	101,45	99,63	101,47	0,03	0,04	0,03	0,04	12 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,12				99,67	101,48								
	4,16				99,62	101,47								
	4,10				99,63	101,51								
	4,01				99,61	101,54								
	4,19				99,65	101,42								
	4,08				99,69	101,45								
	4,04				99,59	101,50								
	4,00				99,61	101,47								
	4,15				99,66	101,45								
3	3,96	3,90	0,06	1,56	99,47	100,75	99,45	100,78	0,04	0,04	0,04	0,04	12 2- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,94				99,50	100,81								
	3,87				99,43	100,83								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	3,99	3,90	0,06	1,56	99,45	100,82	99,45	100,78	0,04	0,04	0,04	0,04	12 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,81				99,42	100,78								
	3,85				99,47	100,73								
	3,84				99,49	100,77								
	3,90				99,49	100,82								
	3,97				99,41	100,79								
	3,90				99,40	100,74								
6	3,88	3,79	0,04	1,13	99,09	99,28	99,11	99,24	0,05	0,04	0,05	0,04	12 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,80				99,11	99,22								
	3,81				99,17	99,18								
	3,80				99,03	99,26								
	3,77				99,07	99,27								
	3,80				99,16	99,26								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	3,76	3,79	0,04	1,13	99,05	99,19	99,11	99,24	0,05	0,04	0,05	0,04	12 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,78				99,11	99,27								
	3,72				99,12	99,28								
	3,75				99,17	99,23								
9	1,33	1,31	0,14	10,40	98,64	96,44	98,59	96,41	0,06	0,05	0,06	0,05	12 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,15				98,61	96,31								
	1,24				98,68	96,39								
	1,46				98,53	96,45								
	1,59				98,59	96,48								
	1,39				98,54	96,40								
	1,32				98,51	96,37								
	1,28				98,66	96,42								
	1,18				98,55	96,41								
	1,20				98,58	96,43								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,33	4,30	0,04	0,86	99,69	101,47	99,70	101,53	0,04	0,06	0,04	0,06	12 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,35				99,72	101,45								
	4,27				99,68	101,46								
	4,23				99,65	101,55								
	4,30				99,67	101,57								
	4,35				99,75	101,59								
	4,31				99,71	101,54								
	4,29				99,74	101,58								
	4,28				99,74	101,60								
	4,30				99,65	101,56								
3	4,22	4,19	0,04	0,84	99,63	101,21	99,61	101,15	0,05	0,06	0,05	0,06	12 3- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,20				99,56	101,10								
	4,16				99,54	101,06								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,13	4,19	0,04	0,84	99,61	101,18	99,61	101,15	0,05	0,06	0,05	0,06	12 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,21				99,62	101,05								
	4,24				99,60	101,15								
	4,18				99,62	101,22								
	4,14				99,68	101,20								
	4,17				99,58	101,18								
	4,20				99,69	101,10								
6	4,08	4,06	0,05	1,32	99,30	99,43	99,24	99,34	0,04	0,05	0,40	0,05	12 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,04				99,23	99,35								
	4,10				99,26	99,31								
	4,09				99,22	99,36								
	4,00				99,18	99,34								
	4,02				99,28	99,47								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	4,05	4,06	0,05	1,32	99,22	99,35	99,24	99,34	0,04	0,05	0,40	0,05	12 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,09				99,27	99,39								
	3,96				99,21	99,41								
	4,14				99,23	99,40								
9	1,92	1,90	0,05	2,69	99,01	96,55	98,99	96,53	0,06	0,11	0,06	0,11	12 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,87				98,89	96,64								
	1,98				99,04	96,42								
	1,96				99,02	96,44								
	1,82				98,91	96,57								
	1,84				98,89	96,58								
	1,90				98,95	96,67								
	1,91				98,99	96,47								
	1,92				98,90	96,60								
	1,86				98,88	96,34								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,45	4,42	0,03	0,68	100,38	99,92	100,33	99,99	0,05	0,04	0,05	0,04	13 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,40				100,31	100,03								
	4,41				100,36	100,05								
	4,39				100,29	99,98								
	4,47				100,26	99,94								
	4,45				100,35	99,98								
	4,38				100,33	100,02								
	4,40				100,39	100,01								
	4,42				100,35	99,96								
	4,44				100,27	99,97								
3	4,10	4,10	0,04	1,09	99,83	98,64	99,81	98,64	0,03	0,06	0,03	0,06	13 1- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,12				99,79	98,54								
	4,15				99,76	98,67								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,07	4,10	0,04	1,09	99,80	98,71	99,81	98,64	0,03	0,06	0,03	0,06	13 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,08				99,88	98,63								
	4,10				99,78	98,65								
	4,06				99,82	98,69								
	4,16				99,83	98,71								
	4,01				99,81	98,60								
	4,12				99,80	98,56								
6	2,35	2,25	0,05	2,77	99,18	96,87	99,15	96,88	0,05	0,06	0,05	0,06	13 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,18				99,11	96,90								
	2,26				99,20	96,81								
	2,19				99,16	96,85								
	2,30				99,11	96,83								
	2,32				99,08	96,97								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	2,24	2,25	0,05	2,77	99,17	96,95	99,15	96,88	0,05	0,06	0,05	0,06	13 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,17				99,23	96,91								
	2,20				99,10	96,80								
	2,25				99,19	96,88								
9	1,54	1,49	0,07	4,81	98,55	95,43	98,61	95,35	0,07	0,07	0,07	0,07	13 1-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,46				98,67	95,32								
	1,38				98,65	95,27								
	1,60				98,54	95,30								
	1,46				98,51	95,37								
	1,41				98,60	95,46								
	1,58				98,71	95,35								
	1,46				98,69	95,28								
	1,54				98,58	95,31								
	1,50				98,60	95,44								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,37	4,35	0,04	1,02	100,54	100,31	100,51	100,28	0,03	0,04	0,03	0,04	13 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,32				100,50	100,25								
	4,30				100,47	100,28								
	4,30				100,51	100,31								
	4,43				100,46	100,35								
	4,41				100,53	100,24								
	4,36				100,51	100,31								
	4,32				100,52	100,29								
	4,35				100,54	100,27								
	4,33				100,50	100,21								
3	4,09	4,05	0,04	1,00	100,17	99,01	100,15	98,91	0,05	0,08	0,05	0,08	13 2- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,12				100,20	98,85								
	4,03				100,12	98,90								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,06	4,05	0,04	1,00	100,17	98,86	100,15	98,91	0,05	0,08	0,05	0,08	13 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,01				100,24	98,88								
	4,09				100,07	98,99								
	4,05				100,14	99,03								
	4,03				100,18	98,81								
	4,01				100,11	98,87								
	4,00				100,09	98,94								
6	2,14	2,10	0,04	2,05	99,47	96,97	99,41	96,97	0,05	0,05	0,05	0,05	13 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,09				99,40	97,05								
	2,13				99,45	96,98								
	2,06				99,38	96,94								
	2,10				99,41	96,91								
	2,12				99,36	96,93								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	2,03	2,10	0,04	2,05	99,39	96,99	99,41	96,97	0,05	0,05	0,05	0,05	13 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,07				99,42	97,02								
	2,11				99,47	97,01								
	2,18				99,30	96,93								
9	1,18	1,28	0,07	5,05	98,94	95,53	98,87	95,55	0,06	0,07	0,06	0,07	13 2-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,30				98,82	95,61								
	1,25				98,87	95,47								
	1,33				98,93	95,46								
	1,37				98,81	95,50								
	1,25				98,95	95,63								
	1,34				98,88	95,60								
	1,24				98,81	95,54								
	1,22				98,79	95,59								
	1,36				98,86	95,57								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,31	4,30	0,04	0,87	100,06	99,78	100,08	99,78	0,04	0,03	0,04	0,03	13 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,28				100,01	99,80								
	4,27				100,05	99,77								
	4,33				100,12	99,75								
	4,35				100,07	99,78								
	4,27				100,04	99,80								
	4,25				100,06	99,82								
	4,27				100,09	99,81								
	4,30				100,13	99,80								
	4,36				100,12	99,73								
3	4,03	4,00	0,04	1,02	99,77	98,45	99,73	98,42	0,04	0,04	0,04	0,04	13 3- 04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	3,97				99,72	98,40								
	3,99				99,69	98,47								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,02	4,00	0,04	1,02	99,75	98,40	99,73	98,42	0,04	0,04	0,04	0,04	13 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	4,00				99,74	98,45								
	4,02				99,80	98,36								
	4,08				99,76	98,41								
	4,03				99,66	98,39								
	3,94				99,70	98,42								
	3,96				99,73	98,48								
6	2,19	2,14	0,05	2,50	99,19	96,58	99,15	96,60	0,07	0,06	0,07	0,06	13 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,09				99,21	96,68								
	2,17				99,11	96,64								
	2,20				99,26	96,53								
	2,14				99,07	96,55								
	2,05				99,12	96,61								

Продолжение таблицы 5.28

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	2,06	2,14	0,05	2,50	99,10	96,50	99,15	96,60	0,07	0,06	0,07	0,06	13 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	2,14				99,05	96,58								
	2,15				99,15	96,66								
	2,18				99,25	96,60								
9	1,28	1,30	0,06	4,63	98,75	95,14	98,64	95,13	0,07	0,09	0,08	0,09	13 3-04122023	40 ± 2 °C 75 ± 5 %
	1,35				98,57	95,23								
	1,30				98,73	95,02								
	1,21				98,61	95,27								
	1,26				98,54	95,16								
	1,23				98,58	95,07								
	1,36				98,66	95,09								
	1,35				98,58	95,00								
	1,39				98,70	95,10								
	1,27				98,69	95,20								

Таблица 5.29 – Результаты долгосрочного исследования стабильности гелей модельных составов № 12 и 13

Температурный режим хранения 25 ± 2 °С 60 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,18	7,17	100,58	100,12	12 1-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,08	7,16	100,40	99,95	
6	Соответ.	Соответ.	4,00	7,16	100,28	99,76	
9	Соответ.	Соответ.	3,93	7,14	100,12	99,58	
12	Соответ.	Соответ.	3,83	7,10	99,91	99,34	
18	Соответ.	Соответ.	3,62	7,07	99,43	99,10	

Продолжение таблицы 5.29

Температурный режим хранения 25 ± 2 °С 60 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,27	7,13	100,48	100,04	12 2-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,11	7,13	100,23	99,94	
6	Соответ.	Соответ.	4,03	7,11	100,09	99,71	
9	Соответ.	Соответ.	3,92	7,08	100,00	99,48	
12	Соответ.	Соответ.	3,80	7,05	99,82	99,16	
18	Соответ.	Соответ.	3,61	7,03	99,20	98,88	

Продолжение таблицы 5.29

Температурный режим хранения 25 ± 2 °С 60 ± 5 %							
Срок хранения, месяц	Описание (прозрачность, гомогенность, консистенция)	Подлинность	Вязкость, Па×с	рН	Количественное определение, %		Серия, №
					Н	О	
0	Соответ.	Соответ.	4,19	7,10	100,68	99,79	12 3-04122023
3	Соответ.	Соответ.	4,11	7,09	100,50	99,62	
6	Соответ.	Соответ.	4,04	7,07	100,33	99,50	
9	Соответ.	Соответ.	3,90	7,06	100,17	99,22	
12	Соответ.	Соответ.	3,77	7,04	99,99	98,97	
18	Соответ.	Соответ.	3,58	7,01	99,49	98,71	
Примечание: Н – нифедипин; О – облепиховое масло							

Таблица 5.30 – Статистическая обработка полученных значений

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,13	4,18	0,05	1,19	100,56	100,08	100,58	100,12	0,04	0,04	0,04	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,23				100,58	100,14								
	4,18				100,53	100,06								
	4,27				100,59	100,09								
	4,22				100,54	100,17								
	4,13				100,64	100,15								
	4,15				100,52	100,10								
	4,12				100,62	100,06								
	4,20				100,63	100,17								
	4,17				100,59	100,14								
3	4,11	4,08	0,04	0,91	100,37	100,03	100,40	99,95	0,04	0,05	0,04	0,05	12 1- 04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,10				100,38	99,95								
	4,08				100,41	99,91								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,14	4,08	0,04	0,91	100,40	99,90	100,40	99,95	0,04	0,05	0,04	0,05	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,07				100,39	99,91								
	4,08				100,41	99,92								
	4,10				100,46	100,03								
	4,04				100,45	99,96								
	4,01				100,33	99,92								
	4,06				100,42	99,98								
6	4,01	4,00	0,03	0,69	100,30	99,81	100,28	99,76	0,04	0,04	0,04	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,05				100,29	99,76								
	4,02				100,24	99,70								
	3,99				100,28	99,69								
	3,97				100,22	99,78								
	4,00				100,32	99,81								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	3,97	4,00	0,03	0,69	100,29	99,74	100,28	99,76	0,04	0,04	0,04	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,04				100,24	99,77								
	4,01				100,34	99,79								
	3,98				100,32	99,78								
9	3,94	3,93	0,03	0,82	100,03	99,60	100,12	99,58	0,05	0,04	0,05	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,93				100,13	99,61								
	3,94				100,13	99,56								
	3,97				100,19	99,58								
	3,89				100,12	99,59								
	3,92				100,10	99,54								
	3,95				100,15	99,55								
	3,99				100,14	99,49								
	3,91				100,19	99,61								
	3,89				100,04	99,63								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па·с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
12	3,85	3,83	0,05	1,17	99,89	99,43	99,91	99,34	0,04	0,08	0,04	0,08	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,78				99,98	99,26								
	3,89				99,94	99,34								
	3,83				99,83	99,44								
	3,90				99,88	99,30								
	3,77				99,91	99,36								
	3,81				99,91	99,45								
	3,87				99,89	99,33								
	3,82				99,95	99,24								
	3,80				99,87	99,28								
18	3,66	3,62	0,05	1,47	99,55	99,17	99,43	99,10	0,07	0,04	0,07	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,60				99,38	99,07								
	3,63				99,35	99,09								
	3,68				99,45	99,10								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
18	3,65	3,62	0,05	1,47	99,53	99,06	99,43	99,10	0,07	0,04	0,07	0,04	12 1-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,57				99,38	99,11								
	3,66				99,37	99,11								
	3,54				99,40	99,14								
	3,56				99,50	99,09								
	3,69				99,42	99,05								
0	4,21	4,27	0,06	1,51	100,48	100,06	100,48	100,04	0,02	0,03	0,02	0,03	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,19				100,44	100,00								
	4,24				100,51	100,01								
	4,31				100,51	100,05								
	4,28				100,48	100,03								
	4,35				100,46	100,07								
	4,18				100,45	100,00								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,36	4,27	0,06	1,51	100,50	100,08	100,48	100,04	0,02	0,03	0,02	0,03	12 2- 04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,31				100,49	100,05								
	4,25				100,47	100,04								
3	4,06	4,11	0,5	1,12	100,19	99,96	100,23	99,94	0,04	0,02	0,04	0,02	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,14				100,21	99,94								
	4,15				100,18	99,97								
	4,16				100,20	99,94								
	4,04				100,22	99,93								
	4,11				100,25	99,92								
	4,13				100,21	99,95								
	4,05				100,29	99,92								
	4,12				100,28	99,92								
	4,16				100,30	99,96								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	4,00	4,03	0,03	0,73	100,04	99,68	100,09	99,71	0,05	0,04	0,05	0,04	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,06				100,05	99,71								
	4,03				100,03	99,69								
	4,02				100,09	99,70								
	4,06				100,11	99,78								
	4,07				100,03	99,68								
	4,00				100,10	99,67								
	4,05				100,12	99,73								
	4,01				100,15	99,80								
	3,99				100,14	99,70								
9	3,97	3,92	0,04	1,00	99,96	99,45	100,00	99,48	0,04	0,04	0,04	0,04	12 2- 04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,92				100,03	99,51								
	3,91				99,95	99,44								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
9	3,94	3,92	0,04	1,00	100,00	99,49	100,00	99,48	0,04	0,04	0,04	0,04	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,89				99,95	99,53								
	3,93				100,02	99,44								
	3,95				100,01	99,46								
	3,97				100,04	99,50								
	3,88				100,03	99,45								
	3,85				99,97	99,52								
12	3,80	3,80	0,04	0,94	99,73	99,12	99,82	99,16	0,07	0,08	0,07	0,08	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,88				99,80	99,22								
	3,81				99,95	99,08								
	3,77				99,78	99,23								
	3,80				99,77	99,09								
	3,82				99,79	99,05								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
12	3,79	3,80	0,04	0,94	99,76	99,14	99,82	99,16	0,07	0,08	0,07	0,08	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,78				99,84	99,17								
	3,83				99,92	99,25								
	3,75				99,89	99,27								
18	3,69	3,61	0,07	1,82	99,26	98,90	99,20	98,88	0,06	0,05	0,07	0,06	12 2-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,61				99,18	98,88								
	3,59				99,11	98,82								
	3,55				99,24	98,83								
	3,50				99,12	98,98								
	3,57				99,24	98,96								
	3,60				99,16	98,83								
	3,66				99,30	98,85								
	3,66				99,14	98,88								
	3,71				99,21	98,87								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
0	4,18	4,19	0,04	1,03	100,64	99,79	100,68	99,79	0,04	0,04	0,04	0,04	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,16				100,65	99,86								
	4,14				100,69	99,73								
	4,18				100,71	99,76								
	4,15				100,73	99,81								
	4,20				100,68	99,85								
	4,14				100,61	99,82								
	4,26				100,70	99,79								
	4,25				100,72	99,74								
	4,21				100,71	99,78								
3	4,12	4,11	0,04	0,88	100,44	99,63	100,50	99,62	0,03	0,02	0,03	0,02	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,14				100,52	99,64								
	4,10				100,53	99,59								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
3	4,07	4,11	0,04	0,88	100,48	99,62	100,50	99,62	0,03	0,02	0,03	0,02	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,05				100,50	99,60								
	4,14				100,52	99,63								
	4,06				100,46	99,61								
	4,12				100,51	99,59								
	4,13				100,47	99,64								
	4,15				100,53	99,61								
6	4,02	4,04	0,03	0,62	100,36	99,44	100,33	99,50	0,04	0,04	0,04	0,05	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,01				100,37	99,53								
	4,01				100,29	99,49								
	4,04				100,33	99,45								
	4,08				100,30	99,47								
	4,03				100,36	99,52								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
6	4,02	4,04	0,03	0,62	100,27	99,49	100,33	99,50	0,04	0,04	0,04	0,05	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	4,05				100,37	99,58								
	4,07				100,29	99,55								
	4,06				100,31	99,48								
9	3,91	3,90	0,03	0,76	100,10	99,26	100,17	99,22	0,05	0,04	0,05	0,04	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,85				100,13	99,25								
	3,87				100,15	99,17								
	3,93				100,16	99,21								
	3,89				100,20	99,18								
	3,86				100,23	99,21								
	3,88				100,18	99,16								
	3,94				100,15	99,27								
	3,91				100,14	99,20								
	3,89				100,25	99,26								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
12	3,76	3,77	0,03	0,88	100,03	98,91	99,99	98,97	0,05	0,05	0,05	0,05	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,75				99,93	99,01								
	3,80				99,95	98,98								
	3,79				99,98	98,96								
	3,78				100,05	98,97								
	3,75				100,01	98,93								
	3,72				99,93	98,97								
	3,77				100,06	98,89								
	3,83				99,99	99,03								
	3,73				99,94	99,05								

Продолжение таблицы 5.30

Срок хранения, месяц	Вязкость, Па×с	X _{ср}	S _x	RSD, %	Количественное определение, %		X _{ср}		S _x		RSD, %		Образец, №	Режим хранения
					Н	О	Н	О	Н	О	Н	О		
18	3,58	3,58	0,06	1,69	99,40	98,81	99,49	98,71	0,07	0,07	0,07	0,08	12 3-04122023	25 ± 2 °C 60 ± 5 %
	3,63				99,55	98,72								
	3,61				99,47	98,65								
	3,52				99,44	98,81								
	3,56				99,53	98,63								
	3,65				99,39	98,77								
	3,47				99,58	98,60								
	3,63				99,53	98,70								
	3,58				99,46	98,65								
	3,50				99,58	98,71								

Все серии модельного состава № 13 в рамках проведения оценки ускоренной стабильности показали несоответствия с требованиями спецификации ЛС. Эти данные послужили основанием для исключения модельного состава № 13 из потенциальных кандидатов ЛС Олифипин.

В исследовании ускоренной стабильности при температуре 40 ± 2 °C и влажности 60 ± 5 % было установлено, что стабильными оказались образцы модельного состава № 12 всех трех серий. Отклонение у серий данного модельного состава были выявлены на 9 месяце хранения по следующим показателям: описание (прозрачность, гомогенность, консистенция), вязкость, количественное определение. В результате проведенного исследования по оценки стабильности был рассчитан срок годности разрабатываемого ЛС Олифипин. Известно, что три серии модельного состава № 12 не имели отклонений от требований спецификации по показателям качества в течение 6 месяцев хранения при температуре 40 ± 2 °C и влажности 75 ± 5 %, следовательно, он остается стабильным при данном режиме хранения. Далее был рассчитан коэффициент соответствия (К) по методике, представленной в ГФ XV:

$$K=2,5^{40-25/10}=2,5^{1,5}=3,95\approx 4$$

Поскольку срок хранения серии модельного состава № 12 при температуре 40 ± 2 °C составляет 6 месяцев, или 180 суток, то при предполагаемой температуре хранения 25 ± 2 °C срок хранения будет составлять $180 * 4 = 720$ суток, что соответствует 2 года. По результатам проведения исследования долгосрочной стабильности было выявлено, что, по истечении 18 месяцев хранения, образцы всех трех серий модельного состава № 12 являются стабильными при температурном режиме хранения 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 %, не имеют отклонений по показателям качества от разработанной спецификации и требований ГФ РФ. Таким образом, оптимальной рекомендуемой температурой хранения ЛС Олифипин является температура не выше 25 °C в течение 2 лет в сухом, защищённом от света месте [11, 12]. Фоточувствительность была изучена в экспериментальном исследовании совместимости компонентов ЛФ. Результаты исследования представлены в пункте 3.6 главы 3.

5.5 Характеристика готового продукта

Наименование продукции. Олифипин, гель для наружного применения.

Основное назначение продукции. 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.

Фармакологические свойства: нифедипин является антагонистом «медленных» кальциевых каналов. Блокирование кальциевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов приводит к их расширению и увеличению кровотока в тканях, что способствует более эффективному поступлению кислорода и питательных веществ к месту повреждения. Это создает более благоприятные условия для роста и размножения клеток, необходимых для заживления раны. Кроме того, нифедипин может влиять на воспалительные процессы в ране. Он способствует снижению уровню цитокинов и других медиаторов, что способствует уменьшению воспаления и более быстрому процессу заживления. Нифедипин обладает антиоксидантными свойствами и способен стимулировать накопление коллагена и пролиферацию фибробластов за счет увеличения выработки оксида азота. Повышение выработки оксида азота вызывает расширение сосудов и способствует возникновению антитромботического, антипролиферативного и антиатеросклеротического эффектов. Облепиховое масло обладает выраженными дерматопротекторными свойствами. Фармакологическое действие обусловлено наличием в составе витаминов А, Е, К, F, флавоноидов, ненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов. Облепиховое масло стимулирует регенерацию тканей, ускоряет заживление поврежденных участков кожи, уменьшает воспаление и отечность. Кроме того, облепиховое масло обладает антиоксидантным действием и способствует увлажнению поврежденного участка кожи.

Показания к применению: длительно незаживающие раны различной этиологии.

Краткое описание внешнего вида и потребительских свойств. Олифипин, гель для наружного применения, является оригинальным ЛС и представляет собой однородный структурно устойчивый непрозрачный гель оранжевого цвета вязкой консистенции, со специфическим запахом. Упаковывается в тубы вместимостью 15,0 г из ABL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренные колпачком из полипропилена. Состав ЛС Олифипин и номинальное количество продукта на одну тубу представлены в таблице 5.31.

Таблица 5.31 – 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

5.6 Разработка проекта спецификации на лекарственное средство Олифипин

Разработка проекта спецификации на ЛС Олифипин была проведена в соответствии с требованиями Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, Фармакопеи ЕАЭС, Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», Федерального

закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Руководства ICH «Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A» [6, 39, 40, 42, 45, 49].

Поскольку разработанное ЛС Олифипин на основе нифедипина и облепихового масла представляет собой мягкую ЛФ, при составлении проекта спецификации следовало соблюдать требования ГФ XV РФ ОФС.1.4.1.0008 и ФЕАЭС 2.5.1.40. [6, 49].

Согласно требованиям ГФ РФ и ФЕАЭС, обязательными для ЛС Олифипин являются следующие испытания: описание, однородность дозирования, герметичность упаковки, рН, кислотное число и пероксидное число, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота, упаковка. Для включения в проект спецификации на ЛС Олифипин были выбраны следующие показатели качества:

- Описание;
- Подлинность;
- Однородность дозирования;
- Герметичность упаковки;
- рН (от 6,90 до 7,60);
- Кислотное число (норма: не более 7,5);
- Пероксидное число (норма: не более 10,0);
- Масса содержимого упаковки;
- Микробиологическая чистота (категория 2);
- Количественное определение;
- Упаковка;
- Маркировка;
- Хранение;
- Срок годности [38].

Проект разработанной спецификации на ЛС Олифипин представлен в таблице 5.32.

Таблица 5.32 – Проект разработанной спецификации на ЛС Олифипин

Показатели		Методы	Нормы
Описание		Визуальный, органолептический ГФ РФ ОФС.1.4.1.0008 ФЕАЭС 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 сульфамата
	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

Продолжение таблицы 5.31

Показатели	Методы	Нормы
Однородность дозирования	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0008 Однородность дозирования, способ 1 ФЕАЭС 2.1.9.14. Однородность дозированных единиц	Результат испытания признается удовлетворительным, если при n=10 первый показатель приемлемости AV (%) $AV \leq 15 \%$
Герметичность упаковки	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0025 Определение герметичности туб с мягкими лекарственными формами ФЕАЭС 2.1.9.19. Определение герметичности упаковки	На фильтровальной бумаге и ни на одной из 10 туб не должно быть подтеков содержимого
рН	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0004 Потенциометрическое определение рН ФЕАЭС 2.1.2.47. Потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионоселективных электродов	От 6,90 до 7,60

Продолжение таблицы 5.31

Показатели		Методы	Нормы
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 ФЕАЭС 2.1.5.5.	Не более 10,0
Масса содержимого упаковки		ГФ РФ ОФС.1.4.2.0007 ФЕАЭС 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 ФЕАЭС 2.3.1.2	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 %

Продолжение таблицы 5.31

Показатели	Методы	Нормы
Упаковка	Гель упаковывают в тубы. Тубы вместимостью 15,0 г из ABL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренные колпачком из полипропилена. Тубу вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.	
Маркировка	На первичной упаковке указывается информация (на русском языке): • торговое наименование лекарственного средства; • международное непатентованное наименование; • лекарственная форма; • дозировка; • владелец регистрационного удостоверения; • товарный знак владельца; • номер серии; • срок годности. На вторичной упаковке указывается информация (на русском языке): • наименование, адрес и товарный знак производителя; • торговое наименование лекарственного средства; • наименование лекарственной формы; • дозировка;	

Продолжение таблицы 5.31

Показатели	Методы	Нормы
Маркировка	• количество лекарственного средства в упаковке; • состав; • способ применения; • дата выпуска; • срок годности; • условия хранения; • штрих-код; • дата-матрикс код; • номер регистрационного удостоверения.	
Условия хранения	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности (хранение)	2 года	

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5

1. 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 сульфамата. 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 исчезновение розовой окраски раствора. Была проведена валидация количественного определения содержания АФС нифедипина в составе ЛС Олифипин по следующим характеристикам: специфичность, повторяемость, промежуточная прецизионность, диапазон определения, линейность и правильность.

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

3. Проведено определение pH в образцах гелей модельных составов № 12 и 13 ЛС Олифипин. Значение показателя pH находились в интервале от 6,91 до 7,58, что является оптимальным для мягкой ЛФ для наружного применения.

4. Исследование стабильности гелей модельных составов № 12 и 13 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.

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.

5. Разработан проект спецификации на ЛС Олифипин в соответствии с требованиями Решения Совета ЕЭК № 78, Решения ЕЭК № 151, ГФ РФ, ФЕАЭС и ФЗ-61.

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 ABL-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	–	Активная фармацевтическая субстанция
ВВ	–	Вспомогательные вещества
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЛБ	–	Гидрофильно-липофильный баланс
ГФ РФ	–	Государственная фармакопея Российской Федерации
ДВ	–	Действующие вещества
ДМСО	–	Диметилсульфоксид
ЕАЭС	–	Евразийский экономический союз
ЕЭК	–	Евразийская экономическая комиссия
ККМ	–	Критическая концентрация мицеллообразования
ЛП	–	Лекарственный препарат
ЛС	–	Лекарственное средство
ЛФ	–	Лекарственная форма
НД	–	Нормативный документ
ПАВ	–	Поверхностно-активное вещество
ПЭГ	–	Полиэтиленгликоль
ФЕАЭС	–	Фармакопея ЕАЭС
ФР	–	Фармацевтическая разработка
ICH	–	Международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бркич, Г. Э. Методологическое и экспериментальное обоснование реализации концепции «Качество, запланированное при разработке» для лекарственных средств: специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств; 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия: диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Бркич Галина Эдуардовна; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 459 с. – Текст: непосредственный.
2. Бркич, Л. Л. Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Бркич Лилиана Любановна; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 190 с. – Текст: непосредственный.
3. Гемостатические и ранозаживляющие средства на основе биоразлагаемых полисахаридов (обзор) / Д. А. Мигалев, Б. Б. Сысуев, Г. Э. Бркич, С. Б. Евсеева // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2024. – № 3. – С. 97–109.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – В 3-х тт.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 29 октября 2015 г. № 749. – Москва, 2015. – Текст: непосредственный.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд. – В 4-х тт.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 31 октября 2018 г. № 749. – Москва, 2018. – Текст: непосредственный.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XV изд.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 20 июля 2023 г. № 377. – Москва, 2023. – Текст: непосредственный.
7. Государственный Реестр лекарственных средств РФ: официальное издание: по состоянию на 8 апреля 2025 года / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Текст: электронный. – URL: Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 08.04.2025 г.).
8. Европейская фармакопея: публикуется в соответствии с Конвенцией о разработке Европейской Фармакопеи. – Восьмое издание. – Москва: Группа Ремедиум, 2011. – (Серия Европейских договоров № 50; 2). – ISBN 978-5-905304-02-6. – Текст: электронный. – URL: <https://emll.ru/find?iddb=17&ID=RUCML-BIBL-0001447281> (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный
9. Зырянов, О. А. Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Зырянов Олег Анатольевич; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 186 с. – Текст: непосредственный
10. Испытание "Растворение" в средах, моделирующих физиологические условия, как способ оценки поведения лекарственных средств in vivo / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, А. Ю. Савченко, Е. А. Волкова // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57. – № 5. – С. 482–489. – Текст: непосредственный

11. 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.
12. Исследование стабильности лекарственного средства на основе L-ДОФА / А. Н. Павлов, Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25. – № 10. – С. 47–53.
13. Каргин, В. С. Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров: специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Каргин Владимир Сергеевич; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 220 с. – Текст: непосредственный.
14. Магурян, И. И. Исследование качества лекарственных средств, применяемых при стенокардии / И. И. Магурян, А. И. Шульман // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2021. – № 2(68). – С. 3–7.
15. 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.
16. 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.

17. 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.

18. Научный подход к выбору полимерных материалов для тканевой терапии / А. О. Кузнецов, О. А. Зырянов, М. М. Маршалова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 21–28.

19. Павлов, А. Н. Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона: специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Павлов Алексей Никитич; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 24 с.

20. Павлов, А. Н. Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона: специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Павлов Алексей Никитич; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 233 с. – Текст: непосредственный.

21. Патент № 2129423 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/79, А61К 9/06, А61К 36/15. Мазь Фролова В.В. Для лечения ожогов и инфицированных ран: № 97110475/14: заявл. 19.06.1997: опубл. 27.04.1999 / В. В. Фролов.
22. Патент № 2247580 С2 Российская Федерация, МПК А61L 15/16, А61F 13/15. многослойный материал пролонгированного лечебного действия для обработки ран, ожогов, язв, пролежней и оказания первой медицинской помощи: № 2003103114/14: заявл. 04.02.2003: опубл. 10.03.2005 / С. Н. Болдырев.
23. Патент № 2247580 С2 Российская Федерация, МПК А61L 15/16, А61F 13/15. многослойный материал пролонгированного лечебного действия для обработки ран, ожогов, язв, пролежней и оказания первой медицинской помощи: № 2003103114/14: заявл. 04.02.2003: опубл. 10.03.2005 / С. Н. Болдырев. – Текст: электронный. – URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2247580C2_20050310 (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный
24. Патент № 2311175 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/115, А61К 31/4152, А61К 36/28. Способ лечения ран: № 2006126819/14: заявл. 24.07.2006: опубл. 27.11.2007 / О. Н. Моисеев.
25. Патент № 2311175 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/115, А61К 31/4152, А61К 36/28. Способ лечения ран: № 2006126819/14: заявл. 24.07.2006: опубл. 27.11.2007 / О. Н. Моисеев. – Текст: электронный. – URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2311175C1_20071127 (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный
26. Патент № 2473329 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/06, А61К 36/725, А61К 31/41. мазь для лечения при укушенных ранах: № 2011111925/15: заявл. 29.03.2011: опубл. 27.01.2013 / Ю. С. Шрайнер, В. С. Старых, Т. Н. Поткина, М. В. Малин; заявитель Муниципальное учреждение здравоохранения «Клиническая поликлиника № 5» г. Кемерово.
27. Патент № 2473329 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/06, А61К 36/725, А61К 31/41. мазь для лечения при укушенных ранах: № 2011111925/15: заявл. 29.03.2011: опубл. 27.01.2013 / Ю. С. Шрайнер, В. С. Старых, Т. Н. Поткина, М. В. Малин; заявитель Муниципальное учреждение здравоохранения

«Клиническая поликлиника № 5» г. Кемерово.– Текст: электронный. – URL: <https://poleznayamodel.ru/patent/247/2473329.html> (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный.

28. Патент № 2483721 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/21, А61К 31/4422, А61К 31/167. Лекарственная композиция на основе тизоля для лечения анальных трещин: № 2012120436/15: заявл. 17.05.2012: опубл. 10.06.2013 / А. А. Демин, И. В. Емельянова; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов».

29. Патент № 2536275 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/22, А61К 31/4412, А61К 9/48. Антигипоксическое и гипоподемическое фармацевтическое средство, улучшающее коронарный и мозговой кровоток: № 2013136691/15: заявл. 06.08.2013: опубл. 20.12.2014 / Д. Н. Сидорин, Н. В. Рогова, М. А. Акишин. – Текст: электронный. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2536275C1/ru> (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный

30. Патент № 2597767 С2 Российская Федерация, МПК А61К 33/38, А61К 31/4025, А61К 31/41. способ обработки укушенных ран: № 2015102356/15: заявл. 26.01.2015: опубл. 20.09.2016 / В. С. Старых, Т. Н. Поткина, М. В. Малин; заявитель Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая поликлиника N 5» г. Кемерово.

31. Патент № 2641570 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/4422, А61К 31/167, А61К 9/00. Гель, включающий нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), применение геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), способ приготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, с использованием нанотехнологии: № 2015103157: заявл. 21.01.2015: опубл. 18.01.2018 / М. А. Гетьман; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика».

32. Патент № 2641570 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/4422, А61К 31/167, А61К 9/00. Гель, включающий нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), применение геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид (варианты), способ приготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина

гидрохлорид, с использованием нанотехнологии: № 2015103157: заявл. 21.01.2015: опубл. 18.01.2018 / М. А. Гетьман; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика». – Текст: электронный. – URL: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002641570_20180118_C2_RU (дата обращения 11.08.2025). – Режим доступа: свободный

33. Патент № 2684326 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4422, А61К 31/167, А61К 47/38. способ получения геля нифедипина: № 2017139594: заявл. 15.11.2017: опубл. 08.04.2019 / В. В. Грих, И. И. м. Краснюк, О. И. Степанова [и др.]; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

34. Патент № 2730483 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4422, А61К 31/167, А61К 31/517. Способ приготовления фармацевтической гелевой композиции для лечения проктологических заболеваний (варианты): № 2020101935 : заявл. 17.01.2020: опубл. 24.08.2020 / А. Е. Баранников.

35. Поткина, Т. Н. Лечение при укушенных ранах, нанесённых млекопитающими животными / Т. Н. Поткина, В. С. Старых, М. В. Малин // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 7-3. – С. 29-32.

36. Проект фармакопейной статьи «Облепиховое масло». Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Текст электронный. – URL: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/038/340/original/ФС_П_проект_облепиховое_масло.docx?1526646694 (дата обращения: 17.04.2025). – Режим доступа: свободный.

37. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2011. – 945 с. – ISBN 978-5-94122-079-3. – Текст: непосредственный.

38. Ремезова, И. П. Фармокопейный анализ: Учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности «Фармация», и магистров, обучающихся по

специальности «Промышленная фармация» / И. П. Ремезова. – Пятигорск: ООО «Рекламно-информационное агентство на КМВ», 2023. – 168 с. – ISBN 978-5-6049411-9-5. – Текст: непосредственный.

39. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 02.08.2025). – Режим доступа: свободный.

40. Совет Евразийской экономической комиссии. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: решение от 3 ноября 2016 г. №78. – Текст: электронный // Консультант: справочно-правовая система: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379 (дата обращения: 02.08.2025). – Режим доступа: свободный.

41. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках евразийского экономического союза: решение от 3 ноября 2016 г. № 85. – Текст: электронный // Консультант: справочно-правовая система: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ (дата обращения: 02.08.2025). – Режим доступа: свободный.

42. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата: решение от 10 мая 2018 г. № 151. – Текст: электронный // Консультант: справочно-правовая система: сайт. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_306666/ (дата обращения: 08.04.2025). – Режим доступа: свободный.

43. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств: решение от 17 июля 2018 г. № 113. – Текст электронный. – URL: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-17072018_3/reshenie (дата обращения: 02.08.2025).

44. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций: решение от 10 мая 2018 г. № 69. – Текст: электронный // Консультант: справочно-правовая система: сайт. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_298184// (дата обращения: 08.04.2025). – Режим доступа: свободный
45. Спецификации: аналитические методики и критерии приемлемости новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов – химические вещества (Q6A). Гармонизированное трехстороннее руководство (ICH) от 6 октября 1999 г. / Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для медицинского применения. – Текст: электронный. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3579> (дата обращения: 02.08.2025).
46. Сравнительный анализ ГОСТ 32031-2012 и ГОСТ 32031-2022 «Продукты пищевые. Методы выявления бактерий *Listeria monocytogenes*»/ Подготовлено экспертами компании «Гарант», 2023. [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». – URL: <https://base.garant.ru/77001066/> (дата обращения: 11.08.2025). – Режим доступа: свободный.
47. Судебная экспертиза контролируемых веществ: учебник / Е. В. Иванова, Е. И. Майорова, О. К. Антихович, А. А. Чапала. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2023. – 377 с. – ISBN 978-5-16-018018-2. – Текст: непосредственный.
48. Тураева, А. Р. Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения офтальмологических инфекционных заболеваний: специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Тураева Анастасия Романовна; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 180 с. – Текст: непосредственный.

49. Фармакопея ЕАС. О фармакопее Евразийского экономического союза: решение ЕЭК № 100 от 11 августа 2020 г. – Текст электронный. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/565516251> (дата обращения: 02.08.2025).

50. Фармацевтическая технология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 368 с. – Текст: непосредственный.

51. Шерякова, Ю. А. Фармацевтическая разработка лекарственного средства на основе валерианы и синюхи: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Шерякова Юлия Александровна; Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». – Витебск, 2016. – 158 с. – Текст: непосредственный

52. Al-Dabbagh, W. J. Effects of formulated topical nifedipine ointment on tgf- β and acceleration of facial skin wound healing in rabbits / W. J. Al-Dabbagh, F. A. Al-Mashhadane, A. A. Al-Sarraj // Military Medical Science Letters / Vojenské zdravotnické Listy. – 2023. – Vol. 92. – № 2. – P. 135–140.

53. Antioxidant and antibacterial behavior for sediment removed ethanol extract from sea buckthorn seed / M. Y. Yoon, J. S. Oh, H. Kang [et al.] // Korean Journal of Chemical Engineering. – 2012. – Vol. 29. – № 8. – P. 1069–1073.

54. Application of hydrophilic–lipophilic balance (HLB) number to optimize a compatible non-ionic surfactant for dried aerial conidia of *Beauveria bassiana* / X. Jin, D. A. Streett, C. A. Dunlap [et al.] // Biological Control. – 2008. – Vol. 46. – № 2. – P. 226–233.

55. Baker, P. D. Creating the optimal environment. An overview of dressings for chronic wounds / P. D. Baker // Advance for nurse practitioners. – 2005. – Vol. 13. – № 7. – P. 37–38.

56. Beveridge, T. H. J. Phytosterol content in American ginseng seed oil / T. H. J. Beveridge, T. S. C. Li, J. C. G. Drover // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – Vol. 4. – № 50. – P. 744–750.
57. Bioactive compounds of sea buckthorns (*Hippophae rhamnoides*) berries and leaves- Effects of drying and extraction methods / K. Kyriakopoulou, A. Pappa, M. Krokida [et al.] // *X International Symposium on Vaccinium and Other Superfruits 1017*. – 2012. – Vol. 1017. – P. 399–406.
58. Carotenoid composition of berries and leaves from six Romanian sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) varieties / R. M. Pop, Y. Socaciu, A. Pintea [et al.] // *Food chemistry*. – 2014. – Vol. 147. – P. 1–9.
59. Cho, M. The overall clinical approach to wounds / M. Cho, T. K. Hunt // *Cutaneous wound healing*. London: Martin Dunitz. – 2001. – P. 141–54.
60. Christaki, E. *Hippophae rhamnoides* L. (Sea Buckthorn): a potential source of nutraceuticals / E. Christaki // *Food and Public Health*. – 2012. – Vol. 2. – № 3. – P. 69–72.
61. Comparing hydrocolloid dressings in management of exuding wounds / V. Banks, S. Hagelstein, N. Thomas [et al.] // *British Journal of Nursing*. – 1999. – Vol. 8. – № 10. – P. 640–646.
62. Current advances in the development of hydrogel-based wound dressings for diabetic foot ulcer treatment / V. R. Güiza-Argüello, V. A. Solarte-David, A. V. Pinzón-Mora [et al.] // *Polymers*. – 2022. – Vol. 14. – № 14. – P. 2764.
63. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 42717.
64. Das, S. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing / S. Das, A. B. Baker // *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. – 2016. – Vol. 4. – P. 82.
65. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women /

H. M. Lehtonen, J. P. Suomela, R. Tahvonen [et al.] // European journal of clinical nutrition. – 2011. – Vol. 65. – № 3. – P. 394–401.

66. Different stratum corneum lipid liposomes as models to evaluate the effect of the sodium dodecyl sulfate / O. López, M. Cócera, A. De La Maza [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 2000. – Vol. 1508. – № 1-2. – P. 196–209.

67. Dogra, R. Efficacy of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) oil vis-a-vis other standard drugs for management of gastric ulceration and erosions in dogs / R. Dogra, S. P. Tyagi, A. Kumar // Veterinary medicine international. – 2013. – Vol. 2013. – № 1. – P. 176848.

68. Eaglstein, W. H. Occlusive dressings / W. H. Eaglstein, P. M. Mertz, V. Falanga // American Family Physician. – 1987. – Vol. 35. – № 3. – P. 211–216.

69. Effect of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine on oxidative stress and gene expression of c-fos, c-jun, p16 and Rb in rat colons and protective role of seabuckthorn seed oil / R. J. Li, J. J. Tian, W. Q. Li [et al.] // Journal of Environmental Science and Health, Part B. – 2014. – Vol. 49. – № 4. – P. 279–289.

70. Effect of dietary supplementation with sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seed and pulp oils on the fatty acid composition of skin glycerophospholipids of patients with atopic dermatitis / B. Yang, K. O. Kalimo, R. L. Tahvonen [et al.] // The Journal of nutritional biochemistry. – 2000. – Vol. 11. – № 6. – P. 338–340.

71. Effect of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) on blood lipid profiles: A systematic review and meta-analysis from 11 independent randomized controlled trials / X. F. Guo, B. Yang, W. Cai [et al.] // Trends in Food Science & Technology. – 2017. – Vol. 61. – P. 1–10.

72. Effects of dietary supplementation with sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seed and pulp oils on atopic dermatitis / B. Yang, K. O. Kalimo, L. M. Mattila [et al.] // The Journal of nutritional biochemistry. – 1999. – Vol. 10. – № 11. – P. 622–630.

73. Evaluating dressing materials for the prevention of shear force in the treatment of pressure ulcers / N. Ohura, S. Ichioka, T. Nakatsuka [et al.] // Journal of wound care. – 2005. – Vol. 14. – № 9. – P. 401–404.

74. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2012. – Vol. 64. – P. 4–17.
75. Fatty acid composition of commercially available nutrition supplements / B. Staňková, L. S. Kremmyda, E. Tvrzická, [et al.] // *Czech Journal of Food Sciences*. – 2013. – Vol. 31. – № 3. – P. 241.
76. Fletcher, J. Understanding wound dressings: foam dressings / J. Fletcher // *Nursing times*. – 2005. – Vol. 101. – № 24. – P. 50–51.
77. Flynn, J. T. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension / J. T. Flynn, D. A. Pasko // *Pediatric Nephrology*. – 2000. – № 15. – P. 302–316.
78. Ghasemiyeh, P. Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons / P. Ghasemiyeh, S. Mohammadi-Samani // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 7–24.
79. Hampton, S. A small study in healing rates and symptom control using a new sheet hydrogel dressing / S. A. Hampton // *Journal of wound care*. – 2004. – Vol. 13. – № 7. – P. 297–300.
80. Hasani-Ranjbar, S. A systematic review of anti-obesity medicinal plants-an update / S. Hasani-Ranjbar, Z. Jouyandeh, M. Abdollahi // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2013. – Vol. 12. – P. 1–10.
81. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds / M. Edraki, A. Akbarzadeh, M. Hosseinzadeh [et al.] // *Advances in skin & wound care*. – 2014. – Vol. 27. – № 7. – P. 317–323.
82. Healing effect of topical nifedipine on skin wounds of diabetic rats / A. Ebadi, A. Cheraghali, H. Qoshoni [et al.] // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2003. – Vol. 11. – № 1.
83. Healing efficacy of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil in an ovine burn wound model / H. Ito, S. Asmussen, D. L. Traber [et al.] // *Burns*. – 2014. – Vol. 40. – № 3. – P. 511–519.

84. Hydrogel wound dressings: where do we stand in 2003? / D. Eisenbud, H. Hunter, L. Kessler [et al.] // *Ostomy/wound management*. – 2003. – Vol. 49. – № 10. – P. 52-57.
85. Impact of topical nifedipine on wound healing in animal model (pig) / A. C. L. Brasileiro, D. C. D. Oliveira, P. B. D. Silva [et al.] // *Jornal vascular brasileiro*. – 2020. – Vol. 19. – P. e20190092.
86. Inhibitory effects of total flavones of *Hippophae Rhamnoides* L on thrombosis in mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation / J. Cheng, K. Kondo, Y. Suzuki [et al.] // *Life Sciences*. – 2003. – Vol. 72. – № 20. – P. 2263–2271.
87. Investigation on the antidepressant effect of sea buckthorn seed oil through the GC-MS-based metabolomics approach coupled with multivariate analysis / J. S. Tian, C. C. Liu, H. Xiang [et al.] // *Food & function*. – 2015. – Vol. 6. – № 11. – P. 3585–3592.
88. Jones, V. When and how to use hydrogels / V. Jones, T. Milton // *Nursing times*. – 2000. – Vol. 96. – № 23. – P. 3–4.
89. Kallio, H. Effects of different origins and harvesting time on vitamin C, tocopherols, and tocotrienols in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) berries / H. Kallio, B. Yang, P. Peippo // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – Vol. 50. – № 21. – P. 6136–6142.
90. Kannon, G. A. Moist wound healing with occlusive dressings: a clinical review / G. A. Kannon, A. B. Garrett // *Dermatologic surgery*. – 1995. – Vol. 21. – № 7. – P. 583–590.
91. Lay-Flurrie, K. The properties of hydrogel dressings and their impact on wound healing / K. Lay-Flurrie // *Professional Nurse (London, England)*. – 2004. – Vol. 19. – № 5. – P. 269–273.
92. Lo, Y. L. Relationships between the hydrophilic–lipophilic balance values of pharmaceutical excipients and their multidrug resistance modulating effect in Caco-2 cells and rat intestines / Y. L. Lo // *Journal of Controlled Release*. – 2003. – Vol. 90. – № 1. – P. 37–48.
93. Mahmood, M. E. Effect of temperature changes on critical micelle concentration for tween series surfactant / M. E. Mahmood, D. A. Al-Koofee // *Global Journal of Science Frontier Research*. – 2013. – Vol. 13. – № 1.

94. Malinowska, P. Sea buckthorn—valuable plant for health / P. Malinowska, B. Olas // *Kosmos*. – 2016. – Vol. 2. – P. 285–292.
95. Manea, A. M. Antioxidant and antimicrobial activities of green tea extract loaded into nanostructured lipid carriers / A. M. Manea, B. S. Vasile, A. Meghea // *Comptes Rendus. Chimie*. – 2014. – Vol. 17. – № 4. – P. 331–341.
96. May, S. R. An algorithm for wound management with natural and synthetic dressings / S. R. May // *Chronic Wound Care. A Clinical Sourcebook for Healthcare Professionals*. Health Management Publications. – 1990. – P. 301–309.
97. McCarty, S. M. Proteases and delayed wound healing / S. M. McCarty, S. L. Percival // *Advances in wound care*. – 2013. – Vol. 2. – № 8. – P. 438–447.
98. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds / A. Singh, S. Halder, S. Chumber [et al.] // *Asian journal of surgery*. – 2004. – Vol. 27. – № 4. – P. 326–332.
99. Modulatory effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) in hypobaric hypoxia induced cerebral vascular injury / J. Purushothaman, G. Suryakumar, D. Shukla [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2008. – Vol. 77. – № 5. – P. 246–252.
100. Mohite, P. B. A hydrogels: Methods of preparation and applications / P. B. Mohite, S. S. Adhav // *International Journal of Advances in Pharmacy Medicine and Bioallied Sciences*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 79–85.
101. Mojiri-Forushani, H. The role of calcium channel blockers in wound healing / H. Mojiri-Forushani // *Iranian journal of basic medical sciences*. – 2018. – Vol. 21. – № 12. – P. 1198.
102. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2002. – Vol. 45. – № 12. – P. 2615–2623.
103. Müller, L. Comparative antioxidant activities of carotenoids measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay (α TEAC), DPPH assay and

- peroxyl radical scavenging assay / L. Müller, K. Fröhlich, V. Böhm // Food chemistry. – 2011. – Vol. 129. – № 1. – P. 139–148.
104. Mustoe, T. A. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis / T. A. Mustoe, K. O'shaughnessy, O. Kloeters // Plastic and reconstructive surgery. – 2006. – Vol. 117. – № 7S. – P. 35S–41S.
105. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T. A. Marsen [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – № 2. – P. 240–245.
106. Olas, B. Sea buckthorn as a source of important bioactive compounds in cardiovascular diseases / B. Olas // Food and Chemical Toxicology. – 2016. – Vol. 97. – P. 199–204.
107. Olas, B. The multifunctionality of berries toward blood platelets and the role of berry phenolics in cardiovascular disorders / B. Olas // Platelets. – 2017. – Vol. 28. – № 6. – P. 540–549.
108. Organogels versus hydrogels: advantages, challenges, and applications / M. A. Kuzina, D. D. Kartsev, A. V. Stratonovich [et al.] // Advanced Functional Materials. – 2023. – Vol. 33. – № 27. – P. 2301421.
109. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications / M. C. Catoira, L. Fusaro, D. Di Francesco [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2019. – Vol. 30. – № 10. – P. 115.
110. Pacifici, G. M. Clinical Pharmacology of Nifedipine / G. M. Pacifici // International Journal of Clinical Studies and Medical Case Reports. – 2024. – Vol. 47. – № 3. – P. 1–6.
111. Phyto-mediated nanostructured carriers based on dual vegetable actives involved in the prevention of cellular damage / D. Istrati, I. Lacatusu, N. Bordei [et al.] // Materials Science and Engineering: C. – 2016. – Vol. 64. – P. 249–259.
112. Phytochemical and pharmacological profile of seabuckthorn oil: A Review / R. K. Raj Kumar, G. P. Kumar, O. P. Chaurasia [et al.] // Research Journal of Medicinal Plant. – 2011. – Vol. 5. – № 5. – P. 491–499.

113. Phytochemical content and antioxidant properties of seeds of unconventional oil plants / M. Nogala-Kalucka, M. Rudzinska, R. Zadernowski [et al.] // Journal of the American Oil Chemists' Society. – 2010. – Vol. 87. – № 12. – P. 1481–1487.
114. Potts, R. O. Predicting skin permeability / R. O. Potts, R. H. Guy // Pharmaceutical research. – 1992. – Vol. 9. – P. 663–669.
115. Prospects for the use of polymeric materials in the development of pharmaceutical compositions / O. A. Zuryanov, A. O. Kuznetsov, M. M. Marshalova [et al.]. – Текст: непосредственный // Наука в современном информационном обществе : материалы XXXV Международной научно-практической конференции, Bengaluru, India, 9–10 сентября. – 2024. – P. 85–88.
116. Protective effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice / Y. W. Hsu, C. F. Tsai, W. K. Chen [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2009. – Vol. 47. – № 9. – P. 2281–2288.
117. Protective effects of seabuckthorn seed oil on mouse injury induced by sulfur dioxide inhalation / A. Ruan, H. Min, Z. Meng [et al.] // Inhalation Toxicology. – 2003. – Vol. 15. – № 10. – P. 1053–1058.
118. Quality of extracted sea buckthorn seed and pulp oil / S. Cenkowski, R. Yakimishen, R. Przybylski [et al.] // Canadian biosystems engineering. – 2006. – Vol. 48. – P. 3.
119. Research on the clinical effects of sea buckthorn oil on hyperlipaemia / Y. Jiang, Y. Zhou, C. Bi [et al.] // Hippophae. – 1993. – Vol. 6. – № 3. – P. 23–24.
120. Robson, M. C. Guidelines for the best care of chronic wounds / M. C. Robson, A. Barbul // Wound Repair & Regeneration. – 2006. – Vol. 14. – № 6. – P. 647–648.
121. Rovee, D. T. Evolution of wound dressings and their effects on the healing process / D. T. Rovee // Clinical materials. – 1991. – Vol. 8. – № 3–4. – P. 183–188.
122. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) oil protects against chronic stress-induced inhibitory function of natural killer cells in rats / H. Diandong, G. Feng, L. Zaifu [et al.] // International journal of immunopathology and pharmacology. – 2016. – Vol. 29. – № 1. – P. 76–83.

123. Sea buckthorn berry oil inhibits platelet aggregation / A. K. Johansson, H. Korte, B. Yang [et al.] // The Journal of nutritional biochemistry. – 2000. – Vol. 11. – № 10. – P. 491–495.
124. Sea buckthorn products: manufacture and composition / T. Beveridge, T. S. Li, B. D. Oomah [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 1999. – Vol. 47. – № 9. – P. 3480–3488.
125. Seabuckthorn pulp oil protects against myocardial ischemia–reperfusion injury in rats through activation of Akt/eNOS / K. Suchal, J. Bhatia, S. Malik [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2016. – Vol. 7. – P. 155.
126. Seaman, S. Dressing selection in chronic wound management / S. Seaman // Journal of the American Podiatric Medical Association. – 2002. – Vol. 92. – № 1. – P. 24–33.
127. Separation of bioactives from seabuckthorn seeds by supercritical carbon dioxide extraction methodology through solubility parameter approach / L. D. Kagliwal, S. C. Patil, A. S. Pol [et al.] // Separation and Purification Technology. – 2011. – Vol. 80. – № 3. – P. 533–540.
128. Smejkal, G. Theoretical and experimental determinations of the hydrophilic–lipophilic balance (HLB) of representative oils and lecithins / G. Smejkal, V. Gross, A. Lazarev // Colloids and Interfaces. – 2024. – Vol. 8. – № 2. – P. 21.
129. Smith, R. G. Off-label Use of Prescription Medication: A Literature Review / R. G. Smith // Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice. – 2010. – Vol. 22. – № 4. – P. 7–886.
130. Solà Marsiñach, M. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health / M. Solà Marsiñach, A. P. Cuenca // Lipids in Health and Disease. – 2019. – Vol. 18. – P. 1–11.
131. Sprung, P. Hydrogels and hydrocolloids: an objective product comparison / P. Sprung, Z. Hou, D. A. Ladin // Ostomy/wound management. – 1998. – Vol. 44. – № 1. – P. 36–42, 44, 46.
132. Stabilization of oil/water emulsions using soybean lecithin as a biobased surfactant for enhanced oil recovery / J. S. U. Tabaniag, M. Q. D. Abad,

- C. J. R. Morcelos [et al.] // Journal of Engineering and Applied Science. – 2023. – Vol. 70. – № 1. – P. 154.
133. Stobdan, T. Nutritional attributes and health application of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.)-A review / T. Stobdan, G. Korekar, R. B. Srivastava // Current Nutrition & Food Science. – 2013. – Vol. 9. – № 2. – P. 151–165.
134. Studies on the antioxidative effects of *Hippophaë rhamnoides* L. seed oil / H. L. Shi, H. J. Cai, X. Y. Chen [et al.] // Acta Nutrimenta Sinica. – 1994. – Vol. 16. – № 3. – P. 292–295.
135. Supe, S. Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review / S. Supe, P. Takudage // Skin Research and Technology. – 2021. – Vol. 27. – № 3. – P. 299–308.
136. Supercritical fluid extraction of minor components of vegetable oils: β -Sitosterol / H. Sovová, A. A. Galushko, R. P. Stateva [et al.] // Journal of food Engineering. – 2010. – Vol. 101. – № 2. – P. 201–209.
137. Suryakumar, G. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) / G. Suryakumar, A. Gupta // Journal of ethnopharmacology. – 2011. – Vol. 138. – № 2. – P. 268–278.
138. Synthetic hydrogels as blood clot mimicking wound healing materials / M. K. Rausch, S. H. Parekh, B. Dortdivanlioglu [et al.] // Progress in Biomedical Engineering. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 042006.
139. Systematic reviews of wound care management: (2) dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds / M. Bradley, N. Cullum, E. A. Nelson [et al.] // Health Technology Assessment. – 1999. – Vol. 3. – № 17. – P. 1–35.
140. Szycher, M. Modern wound dressings: a systematic approach to wound healing / M. Szycher, S. J. Lee // Journal of biomaterials applications. – 1992. – Vol. 7. – № 2. – P. 142–213.
141. Taylor, B. A. Selecting wound healing products. Choices for long-term care settings / B. A. Taylor // Advance for Nurse Practitioners. – 2003. – Vol. 11. – № 5. – P. 63–66.

142. The effect of medicinal plants and plant extracted oils on broiler duodenum morphology and immunological profile / L. Stef, G. Dumitrescu, D. Stef [et al.] // *Romanian Biotechnological Letters*. – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 4606–4614.
143. Topical nifedipine for the treatment of pressure ulcer: a randomized, placebo-controlled clinical trial / H. Zolfagharneszhad, H. Hhalili, M. Mohammadi [et al.] // *American journal of therapeutics*. – 2021. – Vol. 28. – № 1. – P. e41–e51.
144. Tracy, P. Challenges and opportunities for production of C5 sugar fatty acid esters (SFAEs) from renewable resources / P. Tracy, D. Dasgupta, S. More // *Industrial Crops and Products*. – 2023. – Vol. 193. – P. 116170.
145. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings / M. A. Fonder, G. S. Lazarus, D. A. Cowan [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 185–206.
146. Van Geijn, H. P. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects / H. P. Van Geijn, J. E. Lenglet, A. C. Bolte // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2005. – № 112. – P. 79–83.
147. Walczak-Zeidler, K. Oleje roślinne stosowane jako surowce kosmetyczne-leksykon / K. Walczak-Zeidler, A. Feliczak-Guzik, I. Nowak // *Wydawnictwo Cursiva*. – 2012.
148. Williams, R. J. The critical micelle concentration of sodium lauryl sulphate at 25 C / R. J. Williams, J. N. Phillips, K. J. Mysels // *Transactions of the Faraday Society*. – 1955. – Vol. 51. – P. 728–737.
149. Wound healing potential of liquid crystal structure emulsion with sea buckthorn oil / S. Cupara, M. Ninkovic, M. Knežević [et al.] // *HealthMed*. – 2011. – Vol. 5. – № 5. – P. 1218–1223.
150. Wound-healing outcomes using standardized assessment and care in clinical practice / L. Bolton, P. McNees, L. van Rijswijk [et al.] // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. – 2004. – Vol. 31. – № 2. – P. 65–71.
151. Yang, B. Effects of harvesting time on triacylglycerols and glycerophospholipids of sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) berries of different origins / B. Yang,

H. Kallio // Journal of Food Composition and Analysis. – 2002. – Vol. 15. – № 2. – P. 143–157.

152. Yang, B. Fatty acid composition of lipids in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) berries of different origins / B. Yang, H. P. Kallio // Journal of agricultural and food chemistry. – 2001. – Vol. 49. – № 4. – P. 1939–1947.

153. Zeb, A. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids / A. Zeb, S. Ullah // Food Chemistry. – 2015. – Vol. 186. – P. 6–12.

154. Zielińska, A. Fatty acids in vegetable oils and their importance in cosmetic industry / A. Zielińska, I. Nowak // Chemik. – 2014. – Vol. 68. – № 2. – P. 103–110.

155. β -Sitosterol: Supercritical carbon dioxide extraction from sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seeds / M. Sajfritová, I. Ličková, M. Wimmerová [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2010. – Vol. 11. – № 4. – P. 1842–1850.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Заявка на получение патента

Форма № 94 ИЗ,ПМ,ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)

Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП - 3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

19.05.2025 <i>Дата поступления (дата регистрации)</i>	W25031686 <i>Входящий №</i>	2025113083 <i>Регистрационный №</i>
---	---------------------------------------	---

ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (дата регистрации) оригиналов документов заявки	(21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №	ВХОДЯЩИЙ №
(85) ДАТА ПЕРЕВОДА международной заявки на национальную фазу		
☐ (86) (регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, дата публикации международной заявки) ☐ (87) (номер и дата международной публикации международной заявки) ☐ (96) (номер европейской заявки и дата ее подачи) ☐ (97) (номер и дата публикации европейской заявки)	АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ (почтовый адрес, факс и электронная почта или наименование адресата) 119602, г. Москва, ул. Никитинская, д. 15, корп. 2, кв. 406, Гуров Дмитрий Вячеславович (119602, g. Moskva, ul. Nikitinskaya, d. 15, korp. 2, kv. 406, Gurov Dmitry Vyacheslavovich) Телефон: +79167090125 Факс: Адрес электронной почты: gurov.d@rctgu.ru АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ (заполняется при подаче заявки на секретное изобретение)	
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента на изобретение	В Федеральную службу по интеллектуальной собственности Бережковская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация	
(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ Фармацевтическая композиция в форме геля, содержащая диметилловый эфир 2,6-диметил-3-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (нифенпин) и облепиховое масло		
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) физическое лицо или наименование юридического лица (согласно учредительному документу, место жительства или место нахождения, название страны и почтовый индекс) Зыринов Олег Анатольевич (Zyriinov Oleg Anatolevich) 109651, г. Москва, Батайский проезд, д. 5, кв.203 (109651, g. Moskva, Batayskiy proyezd, d. 5, kv.203)	ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ ОГРН КПП ИНН 77 23 895902 35 СНИЛС 159-495-208 13 ДОКУМЕНТ (вид, серия, номер) ПАСПОРТ 45 15 172128 КОД СТРАНЫ (если он установлен) RU	
☐ изобретение создано за счет средств федерального бюджета ☐ заявителем является: ☐ государственным заказчиком ☐ муниципальным заказчиком исполнитель работ (указать наименование) ☐ исполнителем работ по: ☐ государственному контракту ☐ муниципальному контракту ☐ соглашению о предоставлении субсидии ☐ гранту ☐ государственному заданию ☐ муниципальному заданию заказчик работ (указать наименование)		
Контракт (соглашение, договор) от № В соответствии с условиями государственного контракта (договора, соглашения) права на созданные результаты интеллектуальной деятельности принадлежат: ☐ Российской Федерации, от имени которой выступает государственный заказчик ☐ Российской Федерации, от имени которой выступает государственный заказчик, и исполнитель совместно ☐ исполнителю ☐ иное		
(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ (ПРЕДСТАВИТЕЛИ) ЗАЯВИТЕЛЯ		☒ патентный поверенный

Общее количество документов в листах	46	Лицо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)		Автоматизированная система
Количество платежных документов		
Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: www.fips.ru/registers-web		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Т.М. Литвинова

«17» марта 2025 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) результатов диссертационного исследования Мигалева Даниила Антоновича

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Мигалева Даниила Антоновича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами» внедрены в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования.

Материалы исследования используются при чтении лекций и проведении семинаров для студентов магистратуры по направлению подготовки 33.04.01 Промышленная фармация, при обучении по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и при подготовке учебных материалов для курсов дополнительного профессионального образования.

Заведующий кафедрой промышленной
фармации ИПО д.ф.н., профессор,
член-корреспондент РАН

Н.В. Пятигорская

Профессор кафедры промышленной фармации
ИПО, д.м.н., доцент

О.В. Филиппова

Начальник Учебного управления, к.м.н.

Л.Ю. Юдина

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке
 ООО «Тульская
 фармацевтическая фабрика»,
 к.ф.н. Я.Э. Безчинский



« 15 »

2025 г.

АКТ № 15/04

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе представителей ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» – главный инженер Бирюков А.В., заведующий контрольно-аналитической лабораторией Демерлий А.М., начальник отдела обеспечения качества – уполномоченное лицо Ларионов Д.Ю. составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства технологии получения лекарственного препарата, на основе нифедипина и облепихового масла. Данное предложение было разработано в рамках материалов диссертационного исследования по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами» в условиях производственного участка получения лекарственных препаратов на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» по опытно-промышленному регламенту.

Данное внедрение может быть использовано для дальнейшего производства лекарственного препарата, на основе нифедипина и облепихового масла на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» с использованием промышленного оборудования.

Главный инженер

А.В. Бирюков

Заведующий КоАЛ

А.М. Демерлий

Начальник отдела обеспечения
 качества
 уполномоченное лицо

Д.Ю. Ларионов



Акционерное общество

«Институт фармацевтических технологий»

Юридический адрес: 121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д.21, офис 1
ИНН 7731578255 КПП 773101001 ОГРН 1077761680182 info@ipt.ru.com

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

Генерального директора

АО «Институт фармацевтических технологий»

Pharmaceutical
Technology

Ю.В. Кочкина

2025 г.

АКТ № 23

внедрения результатов научно-исследовательской работы Мигалева Даниила Антоновича по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – директора по науке Панова А.В., члена комиссии: заместителя директора по качеству Карповой А.С., составили настоящий акт о том, что результаты научно-исследовательской работы Мигалева Даниила Антоновича по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами» внедрены в работу АО «Институт фармацевтических технологий».

Председатель комиссии
Директор по науке

к.х.н. Панов А.В.

Члены комиссии:
Заместитель
директора по качеству

к.фарм.н. Карпова А.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Проект титульного листа нормативного документа по качеству ЛС Олифипин

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ

СОГЛАСОВАН

(наименование уполномоченного органа
государства признания)

УТВЕРЖДЕН

(наименование уполномоченного органа
референтного государства)

(Ф.И.О., должность, подпись)
« » 20 г.

М.П.

(Ф.И.О., должность, подпись)
« » 20 г.

М.П.

СОГЛАСОВАН

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

(наименование заявителя или
уполномоченного юридического лица)
первый проректор Свистунов А.А.

(Ф.И.О., должность, подпись)
« » 20 г.

М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственного препарата: **Олифипин**

Международное непатентованное наименование: **Нифедипин + Облепихи
крушиновидной плодов масло**

Лекарственная форма: **Гель для наружного применения**

Держатель регистрационного удостоверения: **ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

Номер и дата нормативного документа:

ПРИЛОЖЕНИЕ Г**Опытно-промышленный регламент получения ЛС Олифипин**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корр. РАН, д.мат. профессор
А.А. Свистунов
«22» Сентября 2025 г.

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ**

ОЛИФИПИН, гель для наружного применения

ОПР 55-2025

шифр «НИОКТР-124031200068-9»

Государственное задание № НИОКТР 124031200068-9: «Разработка лекарственного
препарата для лечения раневых и воспалительных процессов на основе биоразлагаемых
полимерных композиций»

Москва 2025