

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

ГРИХ ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НИФЕДИПИНА С
ПРИМЕНЕНИЕМ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ**

14.04.01 – технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор фармацевтических наук, доцент

Краснюк Иван Иванович (мл.)

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Роль биофармации как науки в современной фармации.....	15
1.2. Взаимосвязь биологической доступности и растворимости малорастворимых активных фармацевтических субстанций.....	18
1.3. Твердые дисперсии как метод улучшения растворимости субстанций.....	20
1.4. Характеристика блокаторов кальциевых каналов.....	25
1.4.1. Характеристика нифедипина как фармацевтической субстанции для разработки лекарственных форм.....	26
1.4.2. Фармакологические свойства и механизм действия нифедипина.....	27
1.4.3. Обзор лекарственных форм нифедипина.....	30
1.5. Мягкие лекарственные формы.....	32
Выводы к главе 1.....	38
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Объекты исследования.....	39
2.2. Методы.....	44
2.2.1. Технология изготовления и методы исследования твердых дисперсий изучаемых фармацевтических субстанций.....	44
2.2.1.1. Технология изготовления твердых дисперсий.....	44
2.2.1.2. Изучение растворимости и скорости растворения фармацевтических субстанций в виде порошков и в составе твердых дисперсий.....	44
2.2.1.3. Спектрофотометрическое исследование в УФ-области и определение концентрации фармацевтических субстанций в растворе.....	45
2.2.1.4. Рентгенофазовый анализ.....	46
2.2.1.5. ИК-спектроскопия.....	46
2.2.1.6. Микрорентгенографический анализ.....	47

2.2.1.7. Изучение оптических свойств растворов изучаемых соединений и их твердых дисперсий.....	48
2.2.1.8. Методы статистической обработки.....	48
2.2.2. Методы исследования мягких лекарственных форм.....	49
2.2.2.1. Исследование реологических свойств и агрегативной устойчивости мягких лекарственных форм.....	50
2.2.2.1.1. Исследование реологических свойств мягких лекарственных форм.....	50
2.2.2.1.2. Исследование агрегативной устойчивости.....	52
2.2.2.2. Исследование высвобождения нифедипина из разработанных мазей и гелей.....	52
2.2.2.3. Оценка внешнего вида и органолептических свойств мягких лекарственных форм.....	53
2.2.2.4. Определение подлинности нифедипина в мягких лекарственных формах.....	54
2.2.2.4.1. Спектрофотометрическое исследование в УФ-области.....	54
2.2.2.4.2. Качественное определение нифедипина в мягких лекарственных формах.....	55
2.2.2.5. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах.....	55
2.2.2.6. Количественное определение нифедипина в мазях и гелях.....	55
2.2.2.7. Методика определения рН водного извлечения.....	56
2.2.2.8. Герметичность упаковки.....	57
2.2.2.9. Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных форм нифедипина.....	57
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ.....	59
3.1. Исследование высвобождения фармацевтических субстанций из твердых дисперсий.....	59
3.1.1. Исследование высвобождения нифедипина из твердых дисперсий.....	59

3.1.2. Исследование высвобождения метилурацила из твердых дисперсий...	64
3.2. Результаты физико-химических исследований твердых дисперсий нифедипина.....	69
3.2.1. Результаты рентгенофазового анализа.....	69
3.2.2. Микрорентгенографический анализ.....	70
3.2.3. ИК-спектроскопия твердых дисперсий нифедипина.....	72
3.2.4. Изучение оптических свойств растворов нифедипина и его твердых дисперсий.....	72
Выводы к главе 3.....	74
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАЗЕЙ И ГЕЛЕЙ НИФЕДИПИНА.....	76
4.1. Разработка составов мягких лекарственных форм нифедипина.....	76
4.1.1. Обоснование выбора концентрации фармацевтической субстанции (нифедипина).....	76
4.1.2. Обоснование выбора вспомогательных веществ при создании оптимальной основы.....	77
4.1.2.1. Технология изготовления мазей нифедипина, оценка внешнего вида.....	77
4.1.2.2. Анализ высвобождения нифедипина из разработанных мазей.....	82
4.1.2.3. Технология получения гелей нифедипина, оценка внешнего вида....	85
4.1.2.4. Изучение растворимости и скорости растворения нифедипина из образцов гелей.....	86
4.1.2.5. Изучение структурно-механических свойств и агрегативной устойчивости гелей нифедипина.....	87
4.1.2.5.1. Изучение реологических характеристик образцов гелей нифедипина.....	87
4.1.2.5.2. Определение агрегативной устойчивости.....	89
4.2. Изучение показателей качества разработанных мазей и гелей.....	91

4.2.1. Оценка внешнего вида и органолептических свойств мягких лекарственных форм нифедипина.....	91
4.2.2. Определение подлинности нифедипина в мазях и гелях.....	94
4.2.3. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах нифедипина.....	95
4.2.4. Количественное определение нифедипина в разработанных мягких лекарственных формах.....	95
4.2.5. Определение рН водного извлечения мазей и гелей нифедипина.....	95
4.2.6. Герметичность упаковки.....	96
4.2.7. Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных форм нифедипина.....	97
4.3. Технологические схемы производства мази и геля, содержащих твердые дисперсии нифедипина	103
Выводы к главе 4.....	109
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	136
Приложение 1.....	136
Приложение 2.....	137
Приложение 3.....	140
Приложение 4.....	142
Приложение 5.....	143
Приложение 6.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В мировой фармацевтической практике на стадиях разработки и производства высокоэффективного лекарственного препарата (ЛП) необходимо учитывать фармакокинетические процессы, происходящие при поступлении препарата в организм: абсорбцию, биодоступность (БД), распределение активного вещества в биологических жидкостях, метаболизм, экскрецию.

В процессе разработки и совершенствования технологии изготовления лекарственных форм (ЛФ), важным является грамотный подход к оценке БД. Физико-химические параметры фармацевтической субстанции (ФС) – растворимость и скорость растворения характеризуют фармакологическую активность вещества и имеют прямолинейную зависимость по отношению к БД.

С целью повышения растворимости и скорости растворения малорастворимых в воде ФС в настоящее время актуальным и перспективным является метод введения ФС в твердые дисперсии (ТД).

ТД представляют собой системы би- или поликомпонентного состава высокодиспергированной фазы ФС в матрице носителя или твердые растворы с частичным формированием структурных комплексов переменного состава с материалом носителя.

Наиболее распространенными вспомогательными веществами (ВВ) при изготовлении ТД являются полимеры различной химической природы. Использование ТД в сфере фармации и медицины актуально для: оптимизации высвобождения ФС из ЛФ, улучшения фармакологической активности и БД за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ФС, а также для повышения стабильности препарата в процессе хранения.

Одними из наиболее востребованных ЛФ на современном фармацевтическом рынке являются мягкие ЛФ (гели, мази) (МЛФ). Благодаря меньшему проявлению нежелательных эффектов, достаточно удобному применению они широко используются в дерматологии, проктологии, гинекологии, сосудистой терапии и т.д.

В конце XX века были синтезированы эффективные вазодилататоры и антигипертензивные средства – производные 1,4-дигидропиридина, которые входят в группу ФС, относящихся к антагонистам ионов кальция. Они регулируют следующие физиологические процессы: расширяют коронарные и артериальные сосуды, уменьшают потребность миокарда в кислороде, оказывают гипотензивное действие. Типичный представитель 1,4-дигидропиридина – нифедипин широко применяется в терапии различных заболеваний благодаря сосудорасширяющему, антигипертензивному действию. Выбор нифедипина как ФС для дальнейшего создания МЛФ для терапии аноректальных заболеваний, основан на данных фармакологических исследований, опубликованных в научной литературе и научных запатентованных разработках (патент РФ 2483721, патент CN 1813766 А). Существенный фактор, ограничивающий применение нифедипина – его крайне низкая растворимость в воде. Низкая растворимость может в значительной мере снижать терапевтический эффект ФС из МЛФ.

Анализ литературы и патентов не выявил информации о применении ТД нифедипина в технологии МЛФ. С учётом вышеизложенного разработка технологии МЛФ с применением ТД нифедипина представляется актуальной проблемой фармацевтической отрасли, решение которой обогатит современный фармацевтический рынок эффективными ЛП с повышенной БД.

Степень разработанности темы исследования

Объекты настоящего исследования – ТД нифедипина с поливинилпирролидоном-10000 (ПВП), а также с полиэтиленгликолями

(ПЭГ) с молекулярными массами 400 и 1500. Имеются отдельные публикации иностранных и отечественных авторов относительно получения и применения ТД различных ФС. Однако эти работы не решили проблему получения МЛФ с ТД нифедипина, так как они посвящены возможности изучения введения ФС в ЛФ в виде твёрдых порошков смесей с полимерами.

Цель и задачи исследования

С учетом действующей нормативной документации (НД), современной технологии ЛФ и факторов, влияющих на терапевтическую активность ЛП, теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления МЛФ нифедипина, содержащих его ТД.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие **задачи:**

1. Провести скрининг ФС для дальнейшего включения в виде ТД в МЛФ по следующим критериям: отсутствие МЛФ данной ФС и малая растворимость в воде.
2. Провести выбор оптимальных носителей для приготовления ТД нифедипина.
3. Научно обосновать и экспериментально разработать оптимальную в биофармацевтическом отношении технологию получения ТД нифедипина, используемых далее для создания его МЛФ.
4. Выявить возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения нифедипина из полученных ТД.
5. Разработать состав и технологию получения МЛФ нифедипина с применением его ТД.
6. Провести стандартизацию полученных готовых ЛФ (ГЛФ) – мази и геля.

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

Научная новизна работы

Впервые с использованием современных физико-химических методов исследования для дальнейшего включения в МЛФ получены и изучены ТД нифедипина с ПВП и ПЭГ методом растворения компонентов ТД в спирте 95% с его последующим удалением. Выявлены причины увеличения растворимости нифедипина из ТД – микронизация и повышение аморфности ФС в матрице полимера, образование комплексов с полимером, солюбилизация и образование коллоидных растворов. Впервые на основании проведенного комплекса биофармацевтических исследований разработана и теоретически обоснована технология получения МЛФ (мази и гели) с применением ТД нифедипина в качестве эквивалента ФС с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и физико-химическом отношении составы мазей и гелей нифедипина. Разработана технология получения МЛФ с введением раствора компонентов ТД в мазевую и гелевую основу в виде раствора или эмульсии. Проведён комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных ГЛФ.

Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Способ получения мази нифедипина (варианты)» РФ 2629843, а также заявкой на изобретение «Способ получения геля нифедипина» №2017139594 от 15.11.2017.

Теоретическая значимость исследования

Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД нифедипина с полимером (в качестве эквивалента субстанции ФС с улучшенными биофармацевтическими свойствами) в такие МЛФ, как мази и гели. Разработанная технология введения раствора компонентов ТД нифедипина с ПЭГ или с ПВП в мазевую или гелевую основу в виде раствора или эмульсии является успешным продолжением развиваемого в нашей стране перспективного научно-практического направления – ТД в медицине.

Практическая значимость работы

На основании проведенных исследований разработана оптимальная технология ТД нифедипина с ПЭГ-400. Доказана и обоснована возможность применения ТД нифедипина с ПВП и ПЭГ для получения инновационных МЛФ нифедипина (гель и мазь), с рекомендованной клиницистами терапевтической концентрацией нифедипина 0,2% для наружного применения. Разработана технологическая схема получения МЛФ нифедипина. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили труды зарубежных, советских и российских учёных: Дж. Вагнера, Дж. Леви, П.Л. Сенова, А.И. Тенцовой, Т.С. Кондратьевой, благодаря которым биофармация в нашей стране стала научной основой поиска, исследования и создания эффективных ЛП, изучающей в том числе зависимость эффективности ЛП от химической природы ФС и его концентрации; физического состояния ФС; природы, состояния и концентрации ВВ; вида ЛФ и способа введения; технологии и оборудования. А также работы японских исследователей Sekiguchi (Секигучи) и Obi (Оби), впервые предложивших «метод твердых дисперсий». В качестве методов исследования использовался комплекс фармакопейных физико-химических методов анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

- Результаты скрининга ФС и полимеров-носителей для дальнейшего включения в виде ТД в состав МЛФ.
- Результаты изучения влияния ТД на характер высвобождения и растворимость нифедипина, выявленные механизмы изменения растворимости и скорости растворения нифедипина из ТД.

- Разработанные составы и технологии МЛФ (мазей и гелей), содержащих ТД нифедипина.

- Результаты оценки качества полученных МЛФ.

- Данные изучения стабильности разработанных ЛФ в процессе хранения.

- Разработанные технологические схемы получения МЛФ нифедипина.

Степень достоверности результатов

В ходе исследовательской работы при осуществлении экспериментальных анализов использовался перечень современных физико-химических методов исследования; специализированное оборудование. Методами статистической обработки полученных данных установлена воспроизводимость и правильность экспериментальных результатов. Полученные данные, выявленные различными независимыми методами, согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и логичны.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: VI Международной научно-методической конференции «Фармобразование» (2016, Воронеж); LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, актуальные проблемы современной медицины и фармации (2017, Минск, Республика Беларусь); II Международной научной конференции «Science: Discoveries and Progress» (2017, Карловы Вары, Чехия – Москва, Россия); V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (2017, Шымкент, Республика Казахстан); I Международной конференции по клинической фармации (2018, Харбин, Китай); VII Международной научно-методической конференции «Фармобразование» (2018, Воронеж); межкафедральной конференции кафедр: фармацевтической технологии, фармацевтической и

токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева; аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2018 г., Москва).

Личный вклад автора

Автором лично определены цели и задачи настоящего исследования, разработаны методологические подходы к их решению; проведен анализ научной литературы и патентный поиск; выбраны оптимальные составы и технологии ТД; получены и изучены ТД нифедипина. Разработаны технологические схемы и получены МЛФ, содержащие ТД нифедипина. Диссертантом изучены физико-химические и технологические характеристики разработанных ЛФ, лично проведены экспериментальные анализы, статистическая обработка полученных результатов, написание диссертации и автореферата, а также публикаций, получение патента РФ на изобретение «Способ получения мази нифедипина (варианты)» РФ №2629843 и оформление заявки на изобретение «Способ получения геля нифедипина» №2017139594 от 15.11.2017.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (прил. №5).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности: 14.04.01 – «технология получения лекарств» (фармацевтические науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта специальности «технология получения лекарств».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований». Номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 13 работ, в том числе 4 статьи, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ. Получен патент РФ на изобретение №2629843, а также подана заявка на изобретение №2017139594 от 15.11.2017.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части – главы 2-4, общих выводов, библиографии, списка используемых сокращений и приложений. Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста, включает 36 рисунков и 14 таблиц. Список цитируемой литературы включает 194 источника, из них 70 иностранных.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. В обзоре литературы (глава 1) охарактеризованы теоретические основы биофармации и факторы, влияющие на БД. Представлены данные литературы о МЛФ, химические свойства нифедипина, пути повышения растворимости, полимеры-носители, способы получения и исследования ТД. Обоснован выбор объектов исследования.

В экспериментальной части (глава 2) описаны материалы и методы исследования. В главах 3-4 приведены результаты исследования ТД

нифедипина и разработки состава и технологии мазей и гелей, включающих ТД нифедипина. Изучены качество и стабильность полученных ЛФ. Завершают работу общие выводы, список сокращений, список цитируемой литературы, приложения с иллюстративным материалом.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль биофармации как науки в современной фармации

В мировой фармацевтической практике, как правило, при разработке и производстве эффективного ЛП, необходимо учитывать различные биологические и фармацевтические факторы [18, 19, 38, 54, 135]. На этапах исследования и изготовления новых ЛП в условиях современной фармации особое внимание уделяют так называемому биофармацевтическому скринингу, связанному с изучением влияния физико-химических свойств ВВ, природы и концентрации ФС, а также вида ЛФ и особенностей технологического процесса на БД активного вещества [65, 109].

Поступательное развитие фармации, медицины, химии и других дисциплин, а также накопление результатов эмпирических исследований и теоретических аспектов способствовало более глубокому пониманию о необходимости исследования зависимости терапевтического эффекта ЛП на живой организм от различных факторов. В XIX веке актуальной проблематикой в сфере разработки и производства ЛП стала биологическая оценка ЛП. В дальнейшем эта тематика получила свое развитие в трудах таких ученых как Мюнцель К.Е., Крувчинский Л., Манассеин В.А., Засецкий Н.А. [18, 97].

В XX веке произошел стремительный рост в области поиска и синтеза оригинальных биологически-активных веществ и создания воспроизведенных лекарственных средств – дженериков, а также получения новых ЛФ. Исследования безопасности и эффективности лекарств, а также свойств всех составляющих ЛФ, их взаимного влияния и комплексного терапевтического действия ЛП были недостаточно полными, что привело к таким печально известным событиям как «Талидомидовая трагедия» начала 1960-х, в результате которой в ряде стран мира родилось по разным подсчётам от 8000 до 12000 детей с врождёнными уродствами, обусловленными тем, что матери во время беременности

принимали седативный снотворный препарат талидомид, обладающий тератогенностью. Также известны случаи, описывающие неравенство терапевтического действия одних и тех же препаратов, отвечающих требованиям НД, но изготовленных разными производителями, что приводило в том числе и к летальному исходу [37, 97]. Безусловно, причина подобных явлений скрывалась в отсутствии подробных, фундаментальных исследований в области биоэквивалентности, фармакокинетики, фармакодинамики, взаимосвязи ФС и ВВ в ЛП, с учетом фармацевтических и биологических, а также технологических факторов в процессе разработки ЛП.

В связи с такими трудностями как отсутствие надлежащей практики на всех стадиях изготовления ЛП и в области доклинических и клинических исследований, вследствие чего возрастал риск получения готовых однотипных ЛП с различной активностью ФС, а также с потребностью систематизировать накопленные результаты опытных трудов и знаний в данной области, возникла необходимость в выделении отдельной структурной дисциплины «биофармации». Основными задачами биофармации является теоретическое и экспериментальное изучение влияния физических и физико-химических свойств ФС и ВВ в разрабатываемых ЛП, производимых в различных ЛФ, но в одинаковых молярных дозах, на их терапевтическое действие на живой организм с учетом его физиологического статуса [65, 72, 131].

Биофармация как самостоятельная наука возникла в 1960-х годах. Основателями биофармацевтического научного направления по праву являются американские ученые Дж. Вагнер (J. Wagner) и Дж. Леви (G. Levy). В эпоху СССР глубокое и всестороннее рассмотрение теоретических и практических аспектов развития и совершенствования биофармации содержится в трудах таких известных ученых как Тенцова А.И., Сенов П.Л., Ажгихин И.С., Тихонов А.И., Хаджай Я.И., Козлова Л.М., Черных В.П., Лебедеко В.Я., Со-

ловодник В.Д. В исследованиях перечисленных авторов отражено научное обоснование результатов грамотного подхода к скринингу, связанного с синтезом новых ФС и исследованию их фармакологического действия на организм, а также весомых достижений в области изучения корреляции между взаимодействием ФС и ВВ, влияния модификации ФС на эффективность и безопасность препарата, особенностей технологических схем изготовления ЛФ. В работах советских ученых подробно проанализированы и интерпретированы закономерности фармакодинамического, фармакокинетического действия компонентов ЛФ на БД, а также разработаны новые подходы и методы к изучению биоэквивалентности ЛП [78, 107, 111, 162, 191].

В современном мире биофармацию определяют как комплексную дисциплину, изучающую биологическое действие ЛП в зависимости от качественного и количественного многофакторного воздействия на ФС и ВВ на этапах разработки, лабораторных, доклинических и клинических исследований, а также на всех стадиях производственного процесса, хранения, транспортировки и применения ЛП.

Особое влияние на условия создания высокоэффективного, безопасного в клиническом и фармакологическом отношении препарата оказывают следующие так называемые «фармацевтические факторы»:

- природа и физическое состояние ФС (форма кристалла, дисперсность вещества, полиморфизм, поверхностные свойства, агрегатное состояние, физико-химические свойства, степень чистоты);
- концентрация ФС;
- химическая модификация ФС;
- свойства ВВ (природа, влияние на характер высвобождения и эффект ФС);
- выбор рациональной ЛФ, пути введения в нее ФС;
- оптимальный технологический процесс создания ЛП;

- устойчивость к факторам внешней среды (температура, влажность, свет);

- качество упаковки, условия хранения и срок годности ЛП.

При разработке ЛП, обосновывая показания к применению, следует также учитывать «биологические факторы»:

- индивидуальные особенности человеческого организма (пол, возрастная категория, масса тела, значение биоритмов);

- генетические факторы;

- состояние организма в зависимости от патологии при которой применяется данная ЛФ;

- состояние систем всасывания с учетом вида ЛФ и места ее введения;

- распределение, биотрансформация и экскреция ФС.

Таким образом, при разработке и изготовлении высокоэффективного препарата, с учетом снижения риска развития побочных эффектов, необходимо принимать во внимание комплекс фармацевтических и биологических факторов, учитывать физико-химические свойства ФС и ВВ, а также подбирать оптимальную ЛФ, обеспечивающую высокое высвобождение ФС [37, 104, 131].

1.2. Взаимосвязь биологической доступности и растворимости малорастворимых активных фармацевтических субстанций.

Известно, что в общем случае между растворимостью, а также скоростью растворения ФС и его БД имеется корреляция, что абсолютно влияет на величину высвобождения ФС из ЛФ, а также на всасывание, биотрансформацию и экскрецию вещества. У исследователей, к настоящему времени, сложилось общее мнение, что БД в значительной степени зависит от размера частиц ФС. Установлено, что возрастанию растворимости и скорости растворения способствует уменьшение размера частиц ФС, что увеличивает площадь поверхности взаимодействия и значительно повышает степень проницаемости ФС через биологические мембраны [47, 78, 108, 112,

136, 137, 138, 142].

Для получения ЛП с высокой фармацевтической и биологической доступностью применяется совокупность методов:

- технологические;
- химические;
- физико-химические;
- физические.

Основные технологические приемы подразумевают использование различных поверхностно-активных веществ (ПАВ), полимерных материалов, а также твердых носителей и включают следующие подходы:

- эмульгирование (получение нано- и микроэмульсий);
- получение ЛФ с модифицированным высвобождением с помощью матрицеобразующих полимеров;
- получение твердых липидных наночастиц;
- применение мукоадгезивных ВВ для получения гастроретентивных ЛФ с контролируемым высвобождением;
- использование дезинтегрантов.

Химический метод состоит в модификации структуры ФС вследствие получения солевых форм и эфиров активной субстанции за счет воздействия кислот, щелочей, а также буферных растворов.

Физико-химические методы делятся на следующие категории:

- солюбилизация за счет введения в систему ПАВ;
- ионизация структуры за счет изменения pH;
- кристаллическая инженерия;
- введение в рецептуру липидных веществ;
- использование циклодекстринов в качестве комплексообразователей;
- включение в систему соразтворителей.

К физическим методам относится микронизация вещества с помощью механического измельчения, а также получение ТД [3, 171, 174, 183, 194].

1.3. Твердые дисперсии как метод улучшения растворимости субстанций

Анализ литературных данных выявил, что наиболее актуальным и перспективным методом оптимизации высвобождения ФС является метод получения ТД [43, 55, 57, 69, 77, 86, 98, 129, 141, 147, 150, 151, 153, 169, 179].

Основоположниками технологии создания ТД являются японские фармацевты Секигучи и Оби (1961 г.). Данный метод вызывает неподдельный интерес так как позволяет получать «пересыщенный» раствор в биологических средах, сохраняющий стабильность в течение периода времени, достаточного для абсорбции ФС.

ТД представляют собой системы би- или поликомпонентного состава, представляющие собой высокодиспергированную фазу ФС в матрице носителя или твердые растворы с частичным формированием структурных комплексов переменного состава с материалом носителя. Наиболее распространенными ВВ при изготовлении ТД являются полимеры различной химической природы. При получении ТД молекулы ВВ (полимера) интеркалируют в кристаллы ФС, приводя его упорядоченную структуру к дезинтеграции. При подобном положении между энтальпией сольватации и кристаллами ФС улучшаются связи, повышается площадь поверхности взаимодействия между ФС и биологической жидкостью, вследствие чего возрастает растворимость и скорость растворения ФС [28, 29, 52, 69, 104, 114, 122, 125, 146, 175, 177, 181, 182, 188, 189].

Метод получения ТД позволяет:

1. Оптимизировать высвобождение ФС из ЛФ, что способствует:
 - повышению БД и усилению начала терапевтического действия лекарства за счет увеличения растворимости и скорости растворения ФС (т.к. не требуется энергия для разрушения кристаллической решетки вещества в процессе растворения);

- созданию пролонгированных препаратов с замедленным высвобождением субстанции;

- созданию препаратов с модифицированным высвобождением;

- обеспечению направленного транспорта ФС в таргет орган.

2. Положительно влиять на показатели фармакокинетики и фармакодинамики ФС.

3. Устранять нежелательные реакции на организм – токсичность и раздражающее действие, а также уменьшать вероятность возникновения побочных эффектов за счет снижения доз ФС при сохранении интенсивности лечебного действия.

4. Обеспечивать возможность корригирования органолептических свойств (вкуса, запаха, цвета).

5. Повышать стабильность ЛП при хранении, а также усиливать устойчивость лекарства к влиянию факторов внешней среды (температуры, влажности, света, окислителей).

6. Совершенствовать фармацевтическую технологию за счет:

- модификации физико-химических характеристик ФС (изменение агрегатного состояния за счет фазового перехода);

- возможности сочетать химически несовместимые вещества в одной ЛФ;

- возможности создания новой ЛФ для данной ФС.

7. Использовать широкий ассортимент полимеров в качестве носителей ТД;

8. Оптимизировать и упрощать стадии технологического процесса, не требующего высоких инвестиций и применения дорогостоящего оборудования [47, 59, 108, 119, 130, 159].

Существует несколько вариантов получения ТД, среди которых: метод совместного диспергирования ФС и носителя, флокуляция из пересыщенных растворов носителя и ФС, распылительная сушка,

лиофилизация, сушка под вакуумом, традиционная сушка, метод использования агентов для стабилизации аморфности, процесс агломерации расплава, использование ПАВ, электроспиннинг (электроформование), направленный химический синтез, растворение вещества в растворе полимера, технология Super Critical Fluid (Scf).

Наиболее оптимальными для улучшения взаимодействия молекул ФС и носителя признаны метод плавления, основанный на совместном плавлении ФС и носителя при температуре, не вызывающей их деструкции, и метод совместного растворения ФС и носителя в среде растворителя, выбранного в зависимости от физико-химических свойств соединений, с последующим удалением последнего [3, 52, 77, 122].

Для исследования продуктов взаимодействия ФС с ВВ используют целый ряд физико-химических методов. Основными методами идентификации перечисленных физико-химических систем комплексов ФС с носителем являются: термоаналитический (дериватография, дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)), спектральный (ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия), поляризационная оптическая микроскопия, Рамановская спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) в твердой фазе, хроматографический метод (тонкослойная хроматография (ТСХ)), рентгенографический метод (анализ дифракции X-лучей на порошке) и др. [100, 190, 193].

Метод ТД подразумевает применение носителей различной природы для оптимизации свойств малорастворимых соединений. В качестве так называемых матрицеобразующих агентов наиболее часто используются различные полимеры:

- сополимеры и полимеры N-винилпирролидона (поливинилпирролидон);

- эфиры целлюлозы (метилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза);
- полимеры и сополимеры винилацетата (поливинилацетали, поливинилацетаты, поливиниловый спирт);
- производные оксиэтилена (полиэтиленгликоли);
- полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот (метилметакрилат, этилцианоакрилат, карбопол, ареспол);
- производные акриламида (полиакриламид);
- кремнийорганические полимеры (полиорганосилоксаны);
- неорганические полимеры (аэросилы, бентониты);
- полимеры и сополимеры молочной кислоты (лактоза).

При выборе носителя в процессе создания ТД необходимо учитывать физико-химические свойства полимера, а также предъявляемые к ним требования:

- хорошая растворимость в воде и солевых растворах;
- способность к созданию комплекса ФС-полимер благодаря наличию подходящих функциональных групп;
- улучшение растворимости и скорости растворения ФС из ЛП;
- отсутствие токсического действия на организм в предложенных дозах;
- оптимизация высвобождения ФС из ЛФ [2, 33, 125, 134, 152, 154, 157, 160, 164, 165, 167, 168].

Анализ литературных данных показал, что одними из наиболее часто используемых полимеров для улучшения биофармацевтических свойств ФС при создании ТД, в качестве носителей являются ПВП и ПЭГ с различными молекулярными массами [2, 85, 190].

ПВП впервые был получен в 1939 г. Фикенчером и Херле методом полимеризации в воде в присутствии аммиака и пероксида водорода. По своим свойствам данное соединение представляет собой белый или

бесцветный, прозрачный, термопластичный, аморфный, гигроскопичный полимер с молекулярной массой $4 \cdot 10^3 - 10^5$ и плотностью 1190 кг/м^3 . Температура плавления составляет $140 - 160 \text{ }^\circ\text{C}$.

В современном фармацевтическом производстве ПВП нашел широкое применение благодаря высокой гидрофильности, отсутствию токсичности и высокой склонности к комплексообразованию с молекулами самого различного строения. В современных ЛП данное вещество используется в качестве разрыхлителя, загустителя, солюбилизатора, гелеобразователя, стабилизатора, пролонгатора, а также для улучшения БД [30, 50, 56].

ПЭГ получают анионной, катионной или ионно-координационной полимеризацией. Выпускают марки ПЭГ различной степени полимеризации с молекулярной массой от $2 \cdot 10^2$ до 10^7 . ПЭГ с молекулярной массой до 1000 по агрегатному состоянию являются вязкими, бесцветными жидкостями, полностью растворимыми в воде при 20°C с плотностью 1125 кг/м^3 . ПЭГ более высокой молекулярной массы представляют собой воскообразные вещества с плотностью 1200 кг/м^3 . ПЭГ при нормальных условиях довольно легко растворяются в таких органических растворителях как бензол, хлороформ, метиловый спирт, диоксан, этиленхлорид.

Комплексообразование ПЭГ можно направленно регулировать изменением рН среды, температуры и молекулярной массы. Благодаря отсутствию токсического воздействия на организм, ПЭГ включают в состав различных ЛП в качестве загустителя, стабилизатора, гелеобразователя, солюбилизатора, консерванта, эмульгатора.

Используя ПЭГ и ПВП для создания комплекса ФС:носитель в ТД с целью улучшения растворимости и скорости растворения ФС, можно получить ЛФ с высокой терапевтической активностью субстанции и повышенной БД [83, 93, 106, 118].

1.4. Характеристика блокаторов кальциевых каналов

Известно, что в регуляции таких биоэнергетических процессах как превращение АТФ в ЦАМФ, фосфорилирование белков существенную роль играют ионы кальция, таким образом обеспечивая физиологические функции клеток. Ионы кальция способствуют сужению сосудов и повышению сосудистого сопротивления, а также влияют на сократимость миокарда и агрегацию тромбоцитов, тонус бронхов и секрецию гормонов гипофиза. Однако, стоит обратить внимание на то, что в повышенных концентрациях (в т.ч. при ишемии, гипоксии и других патологических состояниях) они могут значительно усиливать процессы клеточного метаболизма и вызывать деструктивные изменения в тканях.

Трансмембранный перенос ионов кальция реализуется через специальные мембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц – кальциевые каналы, расположенные в синоатриальных, атриовентрикулярных путях, гладкомышечных клетках сосудов, волокнах Пуркинью, скелетных мышцах, миофибриллах миокарда и др.

В настоящее время известно несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих различными свойствами (проводимость, длительность открытия) и имеющих отличную по отношению друг к другу тканевую локализацию. Как только потенциал мембраны понижается до критического значения, через потенциалзависимые «медленные кальциевые каналы» L-типа происходит диффузия ионов кальция из межклеточного пространства в клетки сердца и сосудов, что способствует выравниванию концентрации ионов кальция.

Антагонисты кальция (АК) по своей определяющей функции являются ингибиторами потенциалзависимых кальциевых каналов, что обеспечивает ограничивающее поступление ионов кальция во внутриклеточное пространство. Благодаря данному механизму действия, препараты данной

клинико-фармакологической группы способны снижать периферическое сосудистое сопротивление и оказывать сосудорасширяющий, антигипертензивный эффект, при этом не вызывая задержку ионов натрия и воды в организме, таким образом, не влияя на клубочковую фильтрацию и почечный кровоток [14, 84, 96, 143, 163, 187, 192].

АК по своей природе являются органическими соединениями и представлены гетерогенной группой ФС, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств: фармакодинамике, абсорбции, тканевой селективности, степени экскреции и др.

Ингибиторы медленных кальциевых каналов по химической структуре делятся на:

- фенилалкиламины (верапамил, галлопамил, фендилин);
- 1,4-дигидропиридины (нифедипин, никардипин, исрадипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, форидон, нимодипин);
- бензотиазепины (дилтиазем);
- дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);
- диариламинопропиламины (бепридил) [68, 90, 102, 103].

1.4.1. Характеристика нифедипина как фармацевтической субстанции для разработки лекарственных форм

На современном фармацевтическом рынке производные 1,4-дигидропиридина занимают широкий сегмент. Нифедипин (диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат]) является типичным представителем производного 1,4-дигидропиридина, занимает ведущее место среди наиболее широко применяемых гипотензивных препаратов.

Данный препарат был синтезирован в исследовательских лабораториях фирмы «Байер» (Германия) в июне 1966 г. В 1974 г. После клинических испытаний нифедипин был зарегистрирован в Германии в качестве ФС для лечения ишемической болезни сердца и вышел на международный, в том

числе российский, фармацевтический рынок. В 1977 г. после открытия способности нифедипина блокировать прохождение ионов кальция через мембранные каналы, он получил широкое применение в качестве антигипертензивного и антиангинального средства [91].

В настоящее время нифедипин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП для медицинского применения, в перечень ЛП для медицинского применения, в том числе ЛП для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, а также в минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи на 2018 г, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

1.4.2. Фармакологические свойства и механизм действия нифедипина

Как производное 1,4-дигидропиридина, в терапии нифедипин зарекомендовал себя как высоко эффективный препарат, обладающий хорошей переносимостью. Являясь АК, нифедипин ингибирует деятельность потенциалзависимых медленных кальциевых каналов, тем самым ограничивает поступление ионов кальция в клетку. Нифедипин селективно ингибирует ионный приток кальция через клеточную мембрану гладких мышц сосудов и сердечной мышцы без изменения концентрации кальция в сыворотке крови.

Нифедипин непосредственно оказывает сосудорасширяющее, гипотензивное, антиангинальное, отрицательное ионотропное действие, уменьшает потребность миокарда в кислороде, обладает слабой антиаритмической активностью. Механизм, с помощью которого нифедипин снижает артериальное давление представляет собой периферическую артериальную вазодилатацию и, как следствие, снижение периферического сосудистого сопротивления. Повышенное периферическое сопротивление сосудов является основной причиной гипертонии, которая возникает на фоне

увеличения напряжения в гладких мышцах сосудов из-за избытка концентрации внутриклеточного кальция. Нифедипин непосредственно связывается с рецепторами кальциевых каналов и приводит к ингибированию притока кальция через эти каналы. Благодаря периферическому вазодилаторному действию нифедипин улучшает функцию сердца, увеличивает сердечный выброс, при этом наблюдается снижение давления в легочной артерии.

Как антиангинальное средство используется при лечении стабильной стенокардии напряжения, стенокардии напряжения и покоя у больных ишемической болезнью сердца и с артериальными гипертензиями, при вазоспастической стенокардии, а также для купирования приступов стенокардии. В случае инфаркта миокарда нифедипин предохраняет миокард от повреждения при ишемии, уменьшает зону некроза ткани.

Также имеется ряд работ, данные которых свидетельствуют о том, что нифедипин замедляет развитие атеросклероза коронарных и системных артерий. Нифедипин улучшает кровоснабжение сердца и головного мозга, угнетает агрегацию тромбоцитов, снижает тонус миометрия. ФС также употребляется при застойной сердечной недостаточности, уменьшая застой в легких. Известно об эффективности нифедипина для оказания неотложной само- и взаимопомощи при гипертоническом кризе [22, 90, 110, 123, 166, 149].

В клинических исследованиях неоднократно отмечалось, что после применения нифедипина у больных с артериальной гипертонией повышается почечный кровоток, поддерживается эффективная клубочковая фильтрация и наблюдаются выраженные, хотя и кратковременные, диуретические и натрийуретический эффекты.

Нифедипин применяют в комплексной терапии при лечении почечной недостаточности и в поддерживающей терапии при лечении бронхиальной астмы. Имеются данные о положительном влиянии нифедипина на

церебральную гемодинамику, а также о его эффективности при болезни Рейно [139, 176, 185].

Имеются сведения об использовании нифедипина для лечения паралича Белла и других инфекций, обусловленных вирусом герпеса, вызывающих неврологические заболевания. Также имеются данные о том, что прием нифедипина способствует улучшению постпрандиальной гиперлипидемии у людей пожилого возраста [45, 149].

На сегодняшний день существует ряд научных работ, свидетельствующих о возможности использования нифедипина в психиатрической практике. Проводились различные исследования в отношении противорецидивного действия ФС при биполярном аффективном психозе. Препарат может быть рекомендован при преобладании в картине болезни аффективных расстройств и шизофренических психозов [102].

Принимая во внимание механизм действия нифедипина, его можно успешно использовать при различных иных заболеваниях, требующих сосудорасширяющего действия, например, в проктологии.

Среди колопроктологических заболеваний анальные трещины и геморрой имеют высокую распространенность среди взрослого населения, что составляет в среднем 130-145 случаев заболевания на 1000 взрослого населения. Ключевую роль в патогенезе хронической анальной трещины играет спазмирование (поддержание тонуса) внутреннего анального сфинктера, что обеспечивает транспорт ионов кальция через медленные кальциевые каналы L-типа [20, 23, 32, 42, 60, 64, 75, 124, 127, 145, 148, 158, 173, 179, 184, 186].

Известно, что нифедипин, являясь АК, предотвращает транспорт ионов кальция внутрь клеток и тем самым уменьшает тонус анального сфинктера. Снижение спастичности анального сфинктера является основным способом снижения болевых ощущений у пациентов с геморроем и анальной трещиной. Фармакологическая активность ФС также обуславливает

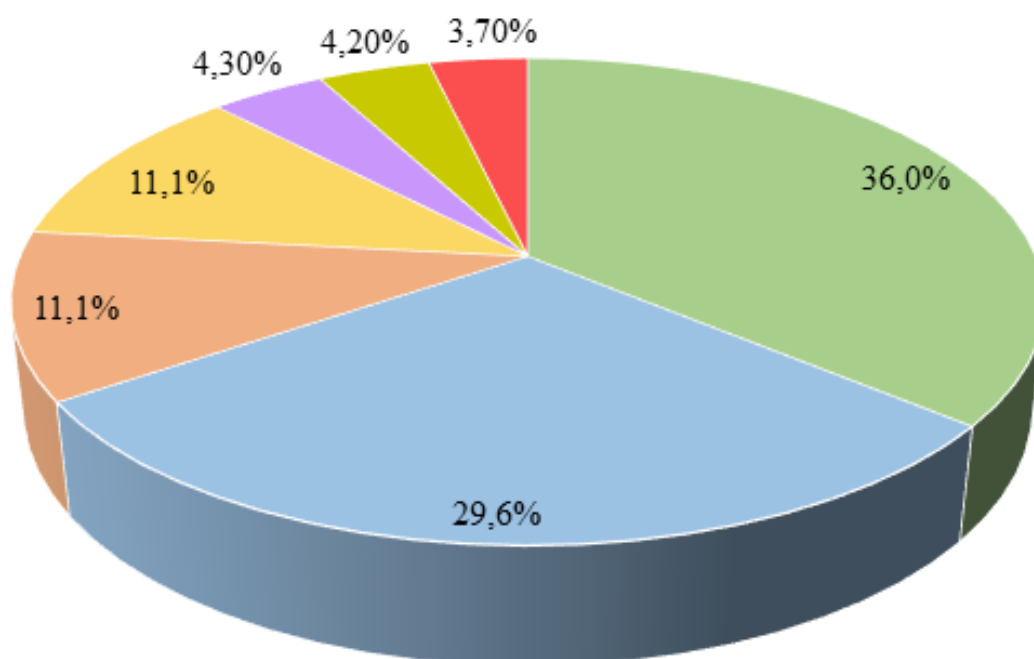
уменьшение интенсивности воспалительной реакции, оказывает модулирующий эффект на микроциркуляцию. Одним из факторов развития дефектов слизистой оболочки анального канала является ее ишемия, вызванная спазмом внутреннего анального сфинктера. Нифедипин, устраняя его гипертонус, улучшает снабжение кровью ишемизированной слизистой и восстанавливает ее функциональное состояние.

Таким образом, действие ФС влияет на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе геморроя, а также симптомы, связанные с развитием анальной трещины. Рекомендуемая терапевтическая концентрация нифедипина при лечении аноректальных заболеваний составляет 0,2% [25, 35, 133, 156, 170].

Результаты многочисленных исследований (HOT, NORDIL, STONE) подтверждают отсутствие тяжелых осложнений при регулярном многомесячном применении нифедипина [90].

1.4.3. Обзор лекарственных форм нифедипина

На российском фармацевтическом рынке ЛП нифедипина широко используются в различных ЛФ: таблетки, капсулы и драже с различной дозировкой, а также их пролонгированные ЛФ; растворы для приема внутрь и инъекции. Ассортимент ЛП нифедипина включает в себя 30 наименований в 7 ЛФ [68, 103]. Зарегистрированные на территории Российской Федерации и разрешенные к продаже через розничные аптечные сети ЛФ нифедипина продемонстрированы на рис. 1.



- Таблетки
- Таблетки пролонгированного действия
- Таблетки с модифицированным высвобождением
- Капсулы
- Драже
- Раствор для инфузий
- Раствор для приема внутрь

Рисунок 1. Удельный вес зарегистрированных на территории РФ препаратов нифедипина по признаку «Форма выпуска».

Имеется ряд работ, посвященных разработке препаратов нифедипина пролонгированного действия с применением полимеров и твердых растворов слабоосновных соединений. Имеются сведения о получении аморфных композиций нифедипина методом электропрядения. Также существуют работы, посвященные усовершенствованию и получению капсул нифедипина с улучшенными биофармацевтическими свойствами [24, 46, 82, 105, 115].

Известны линименты и эмульсии нифедипина, изготавливаемые в Израиле, эффективные при хроническом геморрое и трещинах заднего прохода. Данные препараты производитель определяет, как гомеопатические средства. В состав ЛФ входит нифедипин, лидокаин, изосорбита динитрат,

биокомплекс микроэлементов Мертвого моря. Дополнительно могут быть включены экстракты трав Алоэ и семян Конского каштана, а также масло Лаванды. Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ, не имеются в продаже в розничных аптечных сетях, приобрести их можно, воспользовавшись услугой доставки препарата на дом путем его заказа через интернет ресурс.

Известен ряд исследований и патентов, посвященных разработкам МЛФ, включающих в свою рецептуру нифедипин, действие которых направлено на устранение аноректальных заболеваний [25, 35, 133, 156, 170].

Известна экстемпоральная мазь, изготавливаемая в рецептурно-производственном отделе аптечных учреждений, содержащая 0,2 г нифедипина и 99,8 г вазелина в качестве основы. В основном, данный препарат делают из готовых таблеток нифедипина, предварительно рассчитав правильную дозировку и количество таблеток. Срок годности мази составляет 10 дней.

На основе поведенного анализа можно сделать вывод о том, что зарегистрированные МЛФ нифедипина промышленного производства отсутствуют на современном фармацевтическом рынке, что свидетельствует об актуальности разработки МЛФ данной ФС в качестве ЛП, применяемых в терапии колопроктологических заболеваний.

1.5. Мягкие лекарственные формы

На современном фармацевтическом рынке одними из наиболее востребованных ЛФ являются мягкие лекарственные формы, представляющие собой группу препаратов вязко-пластичной консистенции. Прежде всего это связано с высокой потребностью данных форм препаратов среди населения. МЛФ позволяют осуществлять систематический прием различных по фармакологическому действию ЛП, а также снижать риск развития нежелательных эффектов в результате пресистемного метаболизма. Наружная терапия является центральным звеном в системном лечении

патологий касательно дерматологии, гинекологии, проктологии и других отраслей медицины. Так, использование МЛФ в фармакотерапии симптомов геморроя и анальной трещины позволяет сосредоточить воздействие ЛП, благодаря чему уменьшается вероятность возникновения нежелательных реакций на организм [87].

Перспективными представителями МЛФ являются мази и гели, представляющие собой сложно-структурированные, гетерогенные дисперсные системы, с пластично-упруго-вязкой дисперсионной средой, обладающие характерными реологическими свойствами. При комнатной температуре вследствие высокой вязкости сохраняют форму и теряют ее при повышении температуры, превращаясь в густые жидкости. Именно благодаря наличию вязкой структуры, такие физико-химические процессы как окисление и гидролиз протекают достаточно медленно. Также, в вязкоупругой среде отсутствуют процессы седиментации и агрегации частиц, что обеспечивает равномерное распределение диспергированной ФС [17, 21, 26, 36, 48, 62, 63, 81, 95, 126].

Мази – это МЛФ для местного или резорбтивного применения, предназначенная для равномерного нанесения на кожный покров, раневую поверхность и слизистые оболочки [6, 106]. Мазь состоит из однофазовой основы, в которой твердые вещества и жидкости равномерно растворены или диспергированы.

По типу основы мази разделяют на липофильные, дифильные (водоэмульсионные или гидрофобно абсорбционные) и гидрофильные мази.

Липофильные (гидрофобные) мази в своем составе в качестве основы содержат вещества углеводородного характера (парафин, вазелин, петролат, вазелиновое масло). Также в рецептуру данного типа мазей возможно введение других липофильных веществ жировой (масло какао, оливковое, миндальное, подсолнечное масла, гидрожир) и силиконовой природы (диметиконол, жидкий силикон, эсилон-4). Мази на гидрофобной основе

могут адсорбировать небольшие количества воды и водных растворов [36, 106, 144].

Дифильные (водоэмульсионные или гидрофобно абсорбционные) мази при втирании в кожу могут адсорбировать экссудат. При изготовлении такого типа мазей, возможна адсорбция большого количества воды, после гомогенизации – образование эмульсий по типу масло/вода и вода/масло. Для образования эмульсии по типу «масло в воде» используют липофильно-гидрофильные основы, для образования эмульсии по типу «вода в масле» используют гидрофильно-липофильные основы. В случае абсорбционной мази в качестве основы используются сплавы с вазелином и ланолином безводным, а также безводные сплавы гидрофильных или липофильных основ с эмульгаторами.

Гидрофильные мази являются гиперосмолярными, в своем составе имеют основу, смешивающуюся с водой. В состав подобных мазей может быть введено значительное количество воды. В качестве ВВ для образования основ данного типа мазей используются белки (желатин, коллаген), неорганические вещества (аэросилы), полисахариды (этилцеллюлоза, метилцеллюлоза), синтетические ВМС (карбопол, ПВП, поливиниловый спирт, ПЭГ различных молекулярных масс), олигоэфиры (эфиры многоатомных спиртов) [36, 39, 80].

Гели – это МЛФ для местного или резорбтивного применения, представляющая собой моно-, би- или полифазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, образующиеся в результате потери текучести и увеличения вязкости за счет образования связей между макромолекулами или коллоидными частицами полимерных веществ, что образует гелевую сетку, ячейки которой заполнены растворителем. Наличие гелеобразователя обуславливает реологические свойства гелей, вязкую консистенцию, а также способность сохранять форму, упругость и пластичность в течение времени.

По типу дисперсных систем гели классифицируют на гидрогели (гидрофильные гели) и олеогели (гидрофобные гели).

Гидрогели обычно готовятся на воде или смеси вода/гидрофильный растворитель (ПЭГ, глицерин) с применением сравнительно небольшого количества гелеобразователя (ареспол, карбопол) [4, 8, 44, 49, 101, 116].

Олеогели, как правило, состоят из растворителя гидрофобной природы (растительное или вазелиновое масло) и липофильного гелеобразователя (цинковое или алюминиевое мыло, полиэтилен, диоксид кремния) [27, 36, 70, 106, 144].

Именно грамотный подход к выбору основы при изготовлении МЛФ влияет на физико-химические свойства препарата, стабильность компонентов, что позволяет избежать синерезис, агрегацию частиц дисперсной фазы, седиментацию и фазовые изменения в ЛФ. Также, правильное сочетание ВВ позволяет оптимизировать технологический процесс изготовления ЛФ, получение готового продукта и доставку ФС к таргет органу [5, 16, 31, 34, 40, 53, 58, 94].

Учитывая различные биологические и фармацевтические факторы, к мазям и гелям предъявляются различные требования.

Мази и гели должны:

- обеспечивать фармакологический эффект, направленный на устранение заболевания;
- иметь мягкую по ощущениям консистенцию;
- иметь наилучшую дисперсность и однородность распределения в основе ФС, что обеспечивает оптимальный терапевтический эффект;
- быть стабильными в процессе хранения и устойчивыми к действию факторов окружающей среды (микробная контаминация, влажность, свет и др.);
- иметь возможность сочетать в составе несовместимые по агрегатному состоянию вещества, а также химически несочетающихся компонентов;

- иметь концентрацию ФС, соответствующую таковой в выписанном рецепте;
- не вызывать побочные эффекты, а также токсическое и сенсibilизирующее действие на живой организм;
- обеспечивать отсутствие взаимодействия активных компонентов и упаковочного материала;
- иметь достойный товарный вид и быть удобными в процессе эксплуатации.

Преимущества гелей и мазей:

- Возможность введения в состав различных ФС по агрегатному состоянию (т.к. в вязкой среде физико-химические процессы гидролиза, окисления протекают медленно);
- Возможность совмещения взаимодействующих компонентов;
- Возможность введения ФС в мелкодисперсном состоянии без дополнительной стадии изготовления;
- Достижение высокой концентрации ФС в коже и тканях, биологических жидкостях организма;
- Возможность корректирования органолептических свойств (вкуса, запаха, цвета);
- Гидрогель имеет водную основу, благодаря чему уровень рН приближен к кислотности здоровой кожи;
- Относительная простота и безопасность применения по сравнению с другими ЛФ (инъекционными, пероральными и т. д.);
- Быстрота изготовления;
- Высокая экономичность и технологичность;
- Удобство транспортировки, хранения и отпуска;
- Меньшее проявление нежелательных эффектов по сравнению с другими ЛФ

- Высокая комфортность нанесения на поверхность кожи и слизистые оболочки.
- Удобство применения.

Выводы к главе 1

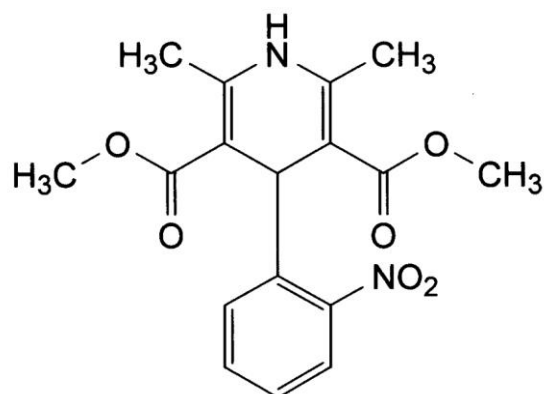
1. На современном фармацевтическом рынке ЛП нифедипина представлены в различных ЛФ и применяются в основном в качестве антиангинальных и гипотензивных средств. Учитывая фармакологическое действие нифедипина как блокатора кальциевых каналов, считается актуальным разработка и создание МЛФ данной ФС с целью последующего использования в терапии аноректальных заболеваний.
2. Анализ литературных источников, публикаций и патентов показал, что МЛФ нифедипина промышленного производства и зарегистрированные в Российской Федерации отсутствуют на фармацевтическом рынке.
3. Мази и гели обладают рядом преимуществ, благодаря чему является возможным разработать высокотехнологичные схемы производства МЛФ нифедипина.
4. Для решения проблем, связанных с трудной растворимостью ФС перспективным является получение ТД, как особых химических систем, применение которых направлено на улучшение растворимости малорастворимых ФС и оптимизацию высвобождения ФС из ЛФ, устранение побочных эффектов ЛП на организм за счет снижения дозы ФС.
5. Так как нифедипин относится к малорастворимым в воде соединениям, для эффективного использования данного ФС, а также для оптимизации его биофармацевтических свойств, представляется возможным разработать рациональный состав и технологию МЛФ (мазей и гелей), содержащих ТД нифедипина.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

На основании анализа литературных данных, публикаций и патентов для экспериментального исследования в качестве ФС выбраны малорастворимые в воде нифедипин и метилурацил.

1). Нифедипин (Nifedipinum) (ГФ XIII ФС.2.1.0029.15)



Брутто-формула: $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Химическое название нифедипина: диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат].

Молярная масса: 346,33 г/моль.

Фирма-производитель: «Unique Chemicals», Индия.

Срок годности: годен до 11/2020 г.

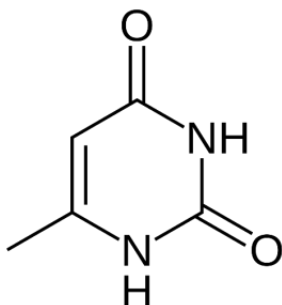
Описание: желтый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 95 %.

Температура плавления: 171-175°C.

Нифедипин обладает повышенной чувствительностью к действию дневного и ультрафиолетового света, подвержен фоторазложению. Хранят нифедипин в плотно укупореженной упаковке, в защищенном от света месте [1].

2) Метилурацил (Methyluracil) (ГФ XII ФС. 42-0256-07)



Брутто-формула: $C_5H_6N_2O_2$

Химическое название метилурацила: 6-Метилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион.

Молярная масса: 126,11 г/моль.

Фирма-производитель: ОАО «Интерхим» совместное Украинско-Бельгийское химическое предприятие, Украина.

Срок годности: годен до 04/2018 г.

Описание: белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

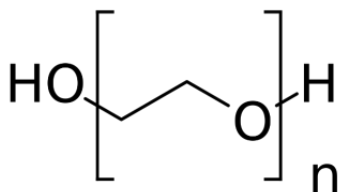
Растворимость: мало растворим в воде и спирте 95 %, практически нерастворим в хлороформе, растворим в 0,1 Н водном растворе ледяной уксусной кислоты.

Температура плавления: 318°C.

Метилурацил необходимо хранить в хорошо укупоренной таре в сухом месте.

В качестве полимеров-носителей ТД использовали:

3) Полиэтиленгликоли-400, -1500 Polyethylene glycol (PEG) (Ph. Eur. 2011)



Брутто-формула: $HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$, где $n \approx 33-68$ (в зависимости от молекулярной массы полимера).

Фирма-производитель: «Мерск», Германия.

Срок годности: годен до 10/2019 г.

Описание: ПЭГ с молекулярной массой 1500 представляют собой твердые вещества, ПЭГ - 400 – жидкости, без вкуса и запаха.

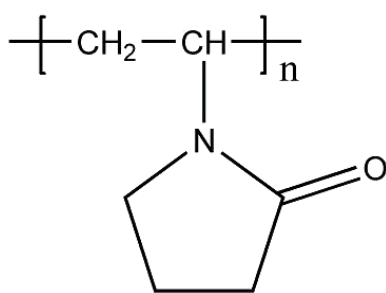
Растворимость: легко растворимы в воде, алифатических кетонах, спиртах, хлороформе и других органических соединениях, абсолютно нерастворимы в диэтиловом и петролейном эфирах.

Температура плавления: 65-72°C.

ПЭГ достаточно неустойчивы к влиянию высоких температур.

ПЭГ необходимо хранить в хорошо закупоренной таре в сухом месте.

4) Поливинилпирролидон-10000 г/моль (Polyvinylpyrrolidone-10000) (PVP) (Ph. Eur. 2011).



Брутто-формула: $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$, где $n \approx 33-68$ (в зависимости от молекулярной массы полимера).

Фирма-производитель: «Sigma-Aldrich», США.

Срок годности: годен до 08/2018 г.

Описание: гигроскопичный порошок белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворимость: легко растворим в воде, спирте этиловом 96%, метаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления: 150-180°C.

ПВП необходимо хранить в хорошо закупоренной таре в сухом месте.

С точки зрения биофармации одним из факторов, оказывающих влияние на терапевтическую эффективность МЛФ, является тип используемой основы [1, 36, 106, 120]. Выбор ВВ соответствует требованиям, предъявляемым таковым для обеспечения:

- создания мазей и гелей мягкой консистенции;
- оптимального терапевтического эффекта, направленного на устранение заболевания;
- снижения риска развития побочных эффектов;
- однородного распределения ФС в основе;
- создания рациональной технологической схемы производства МЛФ;
- стабильности физико-химических свойств МЛФ в процессе хранения.

Перечень вспомогательных веществ, использованных при разработке и получении и мягких лекарственных форм нифедипина с применением метода твердых дисперсий

1. Ланолин безводный (ТУ 6-14-600-76).

Густая, вязкая масса от желто-бурого до коричневого цвета со слабым специфическим запахом с относительно высокой водопоглощающей способностью. Температура плавления – 36-42°C. При изготовлении МЛФ используется в качестве эмульгатора. Является компонентом дифильной основы мази.

2. Вазелин медицинский (ФС.2.2.0003.15).

Продукт переработки нефти мягкой консистенции. Однородная мажеобразная масса желтого цвета без запаха. Температура плавления – 37-50°C. Вазелин нерастворим в воде, смешивается во всех соотношениях с жирами, восками, жирными маслами (кроме касторового). Вазелин является гидрофобным компонентом липофильной и дифильной основы мази.

3. Масло оливковое (ЕР).

Жидкое растительное масло желто-зеленого цвета. Представляет собой смесь триглицеридов жирных кислот с высоким содержанием эфиров олеиновой кислоты. Температура плавления 7-10°C. Гидрофобный компонент мазевой основы.

4. Карбопол ЕТD 2020 (ЕР).

Аморфный порошок белого цвета без запаха. Производное редкосшитых акриловых полимеров. Растворяется в гидрофильных растворителях, медленно набухает в водной или водно-полимерной среде. Обладает загущающей способностью, благодаря чему в фармации нашел широкое применение в качестве гелеобразователя при получении МЛФ. Гели на основе карбопола при распределении по коже образуют тонкие пленки, обеспечивают пролонгированное действие препарата и равномерное высвобождение ФС.

5. Триэтаноламин (ТЭА) (ТУ 2423-00578722668-2010).

Представляет собой вязкую, бесцветную жидкость без запаха. По химическим свойствам является слабым основанием, во всех соотношениях смешивается с водой. В производстве МЛФ используется в качестве нейтрализующего агента, применяемого в целях стабилизации рН системы.

6. Спирт этиловый 95% (ФС 42-3072-00).

Прозрачная жидкость со специфическим запахом, обладающая летучими и горючими свойствами. Обладает высокой растворяющей способностью, вследствие чего широко используется в фармацевтической отрасли в качестве растворителя гидрофильной природы.

7. Вода очищенная (ФС 42-0324-09).

Прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса, рН варьируется в диапазоне 5,0-7,0. В производстве МЛФ служит средой для набуханий гидрофильных гелеобразователей.

Также, в качестве основообразующих компонентов предложены ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 при создании гидрофильных МЛФ. В данном случае, ТД нифедипина получают в момент изготовления гидрофильных мазей или гелей.

2.2. Методы

2.2.1. Технология изготовления и методы исследования твердых дисперсий изучаемых фармацевтических субстанций

2.2.1.1. Технология изготовления твердых дисперсий

В рамках исследовательской работы проведен скрининг ТД нифедипина и метилурацила с полимерами: ПВП-10000, ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Образцы ТД готовили методом «удаления растворителя». Предварительно рассчитанные количества ФС и полимера-носителя совместно растворяли в спирте этиловом 95%, далее растворитель отгоняли под вакуумом (лабораторный вакуумный насос KNF, фирма KNF Neuberger, Германия) на водяной бане (SUB Aqua Pro фирма Biosan, Латвия) при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$. ТД нифедипина с ПВП внешне представляют собой стеклообразную массу белого с желтоватым оттенком цвета; ТД нифедипина с ПЭГ – трудно-измельчаемые, вязкие, липкие массы. ТД метилурацила с ПВП аналогично представляют собой стеклообразную массу желтоватого цвета; ТД метилурацила с ПЭГ – белые, липкие массы. Физические смеси нифедипина и метилурацила с полимерами готовили в аптечной ступке совместным измельчением указанных компонентов в течение 1 мин.

2.2.1.2. Изучение растворимости и скорости растворения фармацевтических субстанций в виде порошка и в составе твердых дисперсий

Основная трудность эксперимента заключалась в невыполнимости теста «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» согласно методике ГФ XIII ОФС 1.4.2.0014.15. Специализированная методика изучения растворимости и скорости растворения ФС и ТД включает применение магнитной мешалки. Для изучения растворимости навески экземпляров берут с таким расчетом, чтобы образовывался насыщенный раствор ФС. Температура эксперимента составляет $37\pm 1^\circ\text{C}$. Изучаемые образцы растворяют в 150 мл воды очищенной при постоянном

перемешивании (скорость магнитной мешалки 200 об/мин). Для исследования растворения ФС через интервалы времени 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирают по 5 мл раствора. После отбора пробы проводят компенсирование среды водой очищенной до 150 мл. Для фильтрации проб используют шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон).

2.2.1.3. Спектрофотометрическое исследование в УФ-области и определение концентрации фармацевтических субстанций в растворе

Концентрацию ФС в растворах определяли спектрофотометрически на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Использовали спектрофотометр UNICO 2800 из серии сканирующих спектрофотометров UNICO 280X SpectroQuest (США) и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм. Концентрацию исследуемых соединений, ТД и ФС с полимерами определяли спектрофотометрическим методом из отобранных проб. Далее измеряли поглощение (absorption) раствора при длине волны (wavelength), соответствующее максимуму поглощения для данного ФС (для нифедипина – 340 ± 2 нм; для метилурацила – 260 ± 2 нм). Вода очищенная применялась в качестве раствора сравнения. С помощью калибровочных графиков нифедипина и метилурацила рассчитывали концентрацию в реальный момент времени. Снятие спектров образцов осуществлялось в диапазоне от 190 до 500 нм, через каждые 2 нм. Максимум спектра поглощения ФС в ТД совпадал с максимумом спектра поглощения исследуемых соединений, при этом смещение максимума поглощения не превышало 2 нм, а максимум поглощения на УФ-спектрах исследуемого раствора от концентрации растворенных ФС не изменялась.

Построение калибровочных графиков нифедипина и метилурацила

Для построения графика зависимости поглощения (А) раствора от концентрации (С) получали растворы каждой ФС в воде очищенной и в

водно-спиртовых смесях. Затем получали 10 стандартных растворов исследуемых веществ путем разведений и измеряли их поглощение при длине волны для нифедипина – 340 ± 2 нм, для метилурацила – 260 ± 2 нм по отношению к воде и водно-спиртовым смесям. Для точного построения графика осуществляли исследования для пяти концентраций каждой ФС. Затем определяли среднее значение поглощения для каждой концентрации и строили график зависимости $(A)=f(C)$ ФС (рис. 2-3 в прил. 1). Установлено, что величина поглощения, как для водных, так и для водно-спиртовых растворов ФС одинаковой концентрации (при соответствующей длине волны) не изменялась.

2.2.1.4. Рентгенофазовый анализ

Данный анализ осуществляли на базе ФГУП Всероссийского НИИ авиационных материалов на аппарате ДРОН-4 (Москва, Россия). Данное устройство предназначено для проведения рентгеноструктурных исследований различных поликристаллических материалов [92].

Условия опыта:

- использование $Cu\ K\alpha$ излучения;
- шаг $0,05$ град/ 2θ ;
- время набора импульсов – 5 сек;
- осуществление сканирования по программе EXPRESS;
- использование вазелинового масла в качестве наполнителя при изготовлении образцов.

2.2.1.5. ИК-спектроскопия

ИК-спектроскопию выполняли на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на ИК-Фурье спектрофотометре ФСМ 1201 (Россия), программное обеспечение FSрес.

Параметры записи спектров:

- разрешение – 1 см^{-1} ;

- диапазон от 4000 до 400 см⁻¹;
- программное обеспечение Windows 7.

Пробоподготовка заключалась в смешивании образцов ФС и ТД с порошком калия бромидом. Полученную смесь подвергали прессованию с целью получения образцов в виде тонких дисков. Спектры исследуемых образцов снимали в виде суспензии образца в масле вазелиновом между дисков с калия бромидом. В качестве фонового спектра использовался воздух. ТД с ПЭГ готовили в соотношении ФС:полимер-носитель, равном 1:3 по массе, ТД с ПВП – 1:1.

2.2.1.6. Микрорентгенофлуоресцентный анализ

Микрорентгенофлуоресценцию проводили на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с помощью цифрового микроскопа Levenhuk D50LNG (Китай) программное обеспечение для Windows - Levenhuk TourView при десятикратном увеличении. ФС исследовали в виде чистой субстанции и после перекристаллизации из спиртового раствора в целях достоверного сравнения с картиной ТД. Для этого исходную ФС смешивали с вазелиновым маслом, затем образец наносили на предварительно очищенное предметное стекло для последующего микроскопирования. Отдельно изучали образец перекристаллизованной субстанции. ФС смешивали с небольшим количеством спирта этилового 95%, затем каплю полученного раствора помещали на предметное стекло и после удаления растворителя микроскопировали. Подобным способом микроскопировали образцы полимеров-носителей: готовили этанольный раствор соответствующего полимера, образец наносили на предметное стекло и изучали строение соединения под микроскопом. Образцы ТД также помещали на предметное стекло и микроскопировали при десятикратном увеличении. Микрофотосъемку производили благодаря наличию USB-интерфейса, что

позволяло подключать микроскоп к компьютеру. Результаты исследования представлены в главе 3 и 4.

2.2.1.7. Изучение оптических свойств растворов изучаемых соединений и твердых дисперсий

Выполняли на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В качестве исследуемого образца использовали ТД, полученную методом удаления растворителя при соотношении нифедипин:ПЭГ-400 1:3 по массе. Полученный комплекс растворяли в 150 мл воды очищенной и перемешивали до образования прозрачного раствора. С помощью шприцевых насадок Ministart с размером пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон) исследуемый раствор подвергали фильтрованию. При изучении оптических свойств полученного раствора ТД, явление рассеяния света наблюдали с помощью бокового освещения кварцевой кюветы с исследуемым раствором тонким пучком сходящихся лучей из источника света в затемненном помещении.

2.2.1.8. Методы статистической обработки

Статистическая обработка экспериментальных результатов представляет собой комплекс специальных процедур, направленных на обобщение и преобразование данных, а также на выявление различного рода закономерностей и свойств связи объектов исследования. В настоящей работе обработка полученных данных осуществлялась при помощи офисного пакета приложений «Microsoft Office, 2010», включая табличный процессор «Microsoft Excel», также проводилась вариационная статистика, рекомендованная ОФС 1.1.0013.15 ГФ XIII часть 1. При формировании выборки, равной 5 ($n=5$), рассчитывали величины доверительного интервала, значения которых заносили в соответствующую таблицу. При формировании выборки, равной 3 ($n=3$), доверительные интервалы не вычисляли, показатели продемонстрированы в виде среднего арифметического.

2.2.2. Методы исследования мягких лекарственных форм

При разработке состава и технологии мазей и гелей для терапии аноректальных заболеваний в качестве активного компонента выбран блокатор медленных кальциевых каналов – нифедипин. Данный выбор аргументирован данными литературных и патентных источников, а также консультативной рекомендацией специалистов в области лечения геморроя и анальных трещин.

Исследования по созданию и совершенствованию ректальных мазей осуществляются в соответствии с алгоритмом для всех МЛФ: проводятся биофармацевтические исследования по выбору оптимальной основы, осуществляется оценка качества полученной ЛФ по различным показателям в соответствии с требованиями НД [41].

Критерии выбора основ МЛФ:

- возможность создания рациональной схемы изготовления МЛФ;
- внешний вид МЛФ, удовлетворяющий предъявляемым требованиям;
- оптимальная биофармацевтическая доступности ФС;
- структурно-механические свойства и агрегативная устойчивость модельных смесей.

Методы оценки качества мягких лекарственных форм нифедипина

Оценка качества полученных мазей и гелей включала следующие методы исследования:

- визуальный метод, позволяющий оценить внешний вид и органолептические свойства МЛФ, микроскопические исследования образцов МЛФ;
- метод определения подлинности, включающий в себя УФ-спектрофотометрическое определение вещества в МЛФ, качественные реакции на нифедипин;
- определение размера частиц в МЛФ;
- количественное определение методом УФ-спектрофотометрии;

- определение рН водного извлечения.
- оценка герметичности упаковки, маркировки;
- изучение стабильности МЛФ;

Также, при получении экспериментальных данных для обработки результатов использовались статистические методы.

2.2.2.1. Исследование реологических свойств и агрегативной устойчивости мягких лекарственных форм

Исследования проводили на базе Лаборатории научно-технического анализа и прогнозирования ФГАО УВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Россия).

2.2.2.1.1. Исследование реологических свойств мягких лекарственных форм

Структурно-механические свойства МЛФ влияют на:

- выбор оптимальной основы;
- разработку рациональной технологической схемы производства МЛФ;
- высвобождение и степень всасывания ФС из МЛФ;
- стабильность в процессе хранения;
- потребительские свойства (внешний вид, способность легко выдавливаться из туб, удобство нанесения на кожный покров, намазываемость, адгезия).

Основные реологические характеристики, которыми обладают неньютоновские жидкости, в частности гели, могут быть определены с помощью ротационной вискозиметрии. К таким характеристикам относятся:

- структурная вязкость, зависящая от градиента скорости течения;
- предел текучести (прочность);
- скорость сдвига;
- напряжение сдвига;

- степень тиксотропии как параметра, характеризующего способность системы уменьшать вязкость при механическом воздействии и увеличивать вязкость при снятии воздействия по принципу: «разжижение-сгущение».

Определение реологических характеристик МЛФ проводят также с целью интерпретации работы, которую пациент совершает для нанесения и распределения препарата на кожной поверхности. Так напряжение сдвига вязкопластичного материала в ротационном вискозиметре, характеризующее сопротивляемость ЛФ деформациям при определенной скорости ассоциируется с усилиями, приложенными потребителем для равномерного нанесения МЛФ.

Таким образом исследование реологических свойств МЛФ позволяют моделировать технологические параметры, экструзию и удобство применения МЛФ [7, 12, 13, 66, 67, 71, 79, 89, 101, 113].

Структурно-механические параметры изучали в соответствии с требованиями ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость» на коаксиальном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция), программное обеспечение Rheomatic. В ходе эксперимента использовалась измерительная система: «цилиндр в цилиндре» ms din 33 и ms din 11 (объем ячейки 17 и 32 мл соответственно), предназначенных для измерения образцов различной вязкости. Динамическую вязкость изучали по схеме «малый сдвиг-большой сдвиг-малый сдвиг» в двух диапазонах скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹ и от 0 до 300 с⁻¹. Температура исследования составляла 20°C – соответствующая условиям хранения. Для прогнозирования поведения гелей в процессе применения, структурно-механические характеристики изучали при температуре 37°C при малых скоростях сдвига. По результатам эксперимента получены реограммы зависимости напряжения сдвига от градиента скорости сдвига для образцов гелей нифедипина, т.е. так называемые «петли гистерезиса», которые представлены в виде линий разрушения и восстановления. Разрушение структуры геля, описанное восходящей кривой

происходит из-за механического воздействия на систему, вследствие чего снижается структурная вязкость. Кривая восстановления характеризует определенное равновесное состояние, в котором находится система после разрушения. По площади петли можно судить о механической устойчивости структурированных систем.

2.2.2.1.2. Исследование агрегативной устойчивости

Исследование агрегативной устойчивости осуществляли путем центрифугирования исследуемых образцов гелей. Для этого исследуемый образец в количестве 5 мл отмеряли в центрифужные пробирки Greiner Bio-one емкостью 15 мл и помещали в центрифугу Biosan LMC-3000 (Германия). Образцы центрифугировали в течение 5 мин при скорости 3000 об/мин. При изучении композиций, исследовалась способность к выделению жидкой фазы (воды и других компонентов), характеризующаяся коэффициентом кинетической стабильности, который вычисляют по формуле:

$$K_k = \frac{H_1}{H_2}, \text{ где}$$

K_k – коэффициент кинетической стабильности;

H_1 – высота слоя выделившейся фазы;

H_2 – высота слоя геля.

2.2.2.2. Исследование высвобождения нифедипина из разработанных мазей и гелей

В оценке биофармацевтических характеристик особое место занимает анализ высвобождения ФС из основы МЛФ. В частности, при изучении аппликационных ЛФ применяют метод, основанный на диализе. Данный анализ позволяет провести сравнительное изучение и выбор ВВ при создании основ, а также оценить эффективность ЛФ.

В данной работе для изучения скорости и полноты высвобождения ФС из разработанных МЛФ применяли метод Крувчинского - равновесный диализ через полупроницаемую мембрану [8, 58, 76]. В ходе эксперимента на мембрану из нелакированного целлофана толщиной 40 мкм наносили

равномерным слоем навеску модельной смеси (2,0 г), при этом мембрану неподвижно фиксировали на конце полой диализной трубки. Площадь диализной поверхности составляла $5,90 \pm 0,19$ см². Трубку с мембраной опускали на 4-5 мм в воду очищенную объемом 30 мл, используемую в качестве диализной среды. Температура инкубации $36 \pm 0,5$ °С. В течение шести часов каждый час производили забор проб диализата в объеме 5 мл, а диализат восполняли водой очищенной до первоначального объема – 30 мл. Количественное содержание ФС в отобранной пробе определяли УФ-спектрофотометрией. При необходимости осуществляли разведение пробы и измеряли поглощение (А) при соответствующей для нифедипина длине волны – 340 ± 2 нм. Эксперимент проводили в 3-кратном (n=3) повторении на трех навесках модельной смеси одинакового образца. Ввиду отсутствия МЛФ нифедипина на фармацевтическом рынке, в качестве мази-сравнения использовали мазь нифедипина на гидрофобной основе, изготовленную по стандартной для малорастворимых ФС технологии – растиранием рассчитанного количества нифедипина с вазелином. Готовят данную мазь по следующей технологии: 0,2 г нифедипина смешивают в ступке с вазелином в количестве 99,8 г до получения однородной смеси. Данная мазь является суспензионной.

2.2.2.3. Оценка внешнего вида и органолептических свойств мягких лекарственных форм

Данный анализ проводился на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Согласно XIII ГФ, ОФС.1.4.1.0008.15 визуально определяется внешний вид мазей и гелей. Данные МЛФ должны быть однородными, мягкими по консистенции системами без признаков физической нестабильности (седиментации, синерезиса и агрегации частиц), а также не должны иметь прогорклого запаха.

Также, для наиболее содержательного описания внешнего вида образцов МЛФ проводили микроскопическое исследование.

Исследование проводилось на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование проводилось с помощью цифрового микроскопа Levenhuk D50LNG (Китай), программное обеспечение для Windows - Levenhuk TouchView при десятикратном увеличении. Микропрепарат исследуемой ЛФ готовили согласно ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». Для этого образцы мазей и гелей наносили на предметное стекло тонким слоем и накрывали покровным стеклом. Микрофотосъемку производили благодаря наличию USB-интерфейса, что позволяло подключать микроскоп к компьютеру. Результаты исследования представлены в главе 3 и 4.

2.2.2.4. Определение подлинности нифедипина в МЛФ

Исследование проводилось на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

2.2.2.4.1. Метод УФ-спектрофотометрии

Для проведения данного анализа навеску исследуемого образца весом 2,0 взбалтывают в 50 мл воды очищенной при $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Затем из раствора отбирают пробу объемом 5 мл и фильтруют через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон). Профильтрованную пробу переносят в кварцевую кювету и проводят анализ по методике, описанной в пункте 2.2.1.3. УФ-спектры водных вытяжек мази и геля в диапазоне от 190 до 500 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту нифедипина – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм.

2.2.2.4.2. Качественное определение нифедипина в мягких лекарственных формах

Качественная реакция на нифедипин, основана на оранжево-красном окрашивании при взаимодействии с раствором натрия гидроксида. Для этого исследуемый образец – навеску (2,0 г) разработанных МЛФ взбалтывают в 50 мл воды очищенной при $37\pm 1^\circ\text{C}$, фильтруют через бумажный фильтр марки «синяя лента» (ТУ 2642-001-68085491-2011). Из полученного раствора отбирают 10 мл и смешивают с 5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Должно наблюдаться оранжево-красное окрашивание, доказывающее наличие нифедипина в исследуемом образце.

2.2.2.5. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах

Исследование проводилось на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Согласно XIII ГФ, ОФС.1.4.1.0008.15 Размер частиц в гелях определяли методом оптической микроскопии (ОФС.1.2.1.0009.15) по следующей методике. В качестве прибора использовали микроскоп биологический («Биолам 70», Россия), оборудованный окулярным микрометром при увеличении окуляра $15\times$ и объектива $8\times$. Предметные стекла обрабатывали следующим образом: на середину стекла наносили квадрат (≈ 15 мм) и диагонали, окрашенные карандашом. Навеску геля ($\approx 0,05$ г) помещали на необработанную сторону стекла, затем пробу накрывали покровным стеклом и просматривали в 4 полях зрения участков, образованных диагоналями квадрата. Визуально не должны наблюдаться частицы, размер которых превышает 100 мкм. Для одной ЛФ проводится определение 5 проб.

2.2.2.6. Количественное определение нифедипина в мазях и гелях

Данный анализ проводился на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) методом УФ-спектрофотометрии. Для этого готовят испытуемый раствор и раствор стандартного образца (СО) нифедипина. Для приготовления испытуемого раствора, навеску МЛФ (2,00 г) взбалтывают в течение 5 мин в 50 мл воды очищенной при $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Раствор СО нифедипина готовят следующим образом: Около 0,05 г (точная навеска) нифедипина (ФС.2.1.0029.15) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500 мл воды, нагревают на водяной бане до полного растворения, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Из полученных растворов отбирают пробы объемом 5 мл и подвергают их фильтрации через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон). Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора СО на УФ-спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 340 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Содержание нифедипина в геле в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 1000 \times L \times 100} = \frac{A \times a_0 \times P}{A_0 \times 200 \times L}$$

A – поглощение испытуемого раствора;

A_0 – поглощение раствора СО нифедипина;

a_0 – навеска стандартного образца нифедипина, в граммах;

L – номинальное содержание нифедипина в 2 граммах;

P – содержание основного вещества в СО нифедипина, в процентах.

Содержание нифедипина должно быть $100,000 \pm 3,000$ %.

2.2.2.7. Методика определения pH водного извлечения

Исследование проводилось на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Определяют рН водной вытяжки из МЛФ потенциометрически согласно ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия». К навеске изучаемого образца (2,00 г) прибавляют 50 мл воды очищенной и перемешивают на высокоскоростной мешалке (Ultra-turrah, 8000 об/мин) в течение 30 минут при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр марки «синяя лента» (ТУ 2642-001-68085491-2011). В качестве прибора для потенциометрического определения рН использовали лабораторный иономер И-160 МИ (ООО «Измерительная техника», Россия). Калибровка приборов производится по стандартным буферным растворам, приведенным в ГФ XIII ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы». Измерения проводят в интервале от 20 до 25°C . Электроды погружают в водную вытяжку из МЛФ, измеряют рН. Значение рН должно быть в интервале $5,5 \pm 0,5$.

2.2.2.8. Герметичность упаковки

В соответствии с ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази» отбирают 10 туб изготовленного ЛП и тщательно пропитывают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают на лист фильтровальной бумаги в горизонтальном положении и выдерживают в термостате в течение 8 ч при температуре $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$. В результате на фильтровальной бумаге не должно быть пятен или подтеков из туб. В случае обнаружения подтеков только из одной тубы, вновь проводят испытание еще с 20 тубами. Результаты анализа считают удовлетворительными, если не наблюдается пятен на фильтровальной бумаге и подтеков из первых туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

2.2.2.9. Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных форм нифедипина

В процессе хранения ЛП могут возникать изменения физико-химических свойств ЛФ, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта и риску возникновения побочных реакций. На этапах разработки для

всех ЛФ обязательным условием, гарантирующем неизменное качество и необходимую фармакологическую активность является изучение стабильности ЛП при хранении.

В ходе эксперимента полученные образцы МЛФ были заложены на хранение. Исследование осуществляли в соответствии с ГФ XIII ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Образцы ЛФ хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена. Исследуемые образцы МЛФ были разделены на две группы. Одну группу хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре не более 15-25°C, а другую – в термостате марки Bio TDB-100 (фирма Biosan, Латвия) при 40±1°C. В день изготовления и при хранении (через каждые 6 мес хранения в естественных условиях и через каждые 48 суток – срок, эквивалентный 6 мес при хранении «ускоренным старением») образцы анализировали по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание ФС, pH.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

3.1. Исследование высвобождения фармацевтических субстанций из твердых дисперсий

В ходе настоящего эксперимента получены данные (табл. 1-2 в прил. 2), подтверждающие, что скорость растворения и растворимость ФС в ТД повышается в сравнении с порошком субстанции или в смеси с полимером. Именно природа полимера при создании ТД и массовое соотношение ФС:полимер, а также технология получения системы ФС:полимер являются ключевыми факторами в улучшении характера высвобождения ФС из ТД.

3.1.1. Исследование высвобождения нифедипина из твердых дисперсий

Спектрофотометрическое исследование в УФ-области и определение концентрации нифедипина в растворе

Выявлено, что введение нифедипина в ТД во всех случаях повышает растворимость и скорость растворения ФС в воде в сравнении с порошком субстанции. Увеличение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора исследуемой ТД к концентрации насыщенного раствора ФС через 60 мин ($1,299 \times 10^{-2}$ г/л) от начала растворения (рис. 4). Увеличение скорости растворения ФС устанавливалось, как отношение изменения концентрации раствора, полученного при растворении исследуемой ТД, к изменению концентрации раствора порошка субстанции через одинаковые временные диапазоны относительно начала растворения.

Результаты исследования свидетельствуют о медленном растворении нифедипина в воде. Наибольшая концентрация ФС в растворе наблюдается в первые 5 мин после растворения субстанции нифедипина, что составляет $1,526 \times 10^{-2}$ г/л.

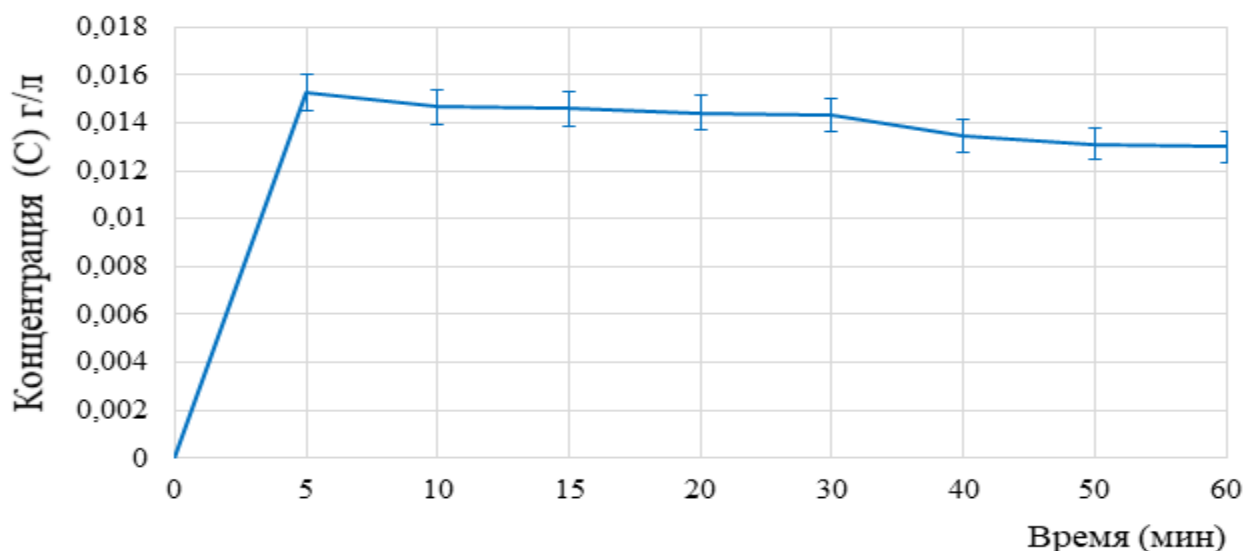


Рис. 4. Изменение концентрации нифедипина в воде

— Нифедипин субстанция

Влияние природы полимера на растворимость и скорость растворения нифедипина из твердых дисперсий

Установлено, что использование ТД позволяет значительно повысить растворимость и скорость растворения нифедипина в воде. Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора ТД с полимером к концентрации насыщенного раствора нифедипина через 60 минут от начала растворения. Результаты эксперимента показывают, что ТД нифедипина с ПВП (1:1 по массе) максимально повышает растворимость ФС в 12,90 раз – до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Растворимость нифедипина из ТД с ПЭГ-400 (1:3) возросла в 14,70 раза – до $18,994 \times 10^{-2}$ г/л. Из ТД с ПЭГ-1500 (1:3) растворимость увеличилась в 14,10 раз – до $18,173 \times 10^{-2}$ г/л (рис. 5).

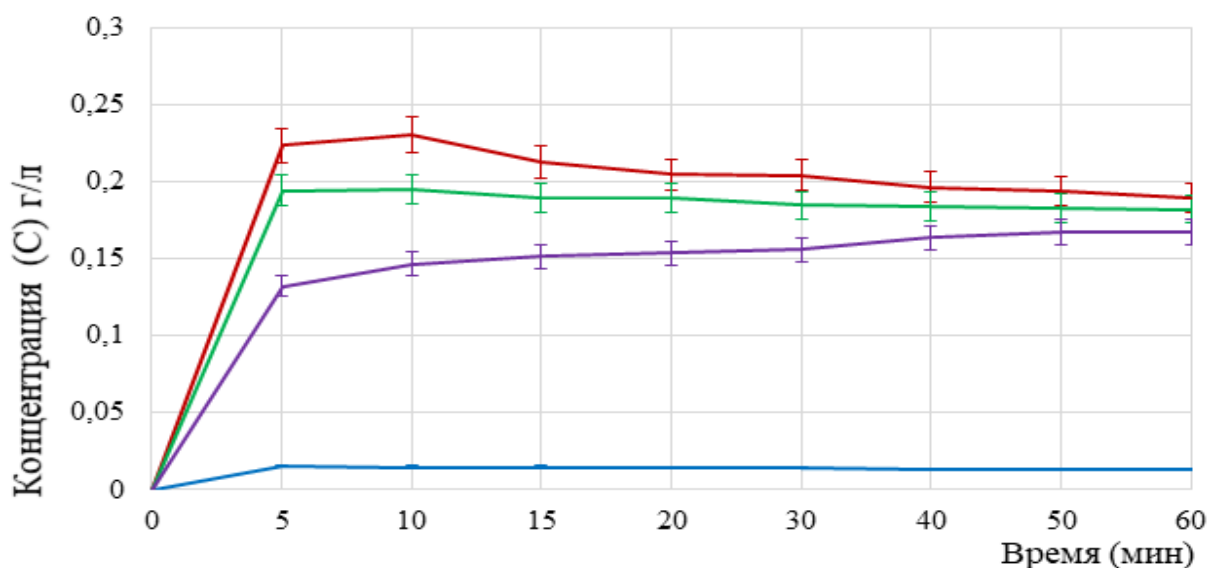


Рис. 5. Влияние ПВП и ПЭГ на растворимость нифедипина

— Нифедипин субстанция — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:3
 — ТД (Нифедипин:ПВП) 1:1 — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:3

Влияние соотношения фармацевтическая субстанция:полимер на свойства высвобождения нифедипина из твердых дисперсий

Для изучения влияния соотношения нифедипин:полимер на растворимость получены и изучены ТД нифедипина с ПВП-10000 в соотношениях 1:1, 1:2 и 1:4 по массе, с ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношениях 1:3, 1:5, 1:7, 1:10 и 1:15 по массе (рис. 6-8). Установлено, что повышение содержания полимера в ТД не приводит к аналогичному повышению растворимости ФС из ТД. Так повышение содержания ПВП в ТД с ФС с рационального соотношения 1:1 (при котором высвобождение увеличивается в 12,9 раз) до 2:1, 4:1, увеличивает растворимость нифедипина к 60 мин в меньшей степени – в 11,00 и 3,90 раз, соответственно. Касательно увеличения содержания ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в ТД с ФС с оптимального соотношения по массе 3:1 (при которых растворимость увеличивается в 14,7 и 14,1 раз) до 5:1, 7:1, 10:1, 15:1 высвобождение нифедипина к 60 мин увеличивается не столь выражено – в 10,10 и 12,00; 11,20 и 13,40; 9,40 и 5,00; 5,10 и 5,40 раз, соответственно. Данное явление характерно для эффекта высаливания.

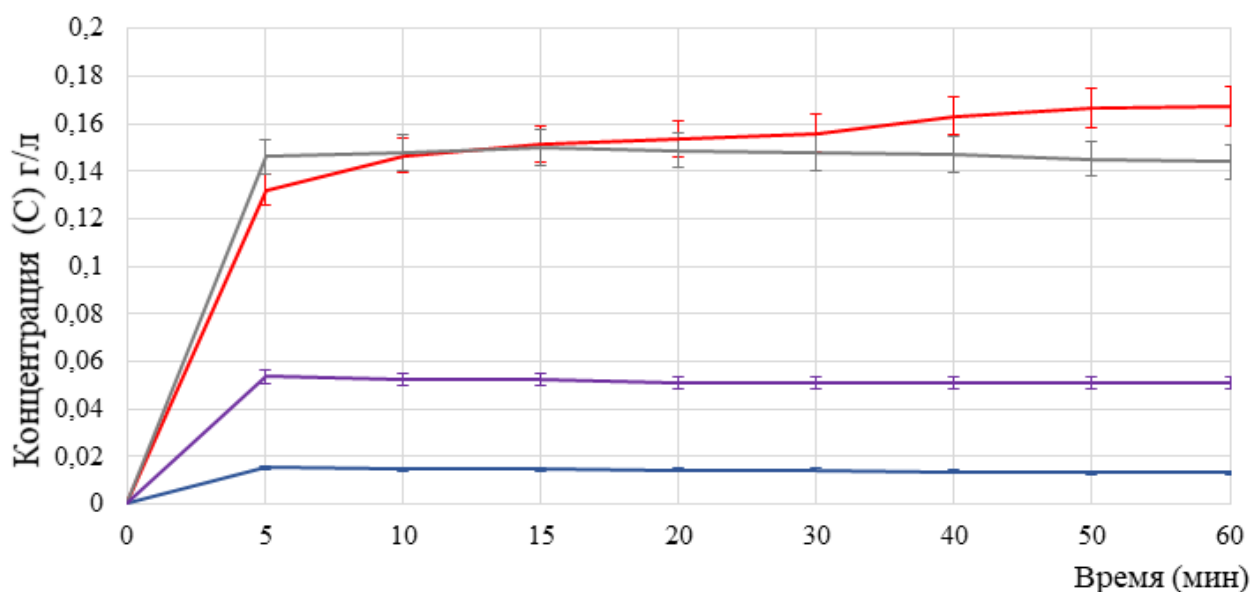


Рис.6. Влияние ПВП на растворимость нифедипина из ТД

— Нифедипин субстанция — ТД (Нифедипин:ПВП) 1:2
 — ТД (Нифедипин:ПВП) 1:1 — ТД (Нифедипин:ПВП) 1:4

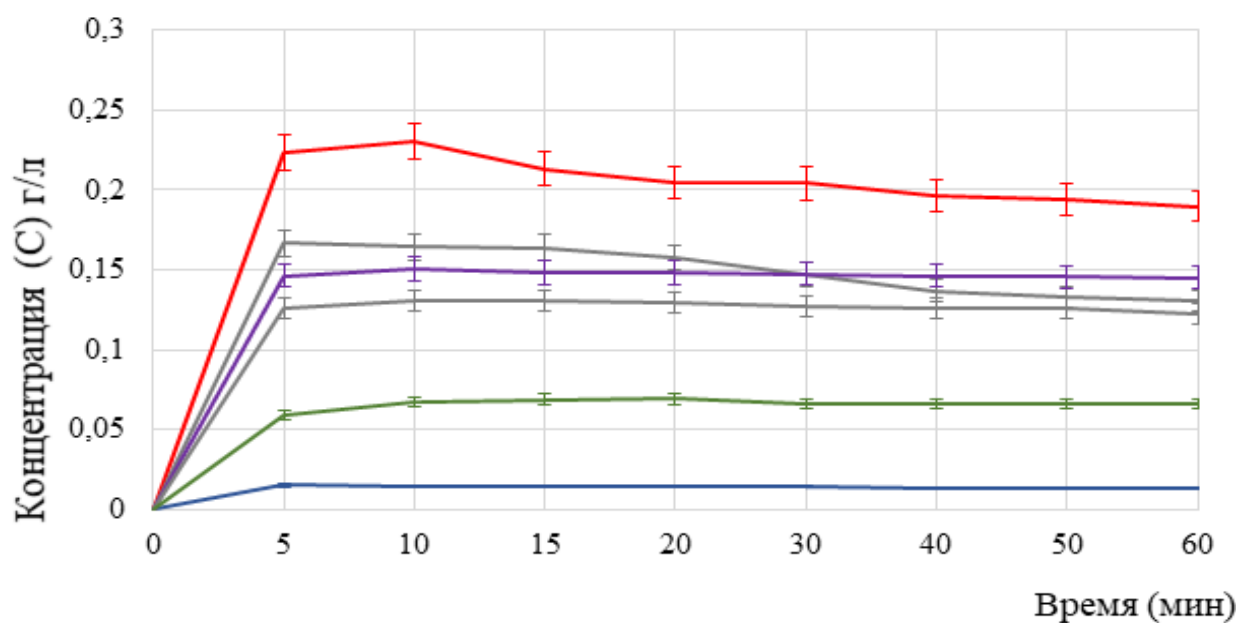


Рис. 7. Влияние ПЭГ-400 на растворимость нифедипина из ТД

— Нифедипин субстанция — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:3
 — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:5 — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:7
 — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:10 — ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:15

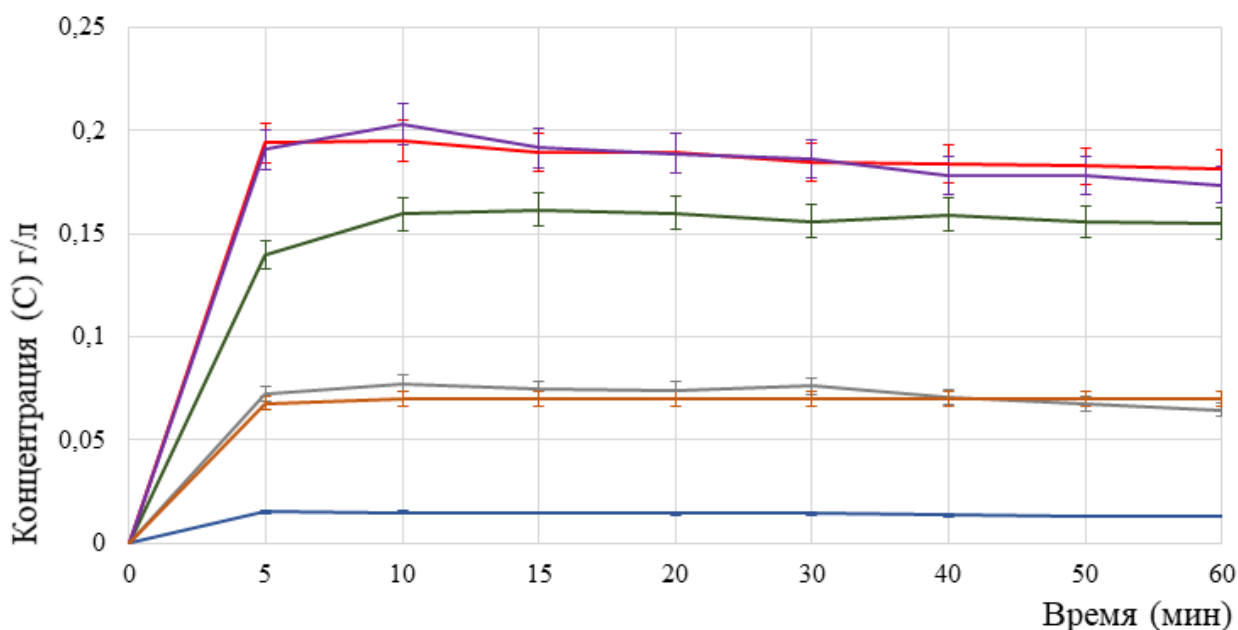


Рис. 8. Влияние ПЭГ-1500 на растворимость нифедипина из ТД

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| — Нифедипин субстанция | — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:3 |
| — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:5 | — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:7 |
| — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:10 | — ТД (Нифедипин:ПЭГ-1500) 1:1 |

Изучение высвобождения нифедипина из смеси с ПВП-10000

Исследовано влияние технологии изготовления ТД на растворимость и скорость растворения ФС. Для этого в керамической аптечной ступке совместным измельчением ФС и ПВП в течение 1 мин получали смесь нифедипина с ПВП (1:1 по массе). Доказано, что растворение ФС из смеси с ПВП не позволяет добиться столь явного, стабильного повышения растворимости, как в случае с ТД (рис. 9). Концентрация ФС в растворе ТД с ПВП (1:1 по массе) к 15 мин составляет $15,134 \times 10^{-2}$ г/л и далее плавно повышается до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Значительного повышения растворимости нифедипина из смеси с ПВП не наблюдается ($2,400 \times 10^{-2}$ г/л к 60 мин) – в 1,80 раза больше, чем у субстанции.

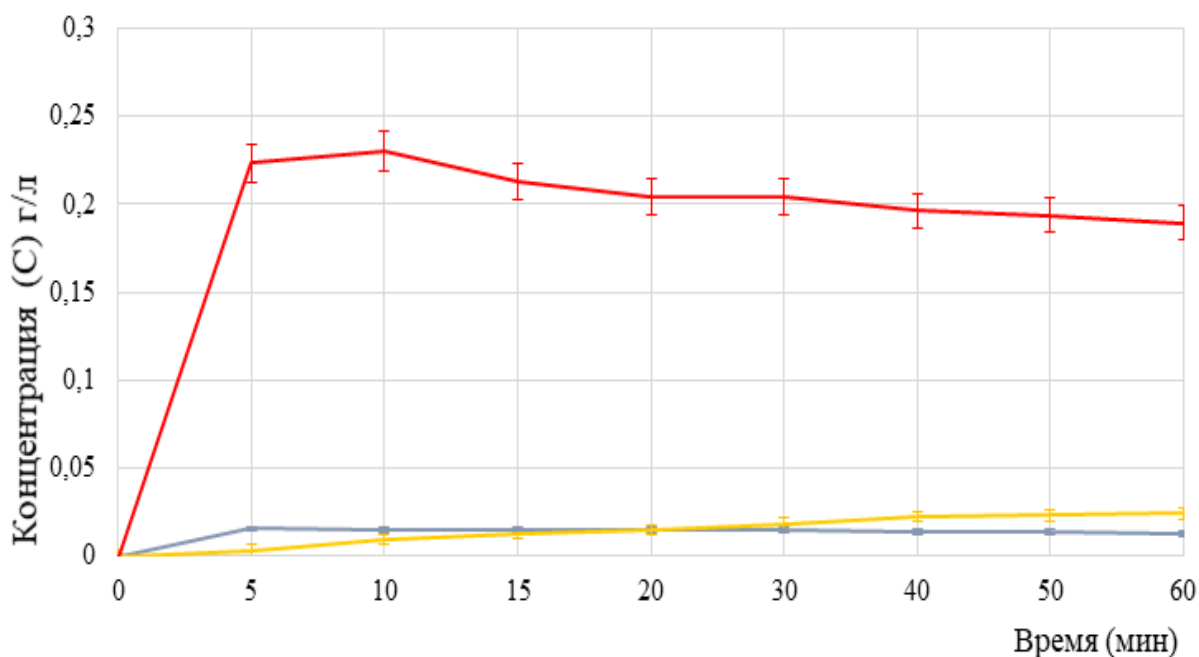


Рис. 9. Высвобождение нифедипина из смеси с ПВП

- Нифедипин субстанция
- Смесь (нифедипин:ПВП) 1:1
- ТД (Нифедипин:ПЭГ-400) 1:3

3.1.2. Исследование высвобождения метилурацила из твердых дисперсий

Спектрофотометрическое исследование в УФ-области и определение концентрации метилурацила в растворе

Установлено, что создание ТД метилурацила повышает растворимость и скорость растворения ФС в воде в сравнении с субстанцией. Увеличение растворимости определялось, как отношение концентрации насыщенного раствора исследуемой ТД к концентрации насыщенного раствора ФС через 60 мин (9,004 г/л) от начала растворения.

Увеличение скорости растворения ФС устанавливалось, как отношение изменения концентрации раствора, полученного при растворении изучаемой ТД, к изменению концентрации раствора субстанции, через одинаковые временные диапазоны относительно начала растворения.

Результаты исследования свидетельствуют о медленном растворении метилурацила в воде (рис. 10). Наибольшая концентрация ФС в растворе наблюдается в первые 5 мин после растворения субстанции нифедипина, что составляет 8,234 г/л. К 60 мин концентрация метилурацила достигает максимума и составляет 9,004 г/л.

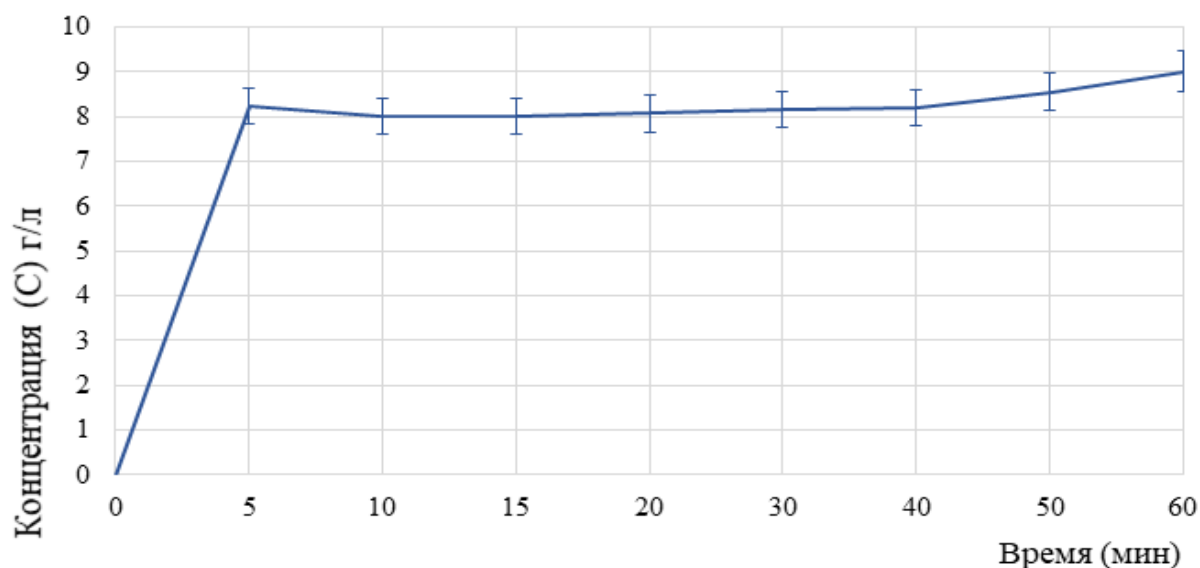


Рис. 10. Изменение концентрации метилурацила в воде

— Метилурацил субстанция

Влияние природы полимера на характер высвобождения метилурацила из твердых дисперсий

Установлено, что использование ТД позволяет повысить растворимость и скорость растворения метилурацила в воде (рис. 11). Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора ТД с полимером к концентрации насыщенного раствора метилурацила через 60 мин от начала растворения. Результаты эксперимента показывают, что ТД метилурацила с ПВП (1:10 по массе) максимально повышает растворимость ФС в 1,30 раза – до 11,595 г/л. Растворимость метилурацила из ТД с ПЭГ-1500 (1:2) увеличилась в 1,36 раз – до 12,266 г/л (рис. 12). Также проведены исследования в области изучения кинетики метилурацила из ПЭГ-400, ПЭГ-2000, ПЭГ-3000, в результате

которых выявлено отсутствие влияния молекулярной массы ПЭГ на характер высвобождения метилурацила из ТД.

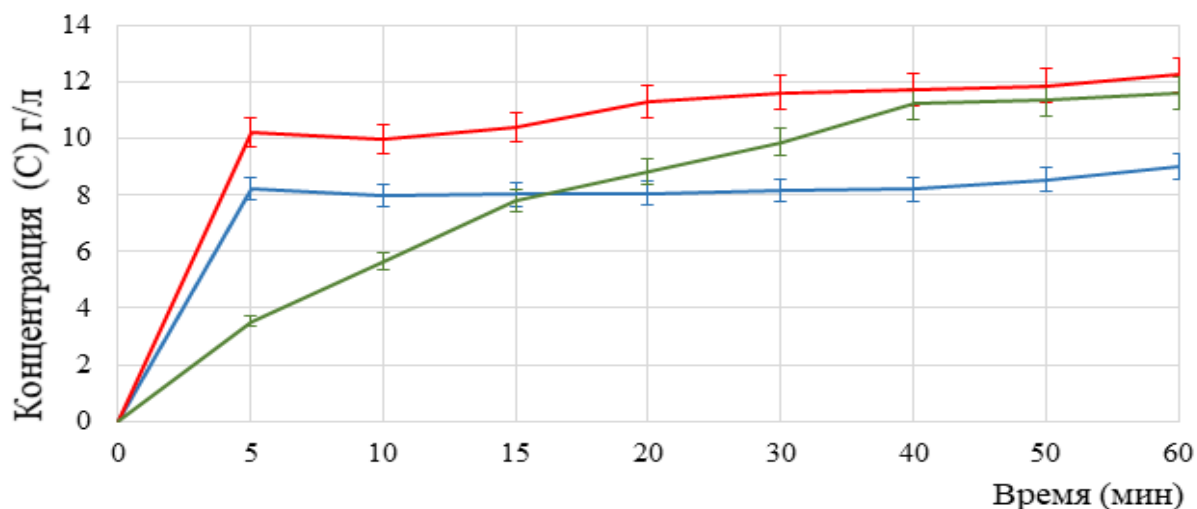


Рис. 11. Влияние ПВП и ПЭГ на растворимость метилурацила

- Метилурацил субстанция
- ТД (метилурацил:ПЭГ-1500) 1:2
- ТД (метилурацил:ПВП) 1:10

Влияние соотношения фармацевтическая субстанция:полимер на высвобождение метилурацила из твердых дисперсий

Для изучения влияния соотношения метилурацил:полимер на растворимость получены и изучены ТД метилурацила с ПВП-10000 в соотношениях 1:6 и 1:10 по массе, с ПЭГ-1500 в соотношениях 1:2, 1:4 и 1:6 по массе.

Установлено, что повышение содержания полимера в ТД с ПВП приводит к повышению растворимости ФС из ТД (рис. 12). Так повышение содержания ПВП в ТД с ФС с 6:1 (при котором высвобождение увеличилось лишь в 1,1) до 10:1, увеличивает растворимость метилурацила к 60 мин в 1,30 раза. Касательно увеличения содержания ПЭГ-1500 в ТД с ФС с оптимального соотношения по массе 2:1 (при котором растворимость увеличивается в 1,36 раза) до 4:1, 6:1, высвобождение метилурацила к 60 мин увеличивается не столь выражено – в 1,10 и 1,17 раз соответственно. Данное

явление не связано с солубилизацией, по-видимому, характерно для эффекта высаливания.

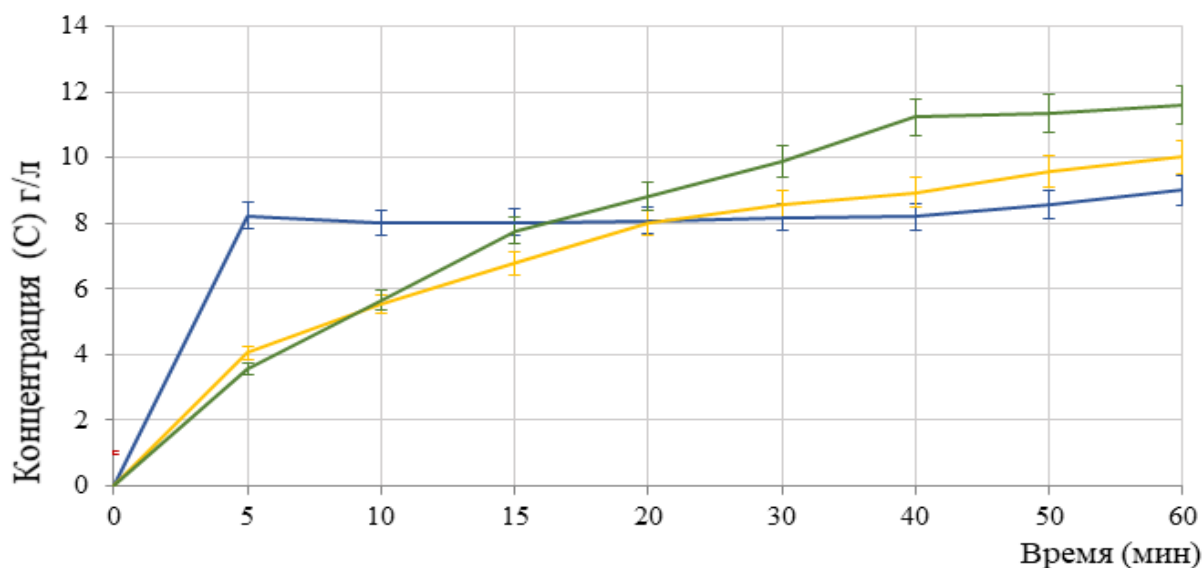


Рис. 12. Влияние ПВП на растворимость метилурацила из ТД

- Метилурацил субстанция
- ТД (метилурацил:ПВП) 1:6
- ТД (метилурацил:ПВП) 1:10

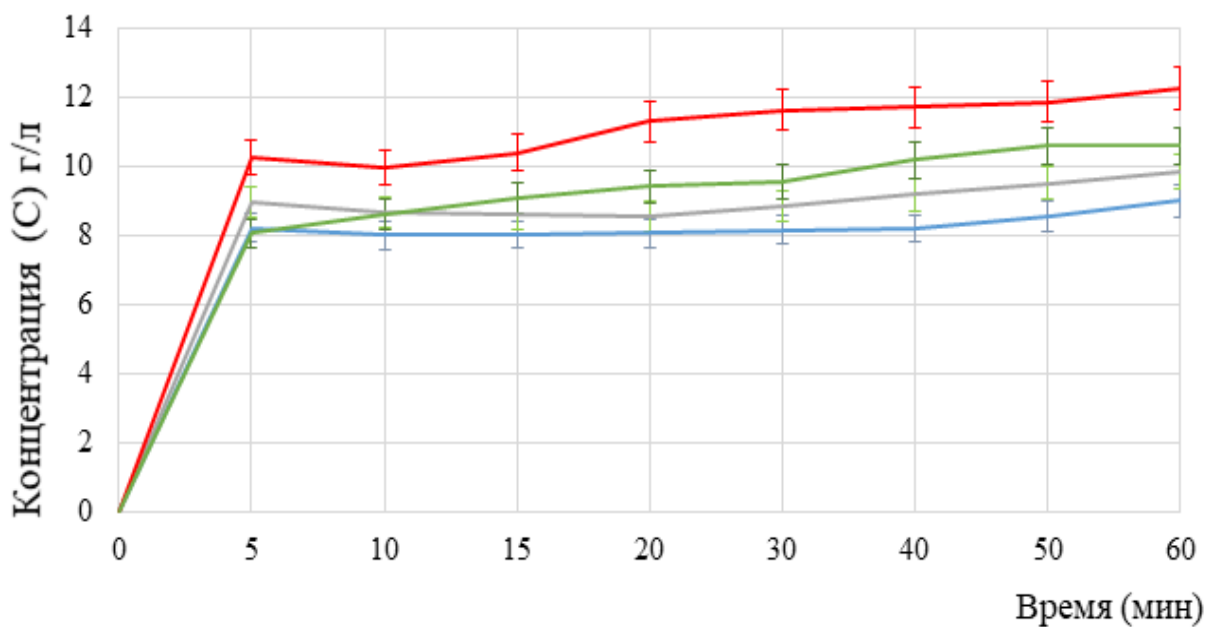


Рис. 13. Влияние ПЭГ на растворимость метилурацила из ТД

- Метилурацил субстанция
- ТД (метилурацил:ПЭГ-1500) 1:2
- ТД (метилурацил:ПЭГ-1500) 1:4
- ТД (метилурацил:ПЭГ-1500) 1:6

Изучение высвобождения метилурацила из смеси с ПВП-10000

Исследовано влияние технологии изготовления ТД на растворимость и скорость растворения ФС. Для этого в керамической аптечной ступке совместным измельчением ФС и ПВП в течение 1 мин получали смесь нифедипина с ПВП (1:10 по массе). Доказано, что растворение ФС из смеси с ПВП не позволяет добиться столь явного, стабильного повышения растворимости, как в случае с ТД. Концентрация ФС в растворе ТД с ПВП (1:1 по массе) к 10 мин составляет 8,546 г/л и далее плавно повышается до 9,112 г/л. Значительного повышения растворимости метилурацила из смеси с ПВП не наблюдается (9,112 г/л к 60 мин) – в 1,01 раз больше, чем у субстанции (рис. 14).

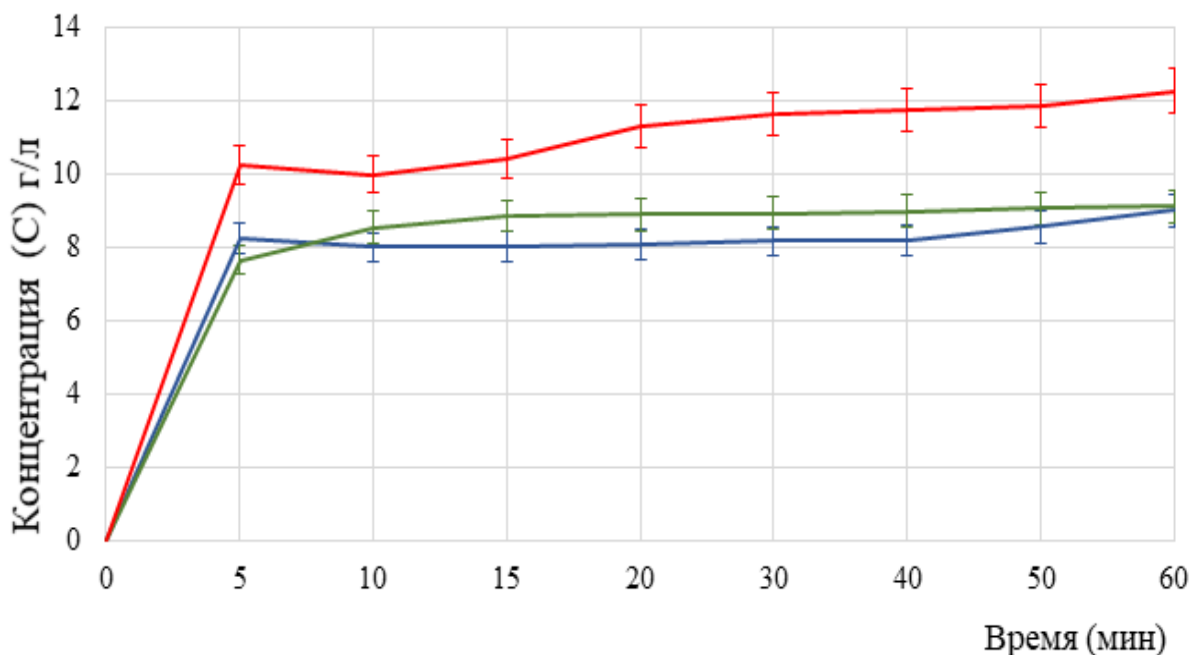


Рис. 14. Высвобождение метилурацила из смеси с ПВП

- Метилурацил субстанция
- ТД (метилурацил:ПЭГ-1500) 1:2
- Смесь (метилурацил:ПВП) 1:10

Таким образом, результаты детального и всестороннего исследования профилей растворимости ТД изучаемых ФС позволяет заключить, что изготовление ТД метилурацила с предложенными полимерами не позволяет

добиться значительного повышения растворимости. Основываясь на успешных экспериментальных данных кинетики и профиля растворимости ТД нифедипина с предложенными полимерами для дальнейшего исследования на этапе скрининга отобрано производное 1,4-дигидропиридина.

3.2. Результаты физико-химических исследований твердых дисперсий нифедипина

Поскольку результаты кинетических исследований дают неполную картину истинных причин увеличения растворимости и скорости растворения ФС, в целях выявления реальных факторов повышения роста данных свойств субстанции из ТД использовали физико-химические методы исследования:

- рентгенофазовый анализ;
- микрокристаллоскопический анализ;
- исследование оптических свойств растворов;
- инфракрасная спектроскопия.

3.2.1. Результаты рентгенофазового анализа

Основной задачей рентгенофазового анализа являлась идентификация кристалличности чистой ФС и ФС в составе ТД с полимерами на основе анализа дифракционной картины, выдаваемой исследуемым образцом. Известно, что при образовании ТД, ФС может частично или полностью терять кристалличность благодаря образованию новой фазы с полимером-носителем, что подтверждается полученными в ходе анализа рентгенограммами образцов. Для этого осуществлялось сравнение картины дифракции X-лучей на пробе ФС, ее ТД (нифедипин:ПЭГ-1500) 1:3 (по массе) и ТД (нифедипин:ПВП) 1:1 (по массе) (рис. 15).

- Рентгенограмма нифедипина представлена в виде совокупности пиков дифракции рентгеновских лучей на кристаллической структуре ФС.

- Рентгенограммы ТД с ПВП и ТД с ПЭГ фиксируют дифракцию рентгеновских лучей на структуре полимера и частичное или полное исчезновение дифракции на кристаллической структуре ФС, что свидетельствует о значительной потере кристаллического строения нифедипина и образовании твердых растворов ФС в матрице полимера.

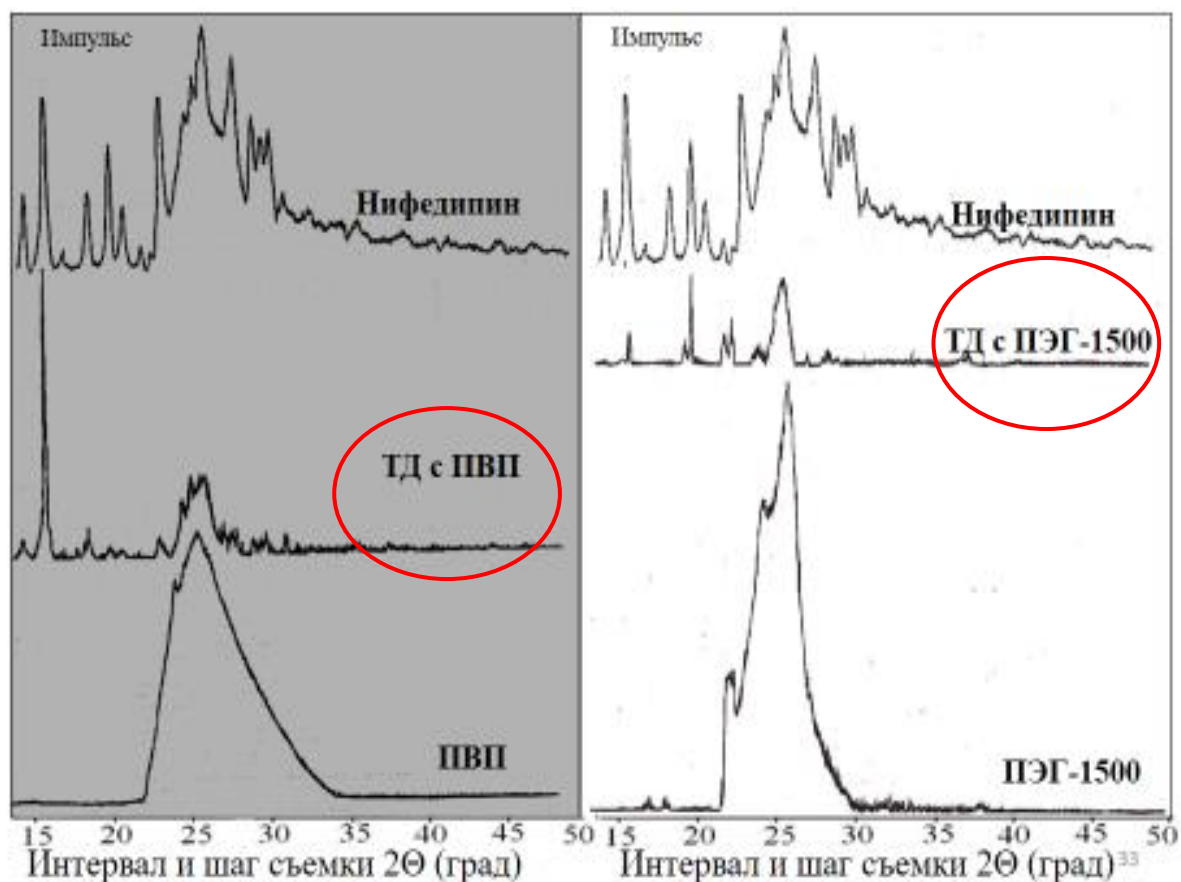


Рис. 15. Рентгенограммы образцов нифедипина, его ТД и полимеров-носителей.

3.2.2. Микрорентгенографический анализ

Результаты микрорентгенографического анализа соответствуют данным рентгенофазового исследования и во многом дополняют их. По результатам исследования (рис. 16) субстанция нифедипина представляет собой мелкие, зеленовато-желтые, прозрачные кристаллы примерно одинакового размера, квадратной и прямоугольной формы с целыми краями (рис. 16А). После удаления растворителя рекристаллизованный нифедипин также представлен в виде зеленовато-желтых кристаллов прямоугольной

формы схожих размеров (16Б). Полимеры (ПВП, ПЭГ-1500 и ПЭГ-400) представляют собой однородную, прозрачную массу без выраженной внутренней структуры (рис. 16В, Д, Ж). Картина ТД с ПВП, ТД с ПЭГ-1500 и ТД с ПЭГ-400 (рис. 16Г, Е, З) во многом идентична соответствующим полимерам: типичные кристаллы нифедипина не наблюдаются. В ТД с ПВП и ПЭГ-400 выявлен ряд структур некристаллического характера – по-видимому, полиморфные модификации ФС и ПВП и ПЭГ-400.

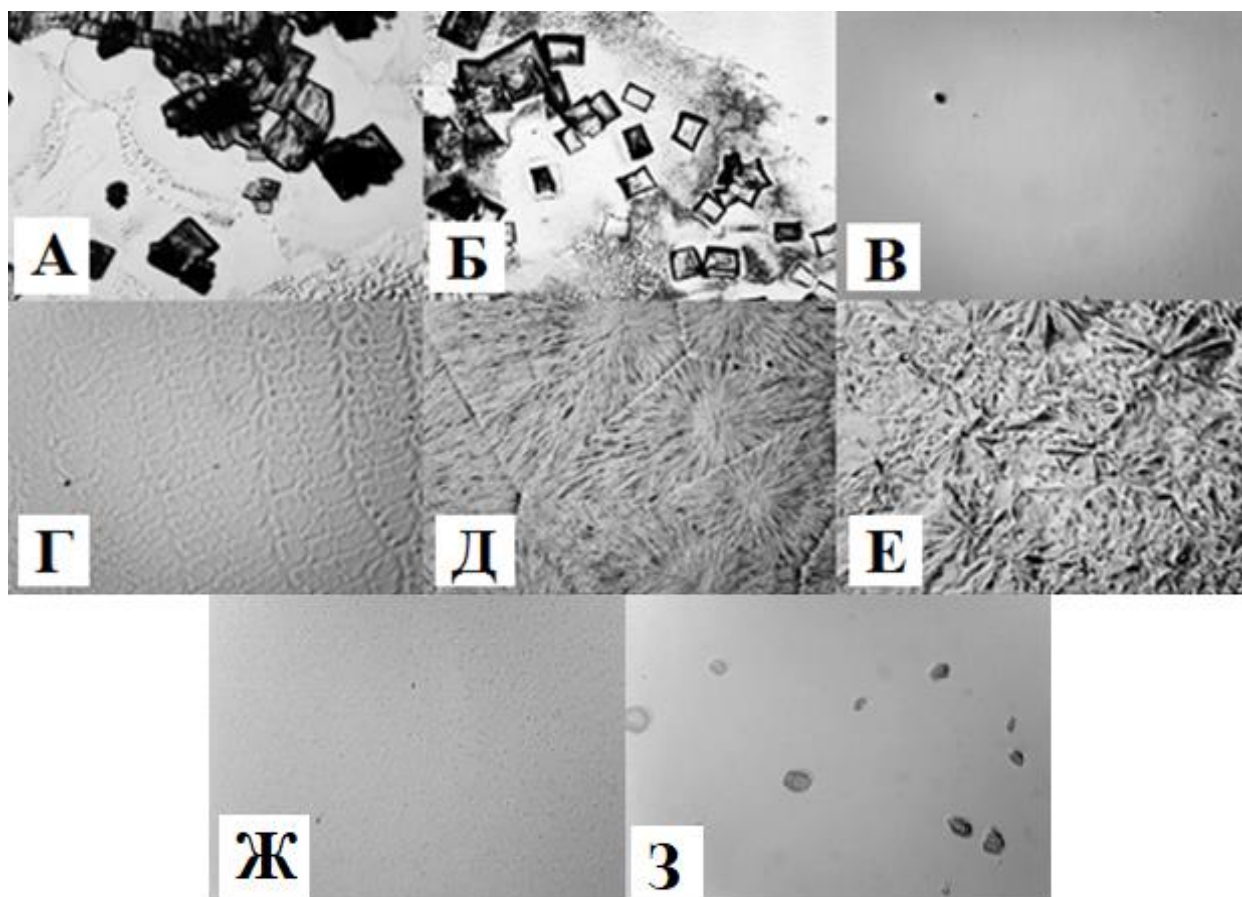


Рис. 16. Результаты микрокристаллоскопического анализа:

А – Исходная субстанция нифедипина; Б – Рекристаллизованный нифедипин;
 В – ПВП; Г – ТД (нифедипин:ПВП) 1:1 (по массе); Д – ПЭГ-1500;
 Е – ТД (нифедипин:ПЭГ-1500) 1:3 (по массе); Ж – ПЭГ-400;
 З – ТД (нифедипин:ПЭГ-400) 1:3 (по массе).

3.2.3. ИК-спектроскопия твердых дисперсий нифедипина

Метод инфракрасной спектроскопии также использовался для подтверждения результатов, полученных в ходе рентгенофазового и микрокристаллоскопического исследований. В ходе эксперимента получены спектры субстанции нифедипина, полимеров, ТД нифедипин:ПВП и ТД нифедипин:ПЭГ (рис. 17-18 в прил. 3). При изучении ИК-спектров сделаны следующие выводы:

- На ИК-спектрах ТД наблюдается общее снижение поглощения полос ФС, обусловленное, по-видимому, экранирующим действием полимеров.

- Увеличение степени растворимости и повышение скорости растворения ФС из ТД происходит за счет образования водородной связи между ФС и полимером.

- Признаков присутствия ковалентных связей между ФС и полимером в ТД не выявлено.

3.2.4. Изучение оптических свойств растворов нифедипина и его твёрдых дисперсий

Известно, что между диаметром (d) частиц дисперсной фазы и проходящей через дисперсионную среду длиной волны (λ) существует зависимость, обуславливающая оптические свойства системы. Для коллоидных систем $d \approx \lambda$ падающего света, поэтому в данном случае превалирует дифракционное рассеяние света, поскольку каждая коллоидная частица является вторичным источником света. В результате при рассмотрении сбоку коллоидного раствора в проходящем свете наблюдается опалесценция в виде конуса Фарадея-Тиндаля. Именно образование коллоидного раствора ФС, стабилизированного при помощи полимера-носителя при растворении ТД также объясняет причину повышения растворимости и скорости растворения ФС из ТД.

В ходе данного эксперимента доказано, что растворы ТД с изучаемыми полимерами проявляют опалесценцию и явление Тиндаля-Фарадея (рис. 19).

В отличие от растворов субстанции нифедипина и полимеров при пропускании тонкого пучка проходящего света через раствор ТД наблюдается рассеивание света синевато-серого оттенка. Наличие опалесцирующего конуса Тиндаля-Фарадея в растворах ТД обусловлено коллоидно-дисперсным состоянием солубилизированной ФС.



Рис. 19. Наблюдение эффекта Фарадея-Тиндаля в водном растворе (Нифедипин-ПЭГ-400 1:3 по массе):

А – Внешний вид раствора после фильтрации (0,45 мкм);

Б – Пропускание света раствором ТД (конус отмечен стрелкой).

Выводы к главе 3

В результате проведенных анализов на этапе скрининга активных субстанций в качестве объекта для дальнейшего исследования и включения в виде ТД в состав МЛФ – мазей и гелей выбран нифедипин.

Изучено влияние ТД на процесс растворения нифедипина. Определен вклад таких факторов, как: природа полимера-носителя ТДС, технология получения системы ФС-носитель, соотношение ФС:полимер в улучшение растворимости и повышение скорости растворения ФС. Установлено, что наиболее рациональной для получения ТД является технология включающая:

- применение в качестве полимера-носителя – ПВП-10000, а также ПЭГ-400 и ПЭГ-1500;
- соотношение нифедипин:ПВП равное 1:1-2 по массе, соотношение нифедипин:ПЭГ-400 -1500 1:3 по массе;
- использование при получении ТД в качестве общего растворителя спирта этилового 95%;
- получение ТД методом «удаления растворителя» при температуре $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ (водяная баня).

Проведенный комплекс физико-химических методов анализа позволяет более точно объяснить феномен повышения растворимости и скорости растворения ФС из ТД и интерпретировать квинтэссенцию физико-химических взаимодействий компонентов ТД. Известно, что переход вещества в раствор в виде коллоидной структуры, стабилизированной молекулами полимера влияет на характер высвобождения ФС. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Создание ТД на основе полимера-носителя позволяет снизить или полностью устранить кристалличность ФС, переводя его в аморфное состояние;
- Связь между ФС и полимером носит характер водородной связи;

- Исследуемые ТД являются твердыми растворами ФС в полимерном носителе, что представляет собой физическое взаимодействие, не влияющее на химическую структуру нифедипина;

- Наличие явления рассеивания света и опалесцирующего конуса Фарадея-Тиндаля в растворах, содержащих ТД нифедипина подтверждает предположение о коллоидно-дисперсном состоянии ФС в воде при растворении нифедипина из ТД;

- Свойства нифедипина, как ФС субстанции не изменяются при создании ТД, модифицируются лишь растворимость и скорость растворения ФС.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАЗЕЙ И ГЕЛЕЙ НИФЕДИПИНА

Проведенный нами анализ литературных данных, включая патенты, показал эффективность применения нифедипина в терапии колопроктологических заболеваний. Отсутствие рациональной МЛФ нифедипина промышленного производства на фармацевтическом рынке открывает перспективы разработки составов и технологий изготовления мазей и гелей нифедипина как эффективных ЛП в терапии анальных трещин и геморроя с учетом выполнения предъявляемых требований НД.

4.1. Разработка составов мягких лекарственных формах нифедипина

С учетом положений биофармацевтической концепции разработка состава мазей нифедипина включала следующие этапы:

- обоснование концентрации ФС в мазях и гелях;
- обоснование выбора ВВ при создании оптимальной основы.

4.1.1. Обоснование выбора концентрации фармацевтической субстанции (нифедипина)

Выбор концентрации нифедипина (0,2%) в составе аппликационных ЛФ для терапии анальных трещин и геморроя основан на данных фармакологических исследований, опубликованных в научной литературе и научных запатентованных разработках. Также, данная концентрация рекомендована в качестве терапевтически-эффективной по данным клиницистов, что позволяет минимизировать показания к оперативному лечению в амбулаторных условиях.

Известна лекарственная композиция для лечения анальных трещин [35], включающая основу в виде тизоль геля, лидокаин, в качестве ФС, снижающего спазмы гладкой мышечной мускулатуры – нифедипин или нитроглицерин.

Известен способ получения мази нифедипина на основе вазелина (СН 1813766 А). Готовят данную мазь в рецептурно-производственном отделе аптечного учреждения по следующей технологии: 0,2 г нифедипина смешивают в ступке с вазелином в количестве 99,8 г до получения однородной смеси. Таким образом изготовленная мазь суспензионной, концентрация нифедипина в которой составляет 0,2%.

Имеются разработки в отношении лекарственной композиции, рекомендованной для терапии анальных трещин и геморроя, содержащая в качестве основы вазелин, в качестве препарата, снижающего спазмы гладкой мышечной мускулатуры – нифедипин, в качестве анестетика – лидокаин. По мнению авторов наиболее терапевтически-активная концентрация нифедипина в данной композиции должна составлять 0,3% [170].

4.1.2. Обоснование выбора вспомогательных веществ при создании оптимальной основы

Важным показателем качества МЛФ является способность обеспечить наилучшую БД фармакологически-активного соединения. Ключевую роль в оптимизированном высвобождении, скорости и полноты резорбции ФС из МЛФ играет тип основы, состоящей из различных ВВ в определенных соотношениях [1, 2, 9, 11, 51, 111, 120].

В ходе эксперимента при разработке мазей нифедипина использовали следующие классы основ: гидрофильные, дифильные и липофильные. Гель нифедипина получали на водорастворимой основе.

4.1.2.1. Технология изготовления мазей нифедипина, оценка внешнего вида

Мази на гидрофильной основе

При изготовлении мазей-растворов на гидрофильной основе изучали несколько составов.

Состав №1 получали растворением субстанции нифедипина в расплавленной при $40\pm 2^\circ\text{C}$ смеси ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 (1,0:2,3 по массе) –

основа для изготовления ректальных мазей. Для этого точные навески ПЭГ-1500 и ПЭГ-400, 29,94 г и 69,86 г соответственно, помещали в предварительно нагретую ступку и расплавляли. В полученный сплав отвешивали 0,20 г нифедипина, растворяли и смешивали до гомогенизации. ТД ФС получали в момент смешивания нифедипина с компонентами основы.

Состав №2 получали введением раствора компонентов ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) в спирте этиловом 95% в аналогичную основу. Для этого точные навески ФС массой 0,20 г и ПВП массой 0,20 г растворяли в спирте этиловом 95% массой 8,00 г. Затем точные навески ПЭГ-1500 и ПЭГ-400, 27,34 г и 64,26 г соответственно, помещали в предварительно нагретую ступку и расплавляли. Полученный раствор ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) помещали в ступку с расплавом, смешивали до гомогенизации.

Полученные МЛФ представляют собой светло-желтые массы, без запаха. Текучесть практически отсутствует. Мази равномерно распределяются по кожному покрову, легко и быстро впитываются, не оставляя чувство дискомфорта и липкости. Легко смываются водой, не оставляют жирных пятен на поверхностях.

Мази на дифильной основе

Эмульсионную мазь состава №3 получали введением раствора компонентов ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) в спирте этиловом 95% в основу, состоящую из вазелина и ланолина. Для этого точные навески ФС массой 0,20 г и ПВП массой 0,20 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г. Точную навеску ланолина, равную 36,64 г, помещали в ступку, прибавляли к нему раствор ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе), который эмульгировали с ланолином до характерного звука крепитации. После образования однородной массы, в ступку отвешивали 54,96 г вазелина, тщательно перемешивали до получения мази-эмульсии.

Эмульсионную мазь состава №4 получали введением раствора компонентов ТД (нифедипин:ПЭГ-1500 1:3 по массе) в спирте этиловом 95% в основу, состоящую из вазелина и ланолина. Для этого точные навески ФС массой 0,20 г и ПВП массой 0,60 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г. Точную навеску ланолина, равную 36,44 г помещали в ступку, прибавляли к нему раствор ТД (нифедипин:ПЭГ-1500 1:3 по массе), который эмульгировали с ланолином до характерного звука крепитации. После образования однородной массы, в ступку отвешивали 54,76 г вазелина, тщательно перемешивали до получения мази-эмульсии.

Эмульсионную мазь, не содержащую ТД ФС – состава №5, получали растворением точной навески нифедипина 0,20 г в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г. В ступку отвешивали точную навеску ланолина – 36,72 г, к нему прибавляли полученный раствор ФС и эмульгировали до характерного звука крепитации. После образования однородной массы, в ступку отвешивали 55,08 г вазелина, тщательно перемешивали до получения мази-эмульсии.

Полученные мази представляют собой светло-коричневые массы со специфическим запахом ланолина. Легко наносятся на кожу, однако долго впитываются, оставляя чувство липкости, также трудно смываются водой.

Абсорбционную мазь состава №6 получали следующим образом. Точные навески ФС массой 0,20 г и ПЭГ-400 массой 0,60 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г с последующим удалением растворителя с помощью вакуумного насоса. Точные навески ланолина и вазелина, 39,68 г и 59,52 г соответственно, помещали в предварительно подогретую до 40°C ступку и расплавляли. Затем в полученный сплав помещали ТД (нифедипин:ПЭГ-400 1:3 по массе) и перемешивали компоненты до однородной массы.

Полученная мазь представляет собой светло-коричневую массу со специфическим запахом. Достаточно легко наносится на кожную

поверхность, однако долго впитывается, оставляя чувство дискомфорта. Плохо смывается водой.

Мази на гидрофобной основе

Мазь сравнения состава №7 получали следующим образом. Точную навеску ФС массой 0,20 г помещали в предварительно подогретую до 40°C ступку и растирали с 49,90 г (1/2 массы основы) расплавленного вазелина. Затем добавляли оставшуюся часть (49,90 г) основы и перемешивали до однородного состояния.

Мазь с ТД (ФС:ПВП) состава №8 получали следующим способом. Точные навески ФС массой 0,20 г и ПВП массой 0,20 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г с последующим удалением растворителя с помощью лабораторного вакуумного насоса KNF (KNF Neuberger, Германия). Полученную ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) помещали в предварительно подогретую до 40°C ступку и растирали с 49,80 г (1/2 массы основы) расплавленного вазелина. Затем прибавляли оставшуюся часть (49,80 г) основы и перемешивали до однородного состояния.

Полученные МЛФ представляют собой однородные массы светло-желтого цвета, без запаха, со слабой текучестью. Мази обладают хорошей намазываемостью, однако долго впитываются и практически не смывается водой.

Мази-линименты

Также, в ходе эксперимента получены мази-линименты нифедипина.

Мазь-линимент состава №9 получали без изготовления ТД ФС следующим методом. Точную навеску нифедипина 0,20 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г. В ступку отвешивали точную навеску ланолина – 50,90 г, к нему добавляли полученный раствор ФС и эмульгировали до характерного звука крепитации. После образования однородной массы, в ступку отвешивали 40,72 г масла оливкового, тщательно перемешивали до получения однородного линимента.

Мазь-линимент состава №10 включает ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе). Точные навески ФС массой 0,20 г и ПВП массой 0,20 г растворяли в спирте этиловом 95%, массой 8,00 г. В ступку отвешивали точную навеску ланолина – 45,80 г, к нему добавили полученный раствор ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) и эмульгировали до характерного звука крепитации. После образования однородной массы, в ступку отвешивали 45,80 г масла оливкового, тщательно перемешивали до получения однородного линимента.

По своим свойствам полученные линименты представляют собой жидкие массы желто-зеленого цвета со специфическим запахом. Довольно легко распределяются по коже и легко впитываются в кожный покров.

Таким образом, для дальнейшего изучения изготовлены гели, составы которых представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Составы разработанных гелей (на 100 г).

№ состава ФС и ВВ, г	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нифедипин	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
ПВП	-	0,200	0,200	-	-	-	-	0,200	-	0,200
ПЭГ-400	69,860	64,260	-	0,600	-	0,600	-	-	-	-
ПЭГ-1500	29,940	27,340	-	-	-	-	-	-	-	-
Спирт этиловый 95%	-	8,000	8,000	8,000	8,000	-	-	-	8,000	8,000
Ланолин	-	-	36,640	36,440	36,720	39,680	-	-	51,000	45,800
Вазелин	-	-	54,960	54,760	55,080	59,520	99,800	99,600	-	-
Масло оливковое	-	-	-	-	-	-	-	-	40,800	45,800

4.1.2.2. Анализ высвобождения нифедипина из разработанных мазей

Для изучения скорости и полноты высвобождения нифедипина из разработанных МЛФ использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (по Крувчинскому). Ввиду отсутствия МЛФ нифедипина на фармацевтическом рынке, в качестве мази-сравнения использовали мазь нифедипина на гидрофобной основе состава №7.

Относительно мази сравнения введение ТД нифедипина в гидрофобную основу (состав №8) увеличивает высвобождение ФС в 1,60 раза. В сравнении с гидрофобной основой, содержащей ФС, введение спиртового раствора компонентов ТД (нифедипин и ПВП) в гидрофильную основу (состав №2) повышает высвобождение ФС в 7,53 раза. Также наблюдается увеличение высвобождения при введении нифедипина в расплавленную гидрофильную основу из комбинации ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (состав №1) – высвобождение ФС повышается в 5,14 раза. Что же касается гидрофильных основ, введение раствора компонентов ТД (нифедипин и ПВП) в спирте этиловом 95% в мазь на эмульсионной основе (состав №3) увеличивает высвобождение нифедипина в 2,70 раза; введение раствора компонентов ТД (нифедипин и ПЭГ-1500) в спирте этиловом в мазь эмульсионного типа (состав № 4) повышает высвобождение ФС в 2,50 раза. Введение субстанции нифедипина в растворе спирта этилового в мазь на гидрофильной основе (состав №5) увеличивает высвобождение нифедипина в 1,90 раза. Использование абсорбционной основы, включающей ТД нифедипина (состав №6) повышает высвобождение нифедипина в 2,13 раза. Относительно исследования высвобождения нифедипина из мазей-линиментов, получены следующие данные: введение спиртового раствора нифедипина в основу линимента (состав №9) повышает высвобождение ФС в 1,57 раза; введение спиртового раствора ТД нифедипина в основу линимента

повышает высвобождение ФС в 2,00 раза в сравнении с мазью сравнения (рис. 20).

Таким образом, по результатам анализа выявлено, что мази, изготовленные на дифильной и гидрофильной основах с применением метода ТД (составы №1, 2, 3) имеют наибольшую степень высвобождения по сравнению с мазью сравнения.

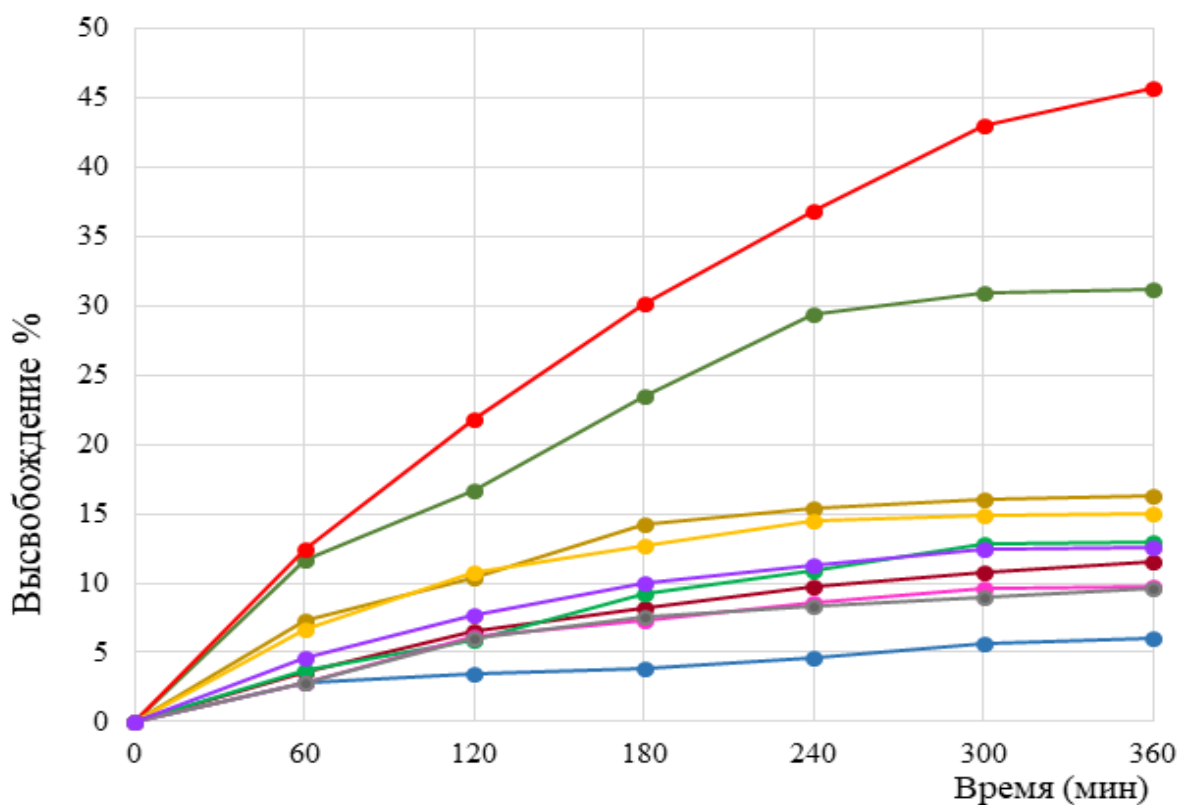


Рис. 20. Высвобождение нифедипина из разработанных мазей

- Мазь-раствор на гидрофильной основе (состав №2)
- Мазь-сплав на гидрофильной основе (состав №1)
- Мазь на дифильной основе (состав №3)
- Мазь на дифильной основе (состав №4)
- Мазь на дифильной основе (состав №5)
- Мазь на дифильной основе (состав №6)
- Мазь на гидрофобной основе – мазь сравнения (состав №7)
- Мазь на гидрофобной основе (состав №8)
- Мазь-линимент (состав №9)
- Мазь-линимент (состав №10)

Выбраны наилучшие образцы, показатели высвобождения которых являются самыми высокими по результатам проведенного анализа (рис. 21, табл. 4).

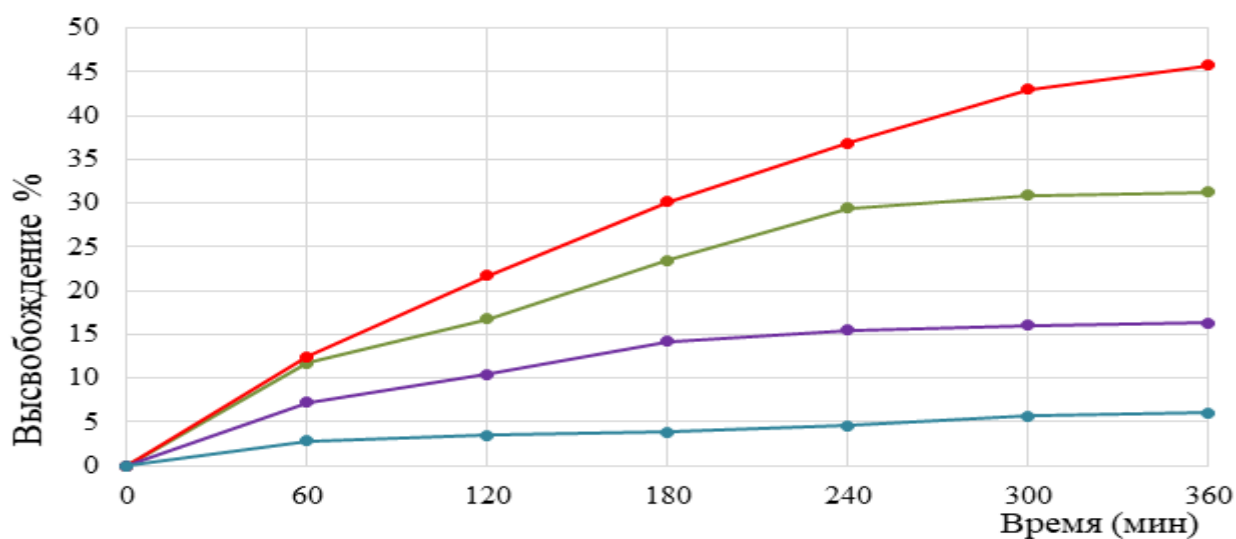


Рис. 21. Высвобождение нифедипина из наиболее оптимальных составов мазей нифедипина

- Мазь-раствор на гидрофильной основе (состав №2)
- Мазь-сплав на гидрофильной основе (состав №1)
- Мазь на дифильной основе (состав №3)
- Мазь на гидрофобной основе

Таблица 4 – Составы разработанных мазей (на 100 г) с наилучшим высвобождением

Ингредиент		Состав №1	Состав №2	Состав №3
Нифедипин		0,200	0,200	0,200
Спирт этиловый 95%		-	8,000	8,000
ПВП-10000		-	0,200	0,200
Гидрофильная основа	ПЭГ-1500	29,940	27,340	-
	ПЭГ-400	69,860	64,260	-
Дифильная (эмульсионная) основа	Ланолин	-	-	36,640
	Вазелин	-	-	54,960

В результате проведенных исследований установлено, что применение метода ТД в разработке и изготовлении мазей нифедипина повышает высвобождение данного ФС из МЛФ.

4.1.2.3. Технология получения гелей нифедипина, оценка внешнего вида

При изготовлении образцов гелей нифедипина в различных соотношениях компонентов основы, предварительно в течение 1 часа в воде очищенной замачивали гелеобразователь – редкосшитый полимер акриловой кислоты – карбопол 2020 (Carbopol® 2020 NF Polymer, Индия) до набухания. Затем к набухшему структурообразователю прибавляли нейтрализующий агент – водный раствор ТЭА («BASF», Германия) для образования структуры геля. Именно нейтрализация систем аминами, такими как ТЭА, предоставляет возможность получать гель с практически постоянными реологическими параметрами в широком диапазоне значений pH. В отдельной ступке точную навеску нифедипина растворяли в ПЭГ-400, при этом получали ТД (нифедипин:ПЭГ-400) при $40 \pm 2^\circ\text{C}$. В прозрачный гель вводили ТД – раствор нифедипина в ПЭГ-400, перемешивали до образования гомогенного геля нифедипина.

Таким образом, для дальнейшего изучения изготовлены гели, составы которых представлены в табл. 5.

Таблица 5 – Составы разработанных гелей (на 100 г)

Ингредиент		Состав №I	Состав №II	Состав №III	Состав №IV	Состав №V
Нифедипин		0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
ПЭГ-400		64,700	60,900	52,600	43,900	35,100
Раствор ТЭА	Вода очищенная	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
	ТЭА	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Основа геля	Вода очищенная	26,200	30,000	38,300	47,000	55,800
	Карбопол	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Полученные гели представляют собой вязкие, гомогенные системы светло-желтого цвета, без запаха, обладающие структурно-пластическими свойствами. Легко наносятся на кожу, быстро впитываются, не оставляя следов. Легко смываются водой, не оставляют пятен на поверхностях.

4.1.2.4. Изучение растворимости и скорости растворения нифедипина из образцов гелей

Для изучения кинетики высвобождения нифедипина из разработанных гелей также как и в случае мазей использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. В качестве мази-сравнения использовали мазь нифедипина на гидрофобной основе.

Образцы гелей, изготовленные на гидрофильной основе с применением метода ТД также имеют наибольшую степень высвобождения относительно мази сравнения. Наилучшими в этом отношении являются гели составов №I и №II, из которых высвобождение нифедипина в сравнении с мазью на гидрофобной основе увеличилось в 3,54 и 3,72 раза соответственно. Из гелей составов №III, IV и V высвобождение нифедипина увеличилось в 2,80; 1,70 и 2,00 раза, соответственно (рис. 22).

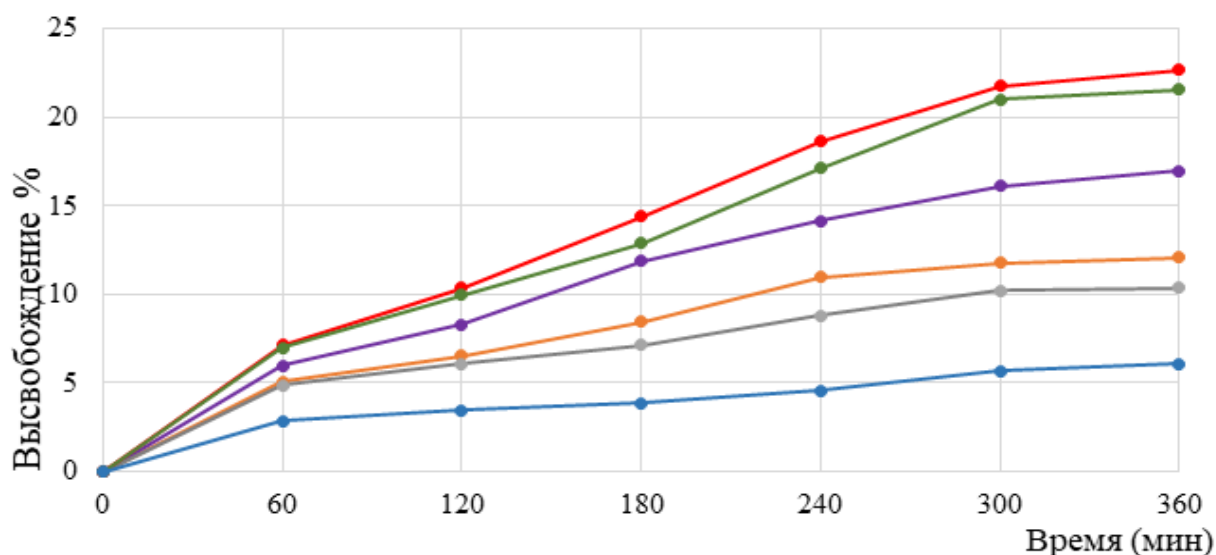


Рис. 22. Высвобождение нифедипина из разработанных образцов гелей

— Состав №II — Состав №I — Состав №III
— Состав №V — Состав №IV — Мазь на гидрофобной основе

4.1.2.5. Изучение структурно-механических свойств и агрегативной устойчивости гелей нифедипина

4.1.2.5.1. Изучение реологических характеристик образцов гелей нифедипина

В ходе исследования изучались реологические характеристики полученных образцов гелей. По результатам эксперимента получены реограммы зависимости напряжения сдвига от градиента скорости сдвига для образцов гелей нифедипина, так называемые «петли гистерезиса», которые представлены в виде линий разрушения и восстановления (рис. 23). Разрушение структуры геля, описанное восходящей кривой происходит из-за механического воздействия на систему, вследствие чего снижается вязкость. Кривая восстановления характеризует равновесное состояние, в котором находится система после разрушения.

По площади петли можно судить о механической устойчивости структурированных систем. Наибольшие площади петель гистерезиса наблюдаются у образцов №IV и №V, содержащих максимальное количество воды очищенной и минимальное количество полимера. Узкая петля гистерезиса для составов №I, II, III свидетельствует об их низкой текучести, что в дальнейшем позволит избежать потерь в процессе аппликации. Также, наличие восходящих и нисходящих кривых указывает на то, что изучаемые гели обладают тиксотропными свойствами.

Наличие тиксотропных свойств у исследуемых мазей характеризует удовлетворительную намазываемость в процессе аппликации и способность к вытеснению из туб.

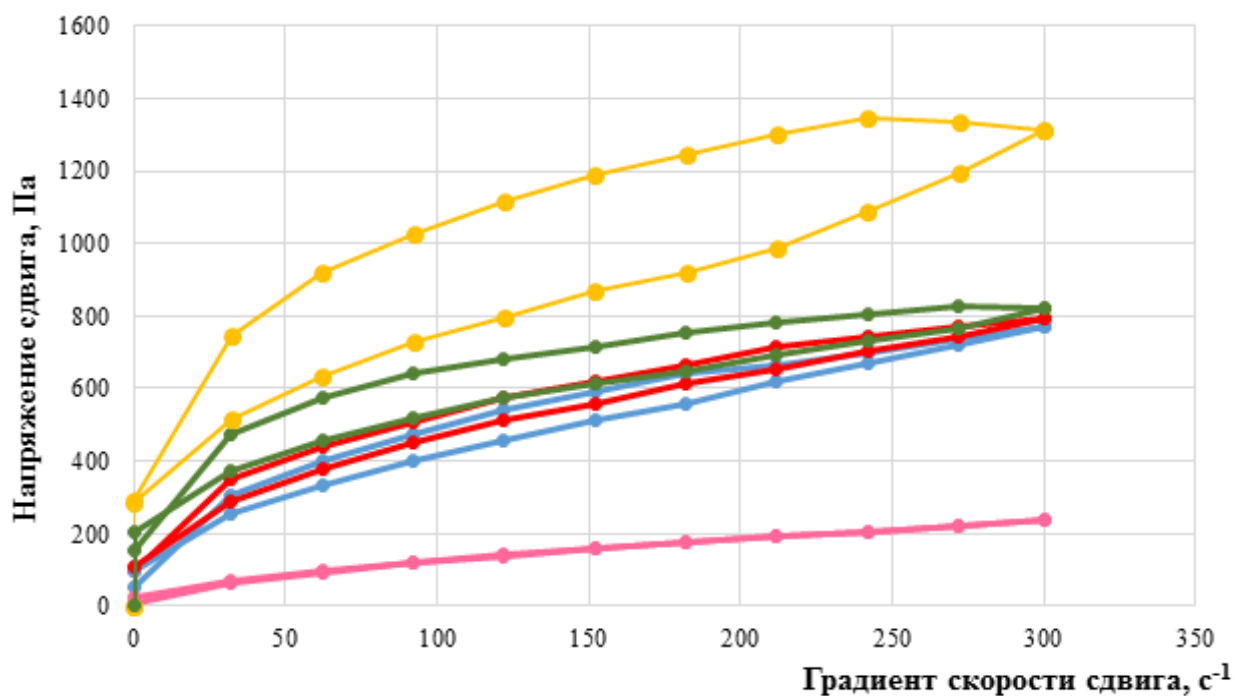


Рис. 23. Зависимость касательного напряжения сдвига от скорости сдвига для разработанных образцов гелей

- Состав №IV, разрушение; восстановление
- Состав №V, разрушение; восстановление
- Состав №II, разрушение; восстановление
- Состав №I, разрушение; восстановление
- Состав №III, разрушение; восстановление

Известно, что вязкость многокомпонентных систем во многом определяется соотношением молекулярных масс веществ, входящих в состав, а именно с увеличением молекулярной массы, скорость сдвига, при которой происходит «разжижение» структуры, смещается в сторону высоких значений.

При изучении вязкости исследуемых образцов получена реограмма зависимости вязкости от градиента скорости сдвига, представленная на рис. 24 в виде кривых, отражающих полное разрушение системы с ростом скорости сдвига (система становится более текучей) и полное восстановление динамической вязкости после снятия напряжения. На реограмме видно, что с увеличением скорости сдвига, уменьшалась вязкость

образцов гелей, изучаемые системы становились более текучими. Затем, при уменьшении скорости сдвига, вязкость для всех образцов возрастала. Таким образом, кривые имеют нелинейный характер, что определяет образцы гелей как вязко-пластичные дисперсные системы с псевдопластическим типом течения, выраженным пределом текучести. Данные гели можно отнести к неньютоновским жидкостям, обладающим тиксотропными свойствами, что обеспечивает равномерное распределение геля на поверхность кожи и слизистых оболочек.

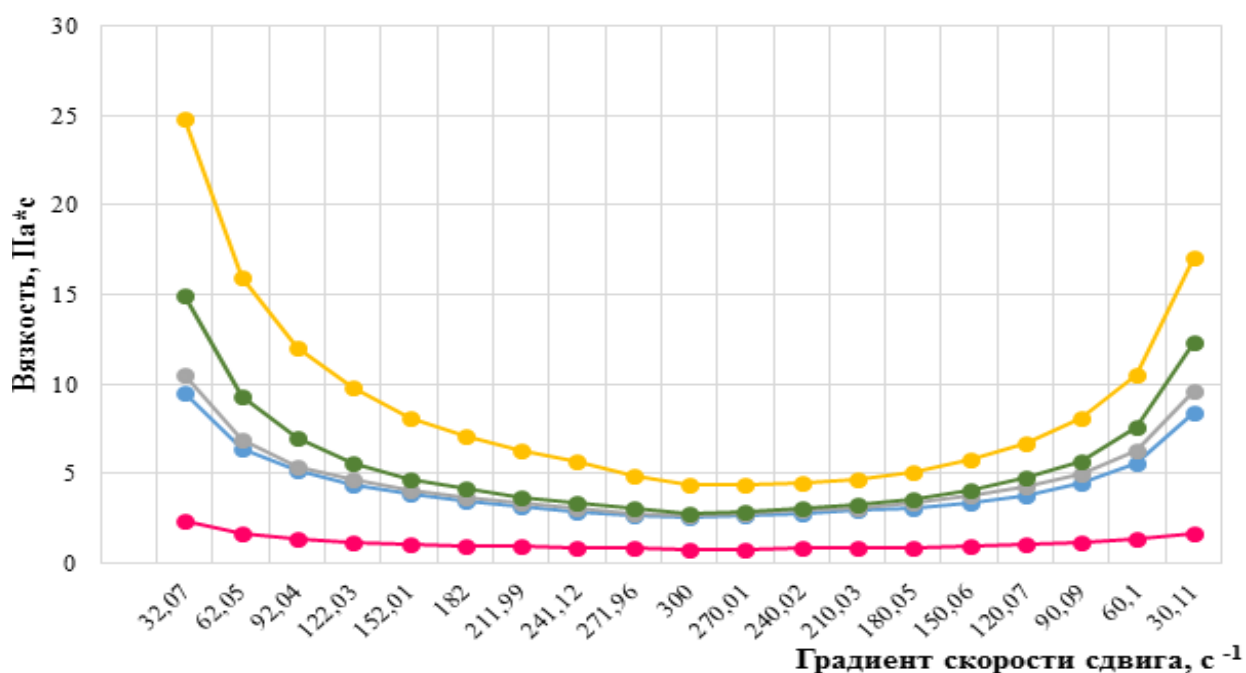


Рис. 24. Кривые вязкости разработанных образцов гелей

— Состав №7 — Состав №8 — Состав №5 — Состав №4 — Состав №6

4.1.2.5.2. Определение агрегативной устойчивости

Определение агрегативной устойчивости полученных образцов проводилось согласно методике, описанной в главе 2.2.2.1.2. Полученные результаты эксперимента представлены в табл. 6 и на рис. 25.

Таблица 6 – Коэффициенты кинетической устойчивости образцов геля нифедипина

Номер образца	Длительность хранения (сут)			
	1	7	30	180
	Кк	Кк	Кк	Кк
I	0	0	0	0,1
II	0	0	0,2	0,2
III	0	0	0,2	0,3
IV	0	0,1	0,2	0,4
V	0	0,1	0,3	0,3

Кк – коэффициент кинетической устойчивости

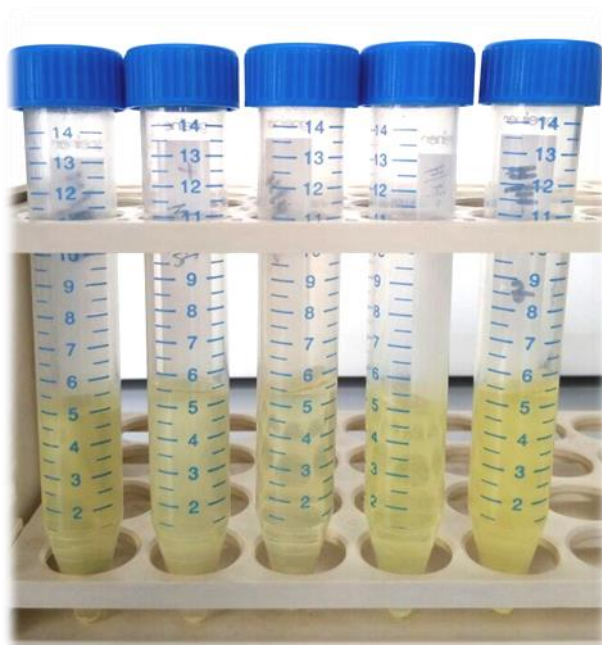


Рис. 25. Пробирки Greiner Bio-one с образцами гелей

При изучении композиций исследовалась способность к выделению жидкой фазы (воды и других компонентов). По результатам эксперимента доказано, что изучаемые образцы гелей обладают стабильностью в процессе хранения, а также устойчивостью к расслоению и синерезису.

На основании результатов анализа высвобождения ФС из образцов гелей исследования реологических свойств и агрегативной устойчивости, выбраны наилучшие образцы для дальнейшего исследования, составы которых представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Составы разработанных гелей (на 100 г) с наилучшим высвобождением и структурно-механическими характеристиками

Ингредиент		Состав №I	Состав №II
Нифедипин		0,200	0,200
ПЭГ-400		64,700	60,900
Раствор	Вода очищенная	8,000	8,000
ТЭА	ТЭА	0,400	0,400
Основа геля	Вода очищенная	26,200	30,000
	Карбопол	0,500	0,500

4.2. Изучение показателей качества разработанных мазей и гелей

В соответствии с требованиями НД, оценка качества МЛФ нифедипина проводилась по следующим показателям: описание, подлинность, размер частиц, количественное определение содержания ФС, значение рН водного извлечения, стабильность в процессе хранения.

4.2.1. Оценка внешнего вида и органолептических свойств мягких лекарственных форм нифедипина

Анализ проводили согласно методике, описанной в главе 2.2.2.3.

Мази составов №1 и №2 (на гидрофильной основе) представляют собой однородные, светло-желтые вязкие массы, без запаха. Мазь состава №3 (на гидрофильной основе) представляет собой желто-коричневую, липкую, вязкую массу, без запаха (рис. 26).



Рис. 26. Внешний вид мазей разработанных составов

При микроскопическом рассмотрении мазей на гидрофильной основе, представляющих собой смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 следует отметить отсутствие типичных для нифедипина кристаллов. Данные смеси представляют собой однородную, плотную массу без выраженной внутренней структуры (рис. 27-28).

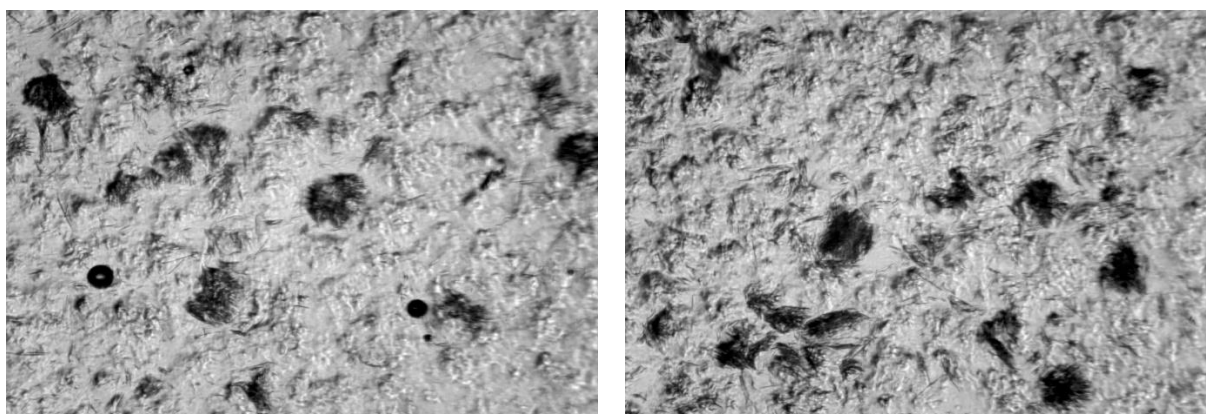


Рис. 27. Микропрепарат мази на гидрофильной основе состава №1

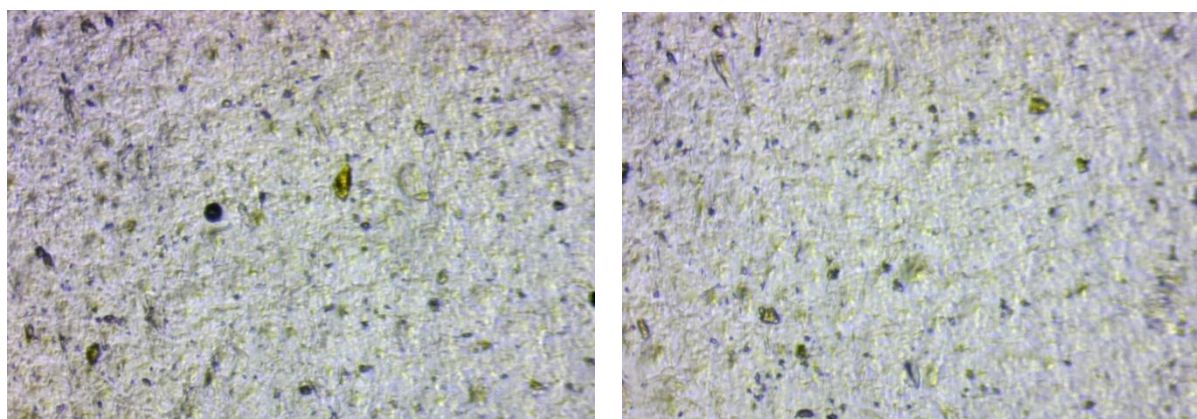


Рис. 28. Микропрепарат мази на гидрофильной основе состава №2

При микроскопическом исследовании мази на дифильной основе, также необходимо отметить отсутствие кристаллических форм нифедипина (рис. 29). Мазь представляет собой эмульсию первого рода «вода в масле», что можно подтвердить получением красного окрашивания дисперсионной фазы реактивом «Суданом III».

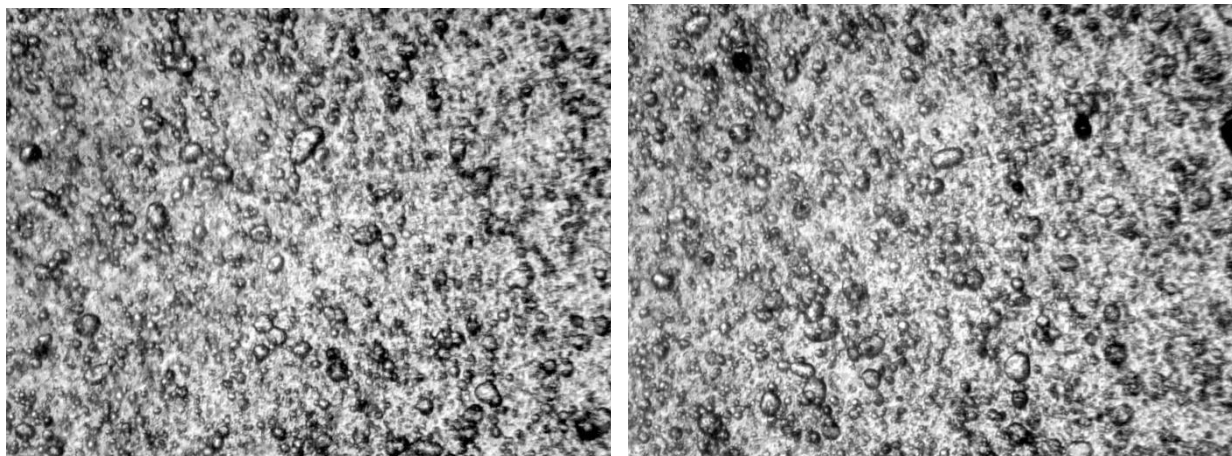


Рис. 29. Микропрепарат мази на дифильной основе состава №3

Гидрофильные гели по своему внешнему виду представляют собой гомогенные, прозрачные, желтые массы без видимых включений, без запаха (рис. 30).

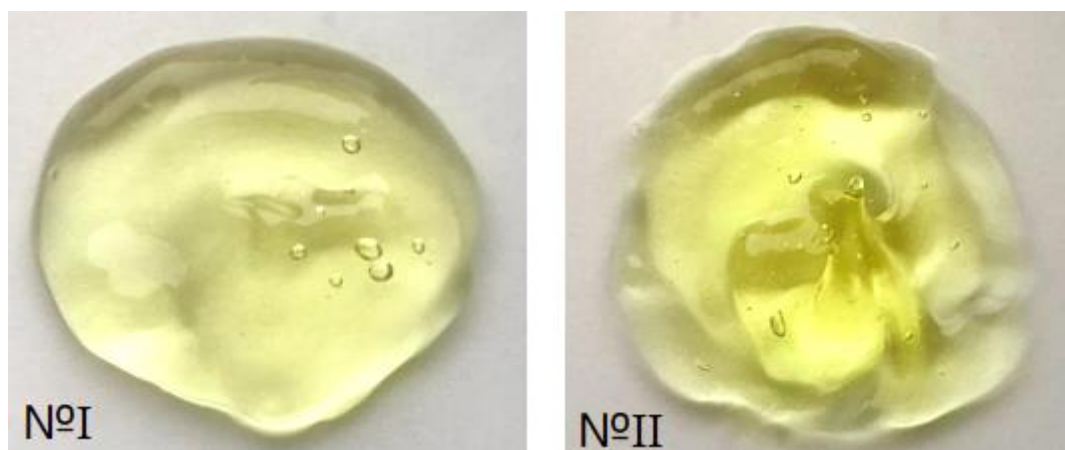


Рис. 30. Внешний вид гелей разработанных составов

Микроскопическое исследование составов гелей позволяет подтвердить абсолютную гомогенность и однородность системы. По внешнему виду микропрепараты гелей являются прозрачными, без

выраженной внутренней структуры (рис. 31-32). Абсолютно отсутствуют видимые частицы нифедипина, что позволяет еще раз подтвердить наличие ФС в системе в высокодиспергированном состоянии.

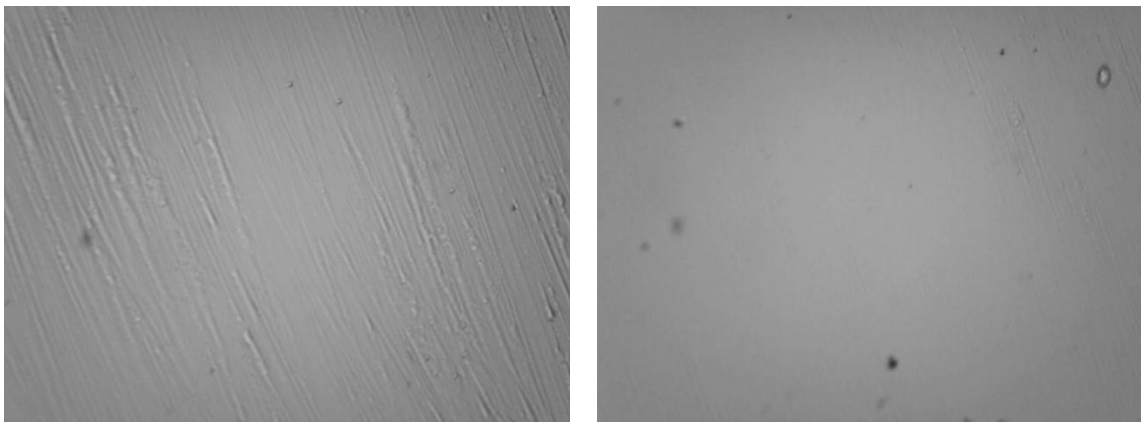


Рис. 31. Микропрепарат геля на гидрофильной основе состава №I

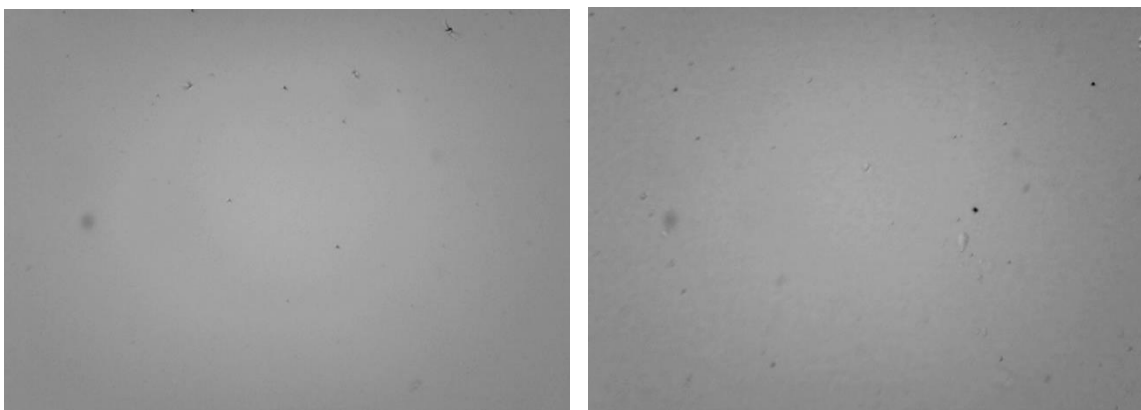


Рис. 32. Микропрепарат геля на гидрофильной основе состава №II

4.2.2. Определение подлинности нифедипина в мазях и гелях

Определение подлинности нифедипина в разработанных мазях и гелях проводилось согласно методике, описанной в главе 2.2.2.4.

УФ-спектры водных вытяжек мазей и гелей в диапазоне от 190 до 500 нм соответствуют по характеристическим пикам стандарту нифедипина – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм.

При смешивании водных вытяжек мазей и гелей с 0,1 молярным раствором гидроксида натрия наблюдается оранжево-красное окрашивание раствора (рис. 33).

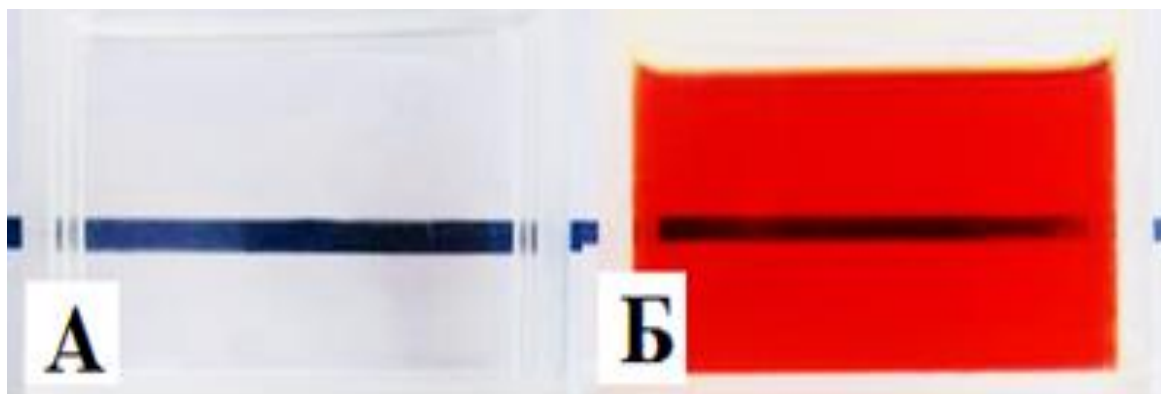


Рис. 33. Качественное определение нифедипина в разработанных МЛФ

А – Исходная профильтрованная вытяжка из разработанных составов;

Б – реакция с 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида.

4.2.3. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах нифедипина

Исследование проводилось согласно методике, описанной в главе 2.2.2.5. В поле зрения отсутствуют видимые, различаемые частицы при увеличении окуляра 15× и объектива 8× биологического микроскопа.

4.2.4. Количественное определение нифедипина в разработанных мягких лекарственных формах

Количественное определение нифедипина в образцах мазей и гелей проводилось в соответствии с методикой, описанной в главе 2.2.2.6. Содержание нифедипина в мазях и гелях не превышало значений допустимого диапазона $100,000 \pm 3,000$ %.

4.2.5. Определение pH водного извлечения мазей и гелей нифедипина

Исследование проводилось согласно методике, описанной в главе 2.2.2.7. Результаты анализа отражены в табл. 8.

Таблица 8 – Результаты определения рН водного извлечения образцов мазей и гелей.

Образец	Значение рН
Мазь на гидрофильной основе состава №1	5,20
Мазь на гидрофильной основе состава №2	5,30
Мазь на гидрофильной основе состава №3	5,80
Гидрофильный гель состава №I	5,50
Гидрофильный гель состава №II	5,50

Исходя из полученных результатов видно, что полученные мази и гели имеют относительно близкие значения рН водного извлечения, лежащие в диапазоне от 5,20 до 5,80.

4.2.6. Герметичность упаковки

Упаковывают мази и гели по 50 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена. По 1 тубе вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Проверку герметичности упаковки осуществляли в соответствии с методикой, описанной в главе 2.2.2.8.

По результатам анализа после инкубации 50 туб, наполненных МЛФ нифедипина (по 10 туб на каждый из пяти отобранных образцов) в термостате в течение 8 ч при температуре $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$, подтеков из туб и пятен

на фильтровальной бумаге не наблюдалось, в связи с чем результат анализа считается удовлетворительным.

4.2.7. Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных форм нифедипина

Показатели стабильности МЛФ нифедипина изучали в соответствии с методикой, описанной в главе 2.2.2.9.

По результатам исследования установлены сроки годности мазей нифедипина, а именно: для мази на гидрофильной основе (состав №1) – 12 мес.; для мази на гидрофильной основе (состав №2) – 10 сут., для мази на гидрофильной основе – 10 сут.

По истечению данных сроков хранения визуально наблюдалось расслоение мазей, выделение жидкой фазы, изменение цвета. Также нестабильно изменялись степень высвобождения ФС из основы и показатель рН (табл. 9, 10, 11). Допустимое отклонение относительно количественного содержания ФС в мазях и гелях $\pm 3\%$.

Таблица 9 – Показатели качества мази состава №1 в процессе хранения

Хранение (год)	Описание	Содержание ФС на 50,0 г		Значение рН
		%	г	
0	Гомогенная, однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,20
0,5	Соответствует	98,550	0,1971	5,18
1,0	Соответствует	97,650	0,1953	5,16
1,5	Не соответствует	93,150	0,1863	4,38
2,0	Не соответствует	94,200	0,1884	4,29
при хранении методом «ускоренного хранения»				
0	Гомогенная, однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,19
0,5	Соответствует	98,200	0,1964	5,13
1,0	Соответствует	98,100	0,1962	5,03
1,5	Не соответствует	96,100	0,1922	4,45
2,0	Не соответствует	94,400	0,1888	4,47

Таблица 10 – Показатели качества мази состава №2 в процессе хранения.

Хранение (сут.)	Описание	Содержание ФС на 50,0 г		Значение рН
		%	г	
0	Гомогенная, однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,30
5	Соответствует	98,450	0,1969	5,27
10	Соответствует	96,850	0,1937	5,24
15	Не соответствует	90,200	0,1804	5,10
20	Не соответствует	85,300	0,1706	5,08
при хранении методом «ускоренного хранения»				
0	Гомогенная, однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,30
5	Соответствует	98,350	0,1967	5,28
10	Соответствует	97,350	0,1947	5,21
15	Не соответствует	91,250	0,1825	5,15
20	Не соответствует	85,900	0,1718	5,11

Таблица 11 – Показатели качества мази состава №3 в процессе хранения.

Хранение (сут.)	Описание	Содержание ФС на 50,0 г		Значение рН
		%	г	
0	Гомогенная, однородная мазь желто-коричневого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,80
5	Соответствует	98,200	0,1964	5,76
10	Соответствует	97,250	0,1945	5,75
15	Не соответствует	89,900	0,1798	5,59
20	Не соответствует	87,800	0,1756	5,58
при хранении методом «ускоренного хранения»				
0	Гомогенная, однородная мазь желто-коричневого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,80
5	Соответствует	98,050	0,1961	5,74
10	Соответствует	97,500	0,1950	5,70
15	Не соответствует	89,600	0,1792	5,63
20	Не соответствует	88,350	0,1767	5,63

Анализируя полученные экспериментальные данные, мазь на гидрофильной основе состава №1 можно рекомендовать для промышленного производства. Относительно мазей на гидрофильной основе состава №2 и на гидрофильной основе состава №3, сроки годности которых составляет 10 суток, их можно рекомендовать к экстенпоральному изготовлению в условиях аптечного производства (Приказ Минздрава РФ от 16.07.97 n 214 "о контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках").

Большинство МЛФ изготавливается в промышленных условиях, однако известно, что немалое количество МЛФ также изготавливается и в рецептурно-производственном отделе (РПО) по рецептам и требованиям накладных документов [17].

Изготовление ЛП в РПО не утратило актуальность. В первую очередь это связано с возможностью подбирать индивидуальный состав ФС, что позволяет учитывать особенности организма (пол, возраст, наличие аллергии, стадию патологического процесса, симптоматику заболевания), также контролировать дозировку ФС в ЛП и подбирать индивидуальную ЛФ, удобную для приема. Особый аргумент в пользу экстенпоральных ЛП – отсутствие большого количества ВВ (наполнителей, консервантов, стабилизаторов), что приводит к снижению риска развития нежелательных реакций на живой организм.

Именно в РПО существуют необходимые условия для качественного изготовления, контроля и отпуска МЛФ, имеющих срок годности 10 суток.

В настоящее время в РПО производятся различные ЛФ: растворы для внутреннего, инъекционного и наружного применения, суспензии, порошки, мази, суппозитории. МЛФ занимают значительный объем рецептуры, 32% которой приходится на мази и 2% на суппозитории (рис. 34) [17].

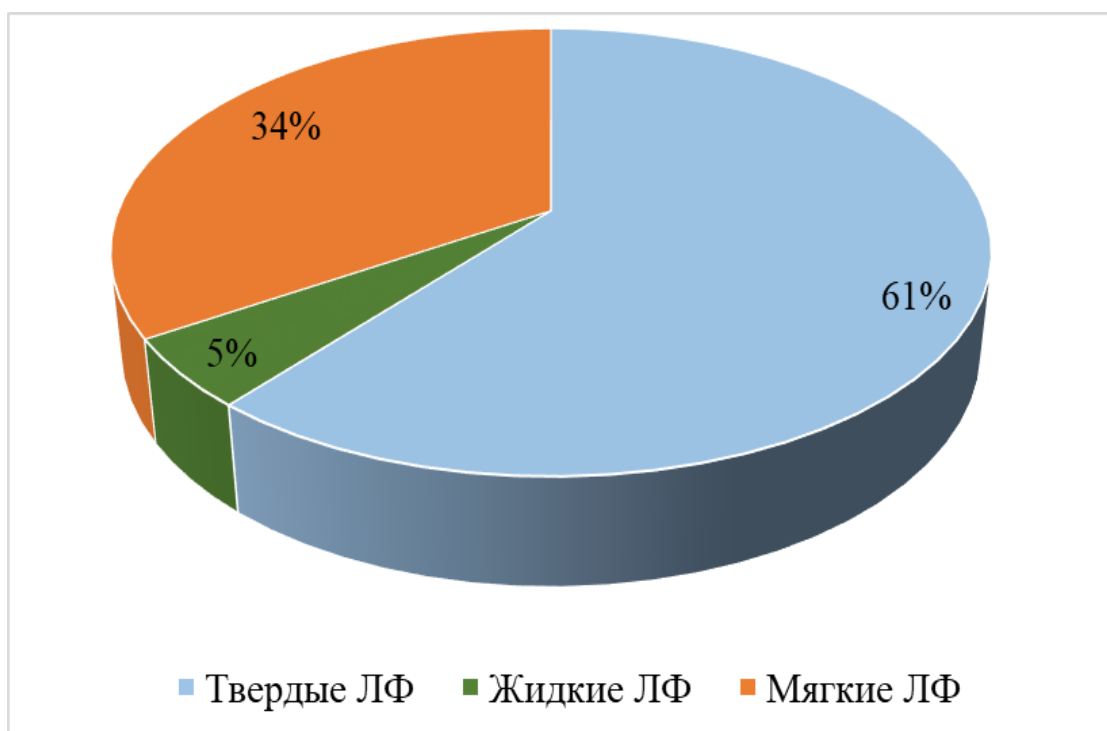


Рис. 34. Структура экстенпорального изготовления ЛП (%) в соответствии с классификацией по агрегатному состоянию.

Наиболее стабильными при хранении МЛФ нифедипина являются гели составов №I и №II. С точки зрения визуальной оценки гели в течение испытываемого срока сохраняли реологические свойства, структурно-механическую стабильность. Оставались прозрачными, цвет не изменялся. В процессе хранения не наблюдались явления агрегации, седиментации и синерезиса систем (табл. 12-13).

Таблица 12 – Показатели качества геля состава №I в процессе хранения.

Хранение (год)	Описание	Содержание ФС на 50,0 г		Значение рН
		%	г	
1	2	3	4	5
0	Гомогенный, прозрачный гель желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,50
0,5	Соответствует	99,60	0,1992	5,49
1,0	Соответствует	99,450	0,1989	5,51
1,5	Соответствует	99,150	0,1983	5,48
2,0	Соответствует	98,950	0,1979	5,45

1	2	3	4	5
при хранении методом «ускоренного хранения»				
0	Гомогенный, прозрачный гель желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,50
0,5	Соответствует	99,550	0,1991	5,48
1,0	Соответствует	99,200	0,1984	5,44
1,5	Соответствует	99,250	0,1985	5,45
2,0	Соответствует	98,800	0,1976	5,43

Таблица 13 – Показатели качества геля состава №II в процессе хранения.

Хранение (год)	Описание	Содержание ФС на 50,0 г		Значение рН
		%	г	
0	Гомогенный, прозрачный гель желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,50
0,5	Соответствует	99,800	0,1996	5,51
1,0	Соответствует	99,700	0,1994	5,57
1,5	Соответствует	99,850	0,1997	5,62
2,0	Соответствует	99,300	0,1986	5,40
при хранении методом «ускоренного хранения»				
0	Гомогенный, прозрачный гель желтого цвета, без запаха	100,000	0,2000	5,50
0,5	Соответствует	99,750	0,1995	5,50
1,0	Соответствует	99,200	0,1984	5,54
1,5	Соответствует	99,300	0,1986	5,52
2,0	Соответствует	98,950	0,1979	5,41

Таким образом, опытным путем доказано, что предложенные составы гелей хранятся в течение 24 мес. без изменения всех показателей качества, оставаясь при этом стабильными и в отношении структурно-механических свойств.

По результатам эксперимента предложены наиболее стабильные в отношении степени высвобождения и сроков годности МЛФ нифедипина, а именно мазь на гидрофильной основе состава №1 и гидрофильный гель состава №II, основные технологические характеристики которых удовлетворяют требованиям спецификации (табл. 14).

Таблица 14 – Показатели качества разработанных мазей и гелей.

Показатель	Метод	Норма	
		Мазь состава №1	Гель состава №II
Описание, органолептические свойства	Визуальный	Гомогенная однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	Гомогенный прозрачный гель желтого цвета, без запаха
		УФ-спектр водной вытяжки мази в области от 190 до 500 нм должен иметь – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм. Оранжево-красное окрашивания при взаимодействии с 0,1 М раствором натрия гидроксида.	УФ-спектр водной вытяжки геля в области от 190 до 500 нм должен иметь – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм. Оранжево-красное окрашивания при взаимодействии с 0,1 М раствором натрия гидроксида.
Подлинность нифедипина	А) УФ-спектрофотометрия Б) Качественные реакции	УФ-спектр водной вытяжки мази в области от 190 до 500 нм должен иметь – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм. Оранжево-красное окрашивания при взаимодействии с 0,1 М раствором натрия гидроксида.	УФ-спектр водной вытяжки геля в области от 190 до 500 нм должен иметь – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм. Оранжево-красное окрашивания при взаимодействии с 0,1 М раствором натрия гидроксида.
pH водного извлечения	ГФ XIII Потенциометрический	5,0 до 6,0 (1,0% водный раствор)	5,0 до 6,0 (1,0% водный раствор)
Количественное определение нифедипина %	УФ-спектрофотометрия	Не менее 97,0% и не более 103%	Не менее 97,0% и не более 103%
Вязкость	ГФ XIII	-	От 2,50 до 10,10 Па·с
Масса (объем) содержимого упаковки	ГФ XIII	Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы	Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы
Упаковка		По 50 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена. По 1 тубе вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	По 50 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена. По 1 тубе вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.
Маркировка		В соответствии с НД	В соответствии с НД
Хранение		В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C
Срок годности		12 месяцев	24 месяца

4.3. Технологические схемы производства мази и геля, содержащих ТД нифедипина.

По результатам проведенных исследований предложены технологические схемы получения мази и геля (рис. 35, 36). Особенность разработанной технологии получения МЛФ с ТД заключается в том, что отсутствует отдельный технологический этап получения ТД, требующий стандартизации и оценки качества промежуточного продукта. В предложенной технологической схеме ТД получается непосредственно в момент введения компонентов ТД в основу.

Технологическая схема получения гелей состоит из следующих стадий:

ВР 1. Санитарная подготовка производства. Подготавливают воздух, дезинфицирующие растворы для санитарной обработки помещения, оборудование, персонал, техническую одежду, воду очищенную.

ВР 2. Подготовка сырья. На этапе подготовки исходных материалов отвешивают действующие и вспомогательные вещества.

ТП 3. Включает:

ТП 3.1. Приготовление раствора нейтрализующего агента. Отвешенное количество ТЭА помещают в тару, заливают отмеренным количеством воды очищенной, тщательно перемешивают с помощью высокоскоростной мешалки (Ultra-turrah, 8000 об/мин) при комнатной температуре.

ТП 3.2. Приготовление раствора ТД. Взвешенное количество нифедипина помещают в тару, заливают отмеренное количество ПЭГ-400, перемешивают с помощью высокоскоростной мешалки (Ultra-turrah, 8000 об/мин) при комнатной температуре.

ТП 4. Приготовление основы геля. Отвешенное количество производного акриловой кислоты заливают отмеренным количеством воды очищенной, перемешивают в течение 40-50 мин с помощью высокоскоростной мешалки (Ultra-turrah, 8000 об/мин) при комнатной температуре. Затем полученный водный раствор нейтрализующего агента тщательно смешивают с набухшим

гелеобразователем для загущения системы до получения однородной гелеобразной массы.

ТП 5. Приготовление геля. Раствор ТД нифедипина добавляют к полученной основе геля, затем с помощью мешалки (Ultra-turrah, 8000 об/мин) перемешивают до момента получения однородного геля.

УМО 6. Упаковка, маркировка и фасовка. Полученный гель нифедипина по 50 г фасуют в алюминиевые тубы (ТУ-64-7-678-90) с внутренним лакированным покрытием на основе клея БФ-2 (ГОСТ 12-172-74). Гель нифедипина, по внешнему виду, представляет собой однородную, прозрачную массу светло-желтого цвета без посторонних механических включений.

Технологическая схема получения мази состоит из следующих стадий:

ВР 1. Санитарная подготовка производства. Подготавливают воздух, дезинфицирующие растворы для санитарной обработки помещения, оборудование, персонал, техническую одежду, воду очищенную.

ВР 2. Подготовка сырья. На этапе подготовки исходных материалов отвешивают действующие и вспомогательные вещества.

ТП 3. Включает:

ТП 3.1. Приготовление раствора ТД. Взвешенное количество нифедипина помещают в тару, заливают отмеренное количество ПЭГ-400, перемешивают с помощью высокоскоростной мешалки (Ultra-turrah, 8000 об/мин) при комнатной температуре.

ТП 3.2. Приготовление основы мази. Отвешенное количество ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 помещают в термоустойчивую тару и расплавляют на водяной бане при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ до образования гомогенной вязкой прозрачной жидкости.

ТП 4. Приготовление мази. Раствор ТД нифедипина добавляют к полученной основе мази, затем перемешивают до образования однородной прозрачной массы светло-желтого цвета. Затем тару с содержимым помещают в

прохладное место, для ускорения застывания массы, после чего ее вновь перемешивают до получения гомогенной мази.

УМО 5. Упаковка, маркировка и фасовка. Полученную мазь нифедипина по 50 г фасуют в алюминиевые тубы (ТУ-64-7-678-90) с внутренним лакированным покрытием на основе клея БФ-2 (ГОСТ 12-172-74). Мазь нифедипина, по внешнему виду, представляет собой однородную, прозрачную массу светло-желтого цвета без посторонних механических включений.

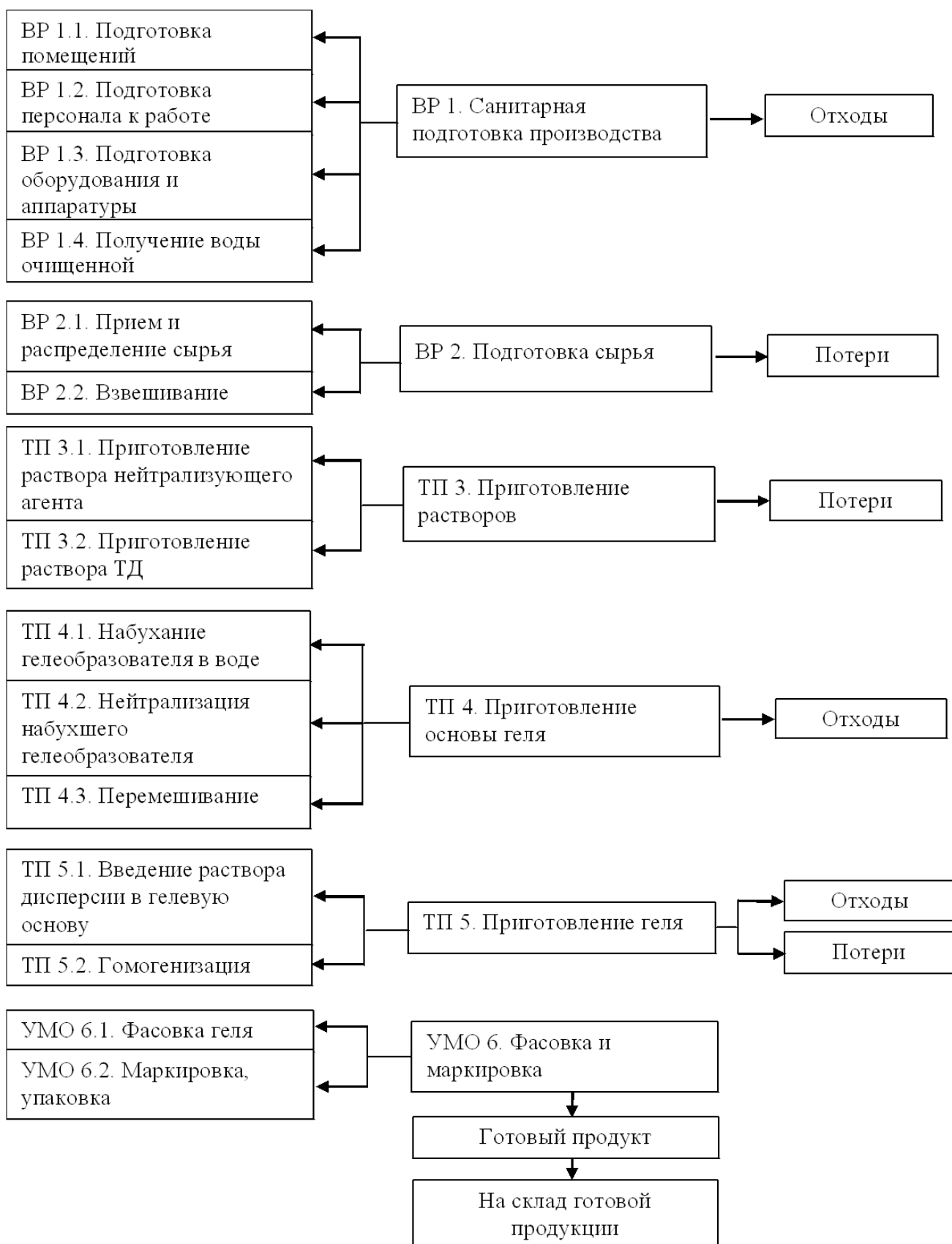


Рис. 35. Технологическая схема производства геля с ТД нифедипина

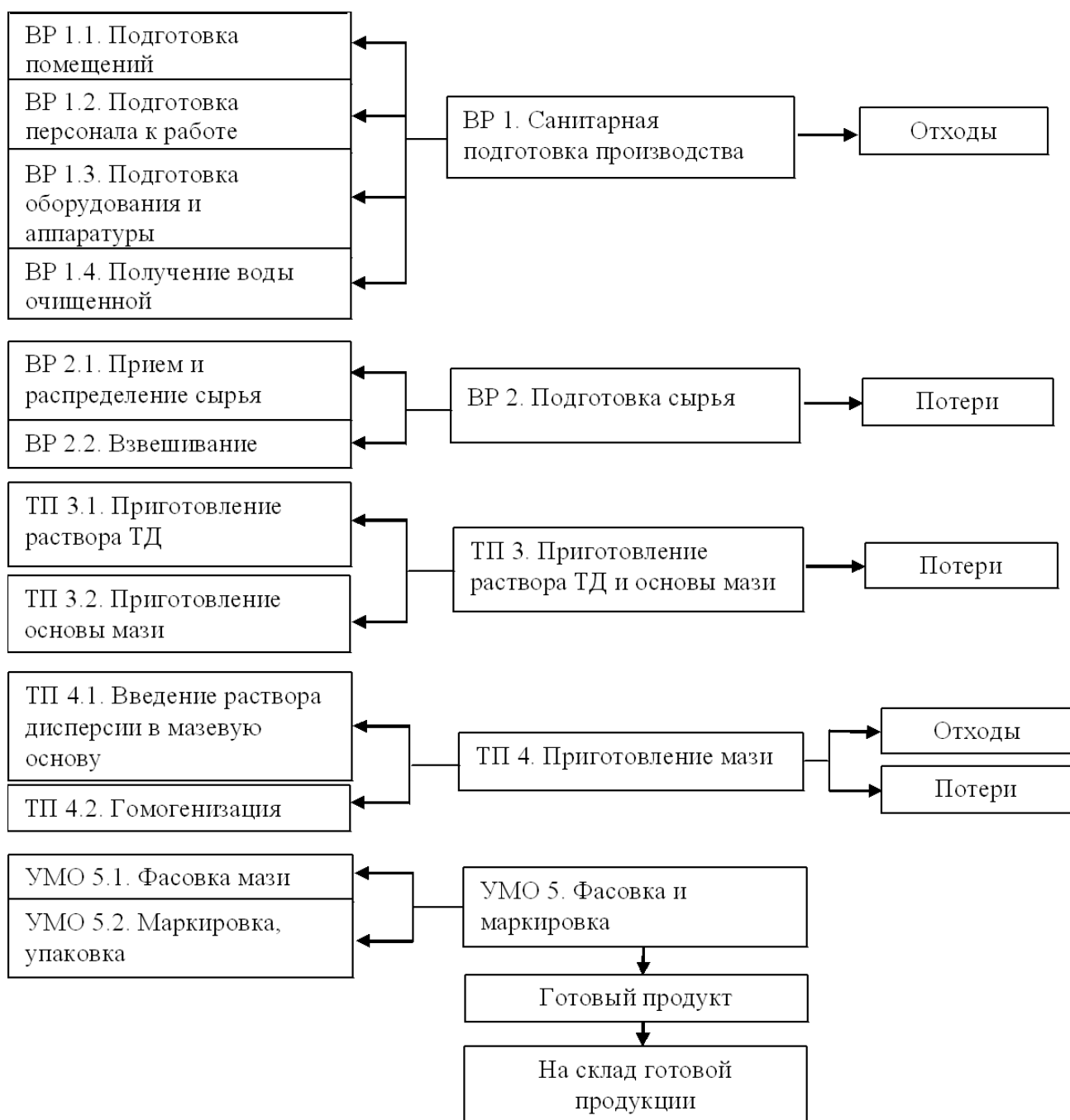


Рис. 36. Технологическая схема производства мази с ТД нифедипина

Предложенные схемы производства мази и геля технически совершенны и перспективны, так как совмещают получение ТД, смешивание компонентов, гомогенизацию, получение готовой МЛФ за короткий промежуток времени (не более 2 ч) с использованием минимального количества ВВ, что в дальнейшем будет обеспечивать непрерывное производство с высокой производительностью. Преимуществами предложенных схем производства является простота процесса,

экономичность, быстрота исполнения стадий, низкая стоимость и широкая доступность ВВ, низкая трудоемкость. Также важно отметить, что технология создания ТД относится к нанотехнологиям, так как способствует получению ФС и его введению в ЛФ в наноразмере без применения сложных методик и использования специализированного, дорогостоящего оборудования. Стоит подчеркнуть, что представленную технологию можно использовать в качестве импортозамещения, а именно – на ее основе могут быть разработаны и созданы отечественные инновационные МЛФ, содержащие ТД нифедипина с улучшенными биофармацевтическими параметрами.

Исходя из анализа показателей качества, наиболее перспективными МЛФ нифедипина изготовленных с применением метода ТД являются гели – наиболее стабильные при хранении ЛФ. Полученный гель отвечает всем требованиям ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0004.15, является прозрачным, однородным и имеет гелеобразную консистенцию, при аппликации легко наносится, не обладает липкостью, не пачкает одежду, стабилен в течение 24 месяцев. Использование геля на водной основе повышает комфортность применения ЛФ, снижает риск развития побочных эффектов, раздражающего действия.

Выводы к главе 4.

1. Опираясь на теоретический анализ литературных данных и результаты патентного поиска, обоснована действующая концентрация нифедипина в составе аппликационных форм - 0,2%;

2. Разработаны составы мазей нифедипина на гидрофильной и дифильной основах, а также гидрогели на основе гелеобразователя карбопола.

3. Осуществлен скрининг наиболее оптимальных основ МЛФ с точки зрения реологических характеристик, кинетики и профиля высвобождения ФС.

4. Проведен ряд анализов для всестороннего и углубленного исследования показателей качества выбранных образцов мазей и гелей.

5. Установлена стабильность исследуемых образцов мазей и гелей, обоснованы сроки годности МЛФ нифедипина.

6. Разработаны оптимальные технологии получения мази и геля нифедипина. Обоснованы преимущества и перспективы внедрения технологических схем в фармацевтическое промышленное производство.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен скрининг фармацевтических субстанций для дальнейшего включения в виде ТД в состав мягких лекарственных форм – мазей и гелей. С учетом особенностей применения данных ЛФ в качестве фармацевтической субстанции выбран нифедипин.

2. Предложены оптимальные полимеры-носители для получения ТД нифедипина – ПВП-10000, ПЭГ-400, ПЭГ-1500, обеспечивающие наибольшее повышение растворимости и скорости растворения нифедипина в воде.

3. Научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в биофармацевтическом отношении технологии ТД нифедипина, используемых далее в разработке мягких лекарственных форм. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения нифедипина соотношение компонентов ТД (нифедипин:полимер) – 1:1-3 (по массе). Признано перспективным получение ТД методом «удаления растворителя».

4. Выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения нифедипина из ТД. Комплексом физико-химических методов анализа доказаны: потеря кристаллической структуры фармацевтической субстанции в ТД, повышение аморфности и получение твёрдых растворов нифедипина в полимерной матрице и высвобождение фармацевтической субстанции в виде коллоидного раствора при растворении ТД.

5. Разработаны составы и технологии получения мягких лекарственных форм нифедипина с применением его ТД. Разработаны технологические схемы мягких лекарственных форм – мазей и гелей, получаемых с применением ТД нифедипина в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

6. Проведена стандартизация и оценка качества разработанных мягких лекарственных форм по показателям спецификации исследована их стабильность в процессе хранения и определены сроки годности.

Практические рекомендации

1. Разработанные технологии позволяют получить МЛФ с улучшенными биофармацевтическими свойствами, содержащие ТД нифедипина отвечающие требованиям НД, однако данные технологии не исключают использование иных носителей ТД вместо предложенных с учетом сохранения основных показателей качества.

2. Мазь на дифильной основе имеет небольшой срок годности (10 дней), в связи с чем, может быть рекомендована для экстенпоральной рецептуры в аптечных учреждениях.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в поиске новых ВВ для мазей, с целью продления срока годности. Также дальнейшие биофармацевтические исследования могут быть направлены на введение ТД нифедипина в другие типы МЛФ (суппозитории, кремы).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева Е.В. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 51–56.
2. Алексеев К.В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская [и др.] // Российский химический журнал. – 2010. – № 6. – С. 87–93.
3. Алексеев К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012, – № 4 – С. 43–47.
4. Алексеев К.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм (мазей и гелей) и биопрепаратов: Автореф. дис. докт. фарм. наук. – М., 1993. – 59 с.
5. Алюшин М.Т. Роль новых вспомогательных веществ в совершенствовании технологии мягких лекарственных форм // Фармация. – 1980. – Т. 29, № 1. – С. 51 – 52.
6. Анурова М.Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация / М.Н. Анурова, Н.Б. Демина // Фармация. – 2014. – № 8. – С. 44.
7. Анурова М.Н. Определение структурно-механических и биофармацевтических свойств гелей на основе интерполимерного комплекса полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина // XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», сборник тезисов. – Москва, 2016. – С. 186.
8. Анурова М.Н. Разработка состава и технологии дерматологического геля сухого экстракта босвелии пильчатой / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина,

- Н.Б. Демина [и др.] // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 4. – С.127-132.
9. Багирова В.Л. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина // Фарматека. – 1998. – № 6. – С. 34–36.
 10. Баргесян М.А. Разработка состава, технологии и обоснование норм качества ректальной мази противогеморроидального действия: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2011. – 24 с.
 11. Бахрушина Е.О. Изучение возможности применения полимеров акриловой и полиметакриловой кислот для получения пероральных гелей с модифицированным высвобождением / Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова // 70-ый сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» Пятигорского медико-фармацевтического института. – Пятигорск, 2014. – С. 102 – 104.
 12. Бахрушина Е.О. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей на основе производных акриловой кислоты: Дис. канд. фарм. наук. – М., 2017. – 216 с.
 13. Бахрушина Е.О. Разработка экспериментально обоснованного состава перорального пролонгированного геля нимесулида на основе сополимера метакриловой кислоты / Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 2 (11). – С. 80 – 83.
 14. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 621 с.
 15. Белов С.Г. Водорастворимая основа – активный компонент обеспечения лечебной эффективности мази / С.Г. Белов, И.М. Перцев, С.И. Ибраев [и др.] // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств. – 1981. – С. 65 – 66.
 16. Беляева Г.В. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств / Г.В. Беляева,

- Л.С. Новикова, И.Н. Ахметзянова [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – № 2. – С. 125–131.
17. Беляцкая А.В. Использование готовых лекарственных препаратов при экстенпоральном изготовлении мягких лекарственных форм / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Фармация. – 2017. – № 4. – С. 28 – 32.
18. Биофармация: учеб, для студ. фарм. вузов и фак. / Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 240 с.
19. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: учеб. пособие / Т.Г. Хоружая, В.С. Чучалин // Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006. – 75 с.
20. Благодарный Л.А. Выбор метода лечения анальной трещины // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. № 28. – С. 1327–1329.
21. Бойченко Н.Б. Мягкие лекарственные формы. Технология приготовления и особенности прописи рецептов: метод. указания [Электронный ресурс] / Н.Б. Бойченко, В.А. Колесников. – Красноярск, 2016. – 29 с.
22. Бугрова Е.А. Сравнительная фармакокинетика препаратов нифедипина различных производителей: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – М., 1999. – 23 с.
23. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. – Ростов-на-Дону: Медицинское информационное агентство, 2006. – 414 с.
24. Венкатеш Г., Болтри Л., Коломбо И., Лаи Д., Флабиани Ф., Мапелли Л. Системы доставки лекарственных средств, включающие в себя твердые растворы слабоосновных лекарственных средств // Патент России № 2434630. 2010. Бюл. № 33.
25. Гетьман М.А. 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. Патент России № 2015103157. 2016. Бюл. № 23.
26. Головкин В.А. Совершенствование состава и технологии мягких лекарственных форм с помощью полимерных вспомогательных веществ / В.А. Головкин, В.В. Гладышев, О.В. Дуева [и др.] // Синтетические и биологические полимеры в фармации, сб. науч. тр. М., 1990. – Т. XXVIII. – С.70 – 75.
27. Грих В.В. Влияние твёрдых дисперсий на биодоступность блокатора кальциевых каналов / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк [и др.] // VI Международная научно-методическая конференция «Фармообразование», сб. материалов. – Воронеж, 2016 – С. 252 – 255.
28. Грих В.В. Перспективы применения твёрдых дисперсий метилурацила в медицине и фармации / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк [и др.] // Фармация. – 2016. – № 5 – С. 9 – 13.
29. Грих В.В. Влияние получения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на оптические свойства растворов нифедипина / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая [и др.] // II Международная научная конференция «Science: discoveries and progress», сб. материалов. – Карловы Вары – Москва, 2017 – С. 473 – 475.
30. Грих В.В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1 (22) – С. 36 – 38.
31. Государственная фармакопея российской федерации. XIII-е изд. ч. 2,3 – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. – 1298 с.
32. Грошили В.С. Комплексное лечение анальных трещин (клиник-анатомо-экспериментальные исследования): Автореф. дис. докт. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – 43 с.

33. Гурин Н.С. Использование циклодекстринов для улучшения биофармацевтических свойств диазолина / Н.С. Гурин, Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, И.И. Монастырева // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – № 6. – С. 46 – 48.
34. Дашевская Б.И. Использование полиэтиленоксидов в производстве мазей / Б.И. Дашевская, В.М. Бодня, М.Х. Глузман // Фармация. – 1973. – № 6. – С. 81 – 85.
35. Демин А.А., Емельянова И.В. Лекарственная композиция на основе тизоля для лечения анальных трещин // Патент России № 2483721. 2013. Бюл. № 16.
36. Демина Н.Б. Мягкие лекарственные формы фурацилина: влияние типа лекарственной формы и вспомогательных веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 5. — С. 22 — 28.
37. Демина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8 – 13.
38. Демина Н.Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н. Б. Демина, С. А. Скатков // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 37–51.
39. Джавахян М.А. Современные основообразующие вещества в технологии мягких лекарственных форм / М.А. Джавахян, С.П. Комкова, А.В. Давыдова // Фармация. – 2015. – № 8. – С. 43 – 46.
40. Епифанова А.В. Разработка состава и технологии лекарственных средств с продуктами пчеловодства: Дис. ... канд. фарм. наук. – СПб. 2015. – 278 с.
41. Ермилова Е.В. Анализ лекарственных средств: учебное пособие / Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, В.В. Дудко. – Томск: СибГМУ, 2010. – 201 с.
42. Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.

43. Жнякина Л.Е. Исследование физико-химического взаимодействия лекарственных веществ в твердых дисперсных системах: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Самара, 2005. – 23 с.
44. Заливская А.В. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». – 2016. – Т. 2, № 1(7). – С. 53 – 58.
45. Зик Г. Лечение по поводу герпетических неврологических вирусных заболеваний с использованием 1,4-дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов // Патент России № 2281099. 2006. Бюл. № 22.
46. Игнатиоус Ф., Сан Л. Электропряденные аморфные фармацевтические композиции // Патент России № 1331411. 2008. Бюл. 23.
47. Ипатова О.М. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева // Биомедицинская химия. – 2010. – № 1. – С. 101 – 119.
48. Каримова Р.Д. Получение мягких лекарственных форм на основе ацетата и сукцинамида хитозана / Р.Д. Каримова, Р.Ю. Лаздин, И.Р. Аллаяров // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22. № 1. – С. 65 – 67.
49. Кинев М.Ю. Современное состояние отечественного фармацевтического рынка гелей: анализ и перспективы дальнейшей разработки / М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, В.А. Зырянов // Научные ведомости БелГУ, Серия Медицина. Фармация. – 2016. – № 26 (247), вып. 36. – С. 105 – 113.
50. Кирш Ю.Э. Поливинилпирролидон и лекарственные композиции на его основе, способы их получения / Ю.Э. Кирш, Л.В. Соколова // Химико-фармацевтический журнал. – 1983. – № 6. – С. 7 – 13.
51. Кобзарева Е.В. Разработка и исследование многокомпонентных мазей на полимерной основе с фурацилином и этакридина лактатом для лечения местных гнойно-воспалительных процессов: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Курск, 2000. – 22 с.

52. Ковальский И.И. Изучение растворимости рутина из твердых дисперсий / И.И. Ковальский, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.) [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 42 – 44.
53. Коростелева Л.К. Исследования в области разработки составов и технологии мазей дибутирина и их фармакологическая оценка: Дис. канд. фарм. наук. – М., 1997. – 127 с.
54. Краснюк И.И. (мл.) Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк [и др.] // Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации. – М.: Перо, 2014 – С. 62 – 66.
55. Краснюк И.И. (мл.) Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – №Т. 43, № 4. – С. 48 – 50.
56. Краснюк И.И. (мл.) Перспективы применения твёрдых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк [и др.] // Фармация. – 2016. – № 6. – С. 7 – 11.
57. Краснюк И.И. (мл.) Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем / И.И. Краснюк, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, В.Ю. Скоповень // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 6. – С. 34 – 37.
58. Краснюк И.И. (мл.). Разработка и совершенствование технологии мягких лекарственных форм с применением твердых дисперсий и физических смесей с ПЭГ: Дис. ...канд. фарм. наук. – М., 2003. – 199 с.
59. Краснюк И.И. (мл.) Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, О.И. Степанова, Л.А. Король. // Фармация. – 2015. – № 3. – С. 36 – 39.
60. Крылов Н.Н. Хроническая анальная трещина // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 5 – 11.

61. Кудрякова Э.А. Исследование возможности получения гелей нового отечественного редкосшитого акрилового полимера «Ареспол» / Э.А. Кудрякова, Молдавер Б.Л., Марченко Л.Г., Цветкова Ю.А. // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения. – 2000. – Ч. 1. – С. 207 – 217.
62. Лазар Симон Разработка состава и технологии аппликационных лекарственных форм для лечения анальных трещин: Дис. ... канд. фарм. наук. — М., 2017. — 133 с.
63. Ляпунов Н.А. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, И.А. Зинченко [и др.] // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 5. – С. 22 – 33.
64. Малева Е.А. Амбулаторное лечение пациентов с хронической анальной трещиной на фоне проктита и дисбиоза толстой кишки / Е.А. Малева, Н.М. Грекова, Л.Ф. Телешева, Е.Н. Кандалова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2012. – № 1. – С. 154 – 161.
65. Мальцев В.И. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одно из видов клинических испытаний / В.И. Мальцев, А.П. Викторов, В.Н. Коваленко // Аптека. – 2001. – № 10. – С. 281.
66. Матвеев В.Н. Вязкость и структура дисперсных систем / В.Н. Матвеев, Е.А. Кирсанов // Вестник Московского Университета. Химия. – 2011. – Т. 52. – № 4. С. 393 – 397.
67. Матвеев В.Н. Структурное обоснование неньютоновского течения / В.Н. Матвеев, Е.А. Кирсанов // Вестник Московского Университета. Химия. – 2017. – Т. 58. – № 2. С. 59 – 83.
68. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2014. – 16-е издание. – 1216 С.
69. Михайлова А.В. Изучение биофармацевтических свойств твердых дисперсных систем, содержащих метронидазол / А.В. Михайлова, О.Н. Пожарицкая, В.А. Вайнштейн // Фармация. – 1992. – № 2. – С. 20 – 22.

70. Молчанова Ю.Н. Реологические свойства гидрофильных основ мягких лекарственных форм / Ю.Н. Молчанова, А.А. Трубников // Фармация. – 2015. – № 7. – С. 39 – 41.
71. Морозов Ю.А. Изучение реологических свойств геля с лимонника китайского семян СО₂-экстрактом / Ю.А. Морозов, М.С. Макиева, Е.В. Морозова, Э.Г. Олисаев // Медицина. Фармация. – 2016. № 19 (240). – С. 169 – 175.
72. Муравьев И.А. Биофармация как теоретическая основа технологии лекарств // Всероссийский съезд фармацевтов, сб. материалов. – 1981. – С. 224 – 226.
73. Муравьев И.А. Роль вспомогательных веществ в механизме доступности нерастворимых лекарственных препаратов в мазях-суспензиях / И.А. Муравьев, Н.Ф. Кононихина // Фармация. – 1980. – № 4. – С. 13 – 19.
74. Мягкие лекарственные формы: учеб.-метод. пособие по дисциплине Фармацевтическая технология (часть 1) [электронный вариант] / В.Ф. Дзюба, Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин. – Воронеж: ВГУ, 2015. – 85 с.
75. Нечай И.А. Современные технологии в лечении хронического геморроя / И.А. Нечай, Д.Ю. Гончаров // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2007. – № 2. – С. 58 – 62.
76. Никитина Н.В. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек *populus nigra* / Н.В. Никитина, С.Л. Степанюк // Научные ведомости, Серия Медицина. Фармация. – 2010. № 16 (87). – С. 120 – 127.
77. Овсянникова Л.В. Повышение биодоступности нестероидного противовоспалительного средства методом твердых дисперсий: Дис. ...канд. фарм. наук. – М., 2017. – 154 с.
78. Овчинникова Л.К. Основные механизмы всасывания лекарственных средств. Биодоступность лекарств // Новая аптека. – 2008. – № 5. – С. 4446.

79. Пантюхин А.В. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 381.
80. Папазова Н.А. Разработка составов и технологии геля клотримазола и геля кетоконазола: Дис. ...канд. фарм. наук. – М., 2004. – 185 с.
81. Перцев И.М. Освобождение и всасывание лекарственных веществ из мазевых основ и факторы, которые влияют на терапевтическую эффективность мазей / И.М. Перцев, Г.С. Башура, Д.П. Сало [и др.] // Фармацевтический журнал. – 1972. – № 3. – С. 18 – 25.
82. Плаксий В.Г., Беспалов А.А. Аптечка неотложной самопомощи при гипертоническом кризе "гиперпек" // Патент России № 2304950. 2007. Бюл. № 24.
83. Пожарицкая О.Н. Изучение механизма высвобождения нифедипина из твердых дисперсных систем на основе полиэтиленгликоля 1500 / О.Н. Пожарицкая, В.А. Вайнштейн, Л.Ф. Стрелкова, Н.А. Калинина. // Фармация. – 1999. – №2. – С. 18 – 20.
84. Пожарицкая О.Н. Лекарственные формы пентоксифиллина и нифедипина с регулируемым высвобождением: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – СПб., 1998. – 23 с.
85. Полимеры для фармацевтической технологии: уч. пособие / под ред. проф. С. А. Кедика. – М.: ЗАО «ИФТ», 2011. – 661 с.
86. Попков В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения/ Ю.В. Сковпень, В.Ю. Решетняк // Вестник РАМН. – 2001. – №1. – С. 46 – 48.
87. Попков В.А. Повышение растворимости мезама путем получения его твердых дисперсий / Р.У. Хабриев, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк (мл.) // Вестник РАМН. – 2010. – №11. – С. 25 – 29.

88. Попков В.А. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации/ В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк, Ю.В. Сковпень. // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 39 – 42.
89. Романко Т.В. Оптимизация реологических свойств адсорбционного вагинального геля на основе карбомера / Т.В. Романко, Г.В. Аюпова, А.А. Федотова [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – № 4. – С. 85 – 89.
90. Рябов А.Е. Нарушения биомеханики артерий при сердечной недостаточности и их коррекция препаратами нифедипина продленного действия: Дис. ...канд. мед. наук. – Самара, 2004. – 113 с.
91. Савенков М.П. Нифедипин в 90-х, что дальше? // Медико-фармацевтический вестник. – 1996. – № 7-8. – С. 25 – 31.
92. Савицкая Л.К. Рентгеноструктурный анализ: учеб. пособие. – Томск: СКК-Пресс, 2006. – 274 с.
93. Селезнев Н.Г. Применение полиэтиленоксидов для повышения биологической доступности и пролонгирования сульфаниламидных препаратов / Н.Г. Селезнев, И.Ф. Тишина, И.П. Павлова // Синтетические и биологические полимеры в фармации: научн. тр. – М.: 1990. – С. 119 – 123.
94. Семкина О.А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) / Ю.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т. А. Левчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 9. – С. 45 – 47.
95. Семкина О.А. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм эвкалимина: Дис. ...канд.фарм.наук. – М., 2005. – 192 с.
96. Сидоренко Б.А. Диапазон применения современных антагонистов кальция при сердечно-сосудистых заболеваниях // Терапевтический архив. – 1998. – № 12. – С. 80 – 84.

97. Скатков С.А. Эффективность и безопасность лекарств или чему служит биофармация // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1 (2). – С. 14 – 19.
98. Сковпень Ю.В. Исследование твердых дисперсий малорастворимых лекарственных веществ для совершенствования лекарственных форм: Дис. канд. фарм. наук. – М., 2002. – 162 с.
99. Сливкин А.И. Физико-химические и биологические методы анализа лекарственных средств. – Воронеж: Медицина, 1999. – 368с.
100. Сливкин Д.А. Изучение биофармацевтических и реологических свойств мягких лекарственных форм на основе пантогама и кислоты янтарной / Д.А. Сливкин, А.А. Смирных, С.Н. Суслина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – №1 (2). – С. 26 – 28.
101. Слюсар О.И. Разработка и доклинические исследования мягких лекарственных форм левомецетина и метилурацила на основах с аресполом / О.И. Слюсар, С.Н. Суслина, К.В. Алексеев, Т.П. Калмыкова // Вестник Российского Университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – № 4. – С. 230 – 232.
102. Снедкова Л.В. Нифедипин как средство профилактики рецидивов аффективных и шизоаффективных психозов: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1996. – 20 с.
103. Справочник лекарств РЛС [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>
104. Степанова О.И. Разработка быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии: Дис. ...канд. фарм. наук. — М., 2015. — 207 с.
105. Сульдин А.В., А.Н. Доронин А.Н. Гипотензивное средство // Патент России № 2554815. 2015. Бюл. № 18.

106. Спрингфелтер М. Мягкие лекарственные формы для наружного применения // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 5 (52). – С. 16 – 21
107. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 336 с.
108. Тенцова А.И. Биологическая доступность и методы ее определения / А.И. Тенцова, Т.С. Киселева // Фармация. – 1980. – № 2. – С. 10 – 14.
109. Тенцова А.И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова, О. И. Терёшкина, И. П. Рудакова [и др.] // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3 – 6.
110. Тенчурина Л.Р. Лечение хронической сердечной недостаточности блокаторами кальциевых каналов типа нифедипина: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Оренбург, 1995. – 22 с.
111. Терешкина О.И. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты / О.И. Терешкина, Т.А. Гуськова // Фармация. – 2007. – № 6. – С. 6 – 9.
112. Теслев А.А. К вопросу применения твердых дисперстных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. – С. 18 – 21.
113. Ткаченко А.М. Изучение структурно-механических свойств гелей «троксерутин 2%» и «эконазол 1%» / А.М. Ткаченко, И.М. Перцев. Е.Л. Халеева // Вісник Фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 43 – 45.
114. Ткаченко М.Л. Исследование твердых дисперсий кофеина с трисамином в качестве гидрофильного носителя / М.Л. Ткаченко, Л.Е. Жнякина, Ю.В. Мощенский [и др.] // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2005. – № 3. – С. 17 – 21.
115. Тригджер Д. Фармацевтическая композиция, содержащая нифедипин, и способ ее получения // Патент России № 2106139. 1998 (прекратил свое действие).

116. Фазлиев С.А. Технология получения гемостатического геля «лагоден» на основе карбопола / С.А. Фазлиев, С.Н. Аминов // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4, № 6. – С. 44 – 53.
117. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / под ред. Перцева И.М. - Х.: НФАУ: Золотые страницы. – 2003. – 287 с.
118. Фармацевтическая нанотехнология : уч. пособие / под ред. проф. С.А. Кедика. – М.: ЗАО «ИФТ». – 2012. – 661 с.
119. Хабриев Р.У. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий / Р.У. Хабриев, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк, О.В. Манахова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 8. – С. 45 – 49.
120. Хаджиева З.Д. Выбор оптимального состава геля фексофенадина противоаллергического действия / З.Д. Хаджиева, В.А. Чумакова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 3 (10). – С. 57 – 60.
121. Шикова Ю. В. Влияние современных вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность мягких лекарственных форм / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова [и др.] // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 30 – 32.
122. Шмырева Ю. Повышение растворимости методом твердой дисперсии с использованием производных целлюлозы: концепция, процессы и обеспечение качества / Ю. Шмырева, D. Schmalz, J. Brunemann // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 6 (53). – С. 70 – 73.
123. Шорманов В.К. Определение нифедипина в биологическом материале / В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия, М.Ю. Маркелов, Е.Г. Конарева // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 4. – С. 31 – 34.
124. Abcarian H., Lakshmanan S., Read D.R. The role of internal sphincter in chronic anal fissures. Dis. Colon Rectum. – 1982. – Vol.25. – P. 525 – 528.

125. Ahire B.R. Solubility enhancement of poorly water-soluble drug by solid dispersion techniques // *Int. J. PharmTech Res.* – 2010. – Vol. 2. – № 3. P. 2007 – 2015.
126. Almeida H., Amaral M. H., Lobao P., Sousa Lobo J.M. Pluronic F- 127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main Features and their Applications in Topical and Transdermal Administration of Drugs // *J Pharm Pharmaceut.* – 2012. – Sci.15(4). – P. 592 – 605.
127. Bacher H., Mischinger Hi., Werkgartner G., et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy *Dis Colon Rectum.* – 1997. – P. 840 – 845.
128. Bikiaris D. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs // *Thermochim. Acta.* – 2005. – T. 439. – № 1 – 2. – P. 58 – 67.
129. Boghra R.J. Solubility, dissolution rate and bioavailability enhancement of irbesartan by solid dispersion technique // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* – 2011. – Vol. 59. – № 4. – P. 438 – 441.
130. Bolourchian N., Mehdi Mahboobian M., Dadachzadeh S. The Effect of PEG Molecular Weights on Dissolution Behavior of Simvastatin in Solid Dispersions // *Iran. farm. res. journ.* – 2013. – 12 suppl. – P. 11 – 20.
131. Chung Chow S. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development // *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Statistics (WIREs Comp Stats).* – 2014. – № 6 (4). – P. 304 – 312.
132. Cook T.A., Brading A.F., Mortensen N.J. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade // *Br J Surg.* – 1999. – № 86 (1) 70 – 5. – P. 34 – 39.
133. Collins E.E., Lund J. N. A review of chronic anal fissure management // *Tech Coloproctol.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 209 – 23.
134. Craig D.Q. The mechanism of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 231. – № 2. – P. 131 – 140.

135. Dalton J.T., Yates C.R. Bioavailability of drugs and bioequivalence // Enc. of pharm. tech. – 2007. – P. 164 – 167.
136. Dahiya S. Studies on formulation development of a poorly water-soluble drug Abstract // Thai. J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 34. – P. 77 – 87.
137. Das S.K. Solid Dispersions: An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs // Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol. – 1960. – № 1. – P. 33 – 46.
138. Das S.K. Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs // Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol. – 2011. – № 1. – P. 37 – 46.
139. Defeyter PJ, Kerckamp HJ, DeJong JP et al. Sustained beneficial effect of nifedipine in primary pulmonary hypertension // Am Heart J. – 1983. – № 105. – P. 333 – 334.
140. Dhawan S., Chopra S. Nonsurgical Approaches for the Treatment of Anal Fissures // The American Journal of Gastroenterology. – 2007. – № 102. – P. 1312 – 1320.
141. Dhirendra K. Solid dispersions: A review // Pak. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 22. – № 2. – P. 234 – 246.
142. Drooge D. V. Chapter 1 Introduction: Production, stability and dissolution of solid dispersions to improve the bioavailability of class II lipophilic drugs. – 2006. – P. 6 – 42.
143. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: current status and future prospective // Arch Intern Med. – 1992. – № 152. – P. 1573 – 1584.
144. European Pharmacopoeia 8.0 ed. 2014. – 3162 p.
145. Farid M., El Nakeeb A., Youssef M. et al. Idiopathic hypertensive anal canal: a place of internal sphincterotomy // J Gastrointest Surg. – 2009. – P. 58 – 63.
146. Fujimoto Y., Hirai N., Takatani-Nakase T., Takahashi K. Preparation and Evaluation of Solid Dispersion Tablets by a Simple and Manufacturable Wet

- Granulation Method Using Porous Calcium Silicate // ChemPharmBull (Tokyo). – 2016. – № 64(4). – P. 15 – 19.
147. Gauri N. Solubility enhancement of a poorly aqueous soluble drug ketoprofen using solid dispersion technique // Der Pharm. Sin. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 67 – 73.
148. Gorfme S.R. Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin. Dis Colon Rectum 1995;38:453-7.9.
149. Grosskopf I., Shaish A., Charach G. et al. Nifedipine Treatment for Hypertension is Associated with Enhanced Lipolytic Activity and Accelerated Clearance of Postprandial Lipemia // HormMetabRes. – 2016. – №48(4):257-62. – P. 26 – 31.
150. Gurunath S. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs // J. Pharm. Res. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 476 – 480.
151. Haque A. Studies to Improve Dissolution Properties of Poorly Soluble Carbamazepine by Solid Dispersion // Bangladesh Pharm. J. – 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 73 – 77.
152. Henning T. Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry // Fine. Spec. Perform. Chem. – 2002. – № 6. – P. 57 – 59.
153. Huang, Y. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // Acta Pharm. Sin. B. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 18 – 25.
154. Joshi H.N. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 269. – № 1. – P. 251 – 258.
155. Katoh N., Hirano S., Kishimoto S., Yasuno H. Calcium channel blockers suppress the contact hypersensitivity reaction (CHR) by inhibiting antigen transport and presentation by epidermal Langerhans cells in mice // Clin Exp Immunol. – 1997. – №108. – P. – 302 – 308.

156. Katsinelos P., Kountouras J., Paroutoglou G. et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity // *World J Gastroenterol.* – 2006. – № 12 (38). – P. 6203 – 6206.
157. Khan G.M., Jiabi Z. Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and glycol PEG-talc as solid dispersion carriers // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1998. – Vol. 24. – №5. – P. 455 – 462.
158. Kirkil C. The efficiency of various doses of topical isosorbide dinitrate in the treatment of chronic anal fissure and the long-term results: A prospective, randomized and controlled clinical trial // *Turk J Gastroenterol.* – 2012. – № 23 (1). – P. 28 – 32.
159. Krasnyuk I.I. (Jr.), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I. et al. Effect of Solid dispersions on the dissolution of Ampicillin // *BioNanoScience.* – 2016. – V. 6. – P. 1 – 5.
160. Labarre D. Vauthier. *Christine Biomedical and Pharmaceutical Polymers* // Labarre, Denis; Ponchel, Gilles France. – 2010. – 176 p.
161. Levy G. Effect of dosage form on drug absorption. A frequent variable in clinical pharmacology // *Arch Int Pharmacodyn Ther.* – 1964. – V. 152, № 1-2. – P. 59 – 68.
162. Levy G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals // *Am J Pharmacy.* – 1963. – V. 135, № 3. – P. 78 – 92.
163. Messerli F.H., McLaughlin M. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension in: Epstein M, ed. *Calcium antagonists in clinical medicine.* // Hanley and Belfus. – 1992. – P. 137 – 150.
164. Mooter G. Van den. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30 // *Int. J. Pharm.* – 1998. – V. 164. – № 1-2. – P. 67 – 80.

165. Muller R.H., Runge S., Mehnert W. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles vs. drug nanocrystals // *Int. J. pharm.* – 2006. – 317. – P.82 – 89.
166. Myers M.G., Raemisch K.D. et al. Comparative pharmacokinetics and antihypertensive effects of the nifedipine tablet and capsule // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1987. – suppl. 10. – P. 76 – 78.
167. Nagar C. Dissolution Profiling of Nimesulide Solid Dispersions With Polyethylene Glycol, Talc and Their Combinations As Dispersion Carriers. – 2010. – V. 2, № 1. – P. 480 – 484.
168. Newa M., Hari Bhandari K., Xun Lee D. et al. Enhanced dissolution of Ibuprofen using solid dispersion with polyethylene glycol 20000 // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2008. – V. 34. – P. 1013 – 1021.
169. Okonog S. Dissolution improvement of high drug-loaded solid dispersion // *AAPS PharmSciTech.* – 2006. – V. 7, № 2. – P. 52.
170. Perrotti P., Dominici P., Grossi E. et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study // *Can J. Surg.* – 2010. – № 53 (1). – P. 17 – 24.
171. Radomska-Soukharev A. Stability of lipid excipients in lipid solid nanoparticles. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2007. – 50. – P.411 – 418.
172. Ramvallabh Zawar L., Baburao Bari S. Preparation, Characterization and in Vivo Evaluation of Antihyperglycemic Activity of Microwave Generated Repaglinide Solid Dispersion // *Him. Farm. Bull.* – 2012. – № 60 (4). – P. 482 – 487.
173. Rather S.A., Dar T.I., Malik A.A. et al. Subcutaneous internal lateral sphincterotomy (SILS) versus nitroglycerine ointment in anal fissure: A prospective study // *Int J Surg.* – 2010. – P. 278 – 281.
174. Repka M.A. Applications of hot-melt extrusion for drug delivery // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2008. – V. 5, № 12. – P. 1357 – 1376.

175. Reza Siah-Shadbad M., Ghanbarzadeh S., Barzegar-Jalali M. et al. Development and Characterization of Solid Dispersion for Dissolution Improvement of Furosemide // *Adv. Farm. Bull.* – 2014. – № 4 (4). – P. 391 – 399.
176. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. et al. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *N Engl J Med.* – 1992. – 327. – P. 76 – 81.
177. Saffoon N., Jhanker Y.M., Huda N.H. Dissolution profile of ibuprofen solid dispersion prepared with cellulosic polymers and sugar by fusion method // *Stamford J. Pharm. Sci.* – 2011. – V. 4, № 1. – P. 31 – 37.
178. Sakurai A., Sakai T., Sako K., Maitani Y. Polymer Combination Increased Both Physical Stability and Oral Absorption of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug: Physicochemical Characterization and in Vivo Study // *Chem. Farm. Bull.* – 2012. – № 60 (4). – P. 459 – 464.
179. Samim M., Twigt B., Stoker L., Pronk A. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial // *Ann Surg. Jan.* – 2012. – № 255 (1). – P. 18 – 22.
180. Sareen S., Joseph L., Matew G. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersions // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2012. – V.2, № 1. – P. 12.
181. Sekiguchi K., Obi N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* – 1961. – V. 9, № 11. – P. 866 – 872.
182. Sharma A., Jain C.P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water-soluble drug // *Int. J. Drug Deliv.* – 2011. – V. 1, № 2. – P. 149 – 170.

183. Sinha S. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir // *AAPS PharmSciTech.* – 2010. – V. 11. – № 2. – P. 518 – 27.
184. Sileri P., Stolfi V.M., Franceschilli L., et al. Conservative and Surgical Treatment of Chronic Anal Fissure: Prospective Longer Term Results // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – P. 117 – 123.
185. Smith C.D., Mendry R.J. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Lancet.* – 1982. – Part II. – P. 1299 – 1301.
186. Songun I., Boutkan H., Delemarre J.B., Breslau P.J. Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure // *Dig Surg.* – 2003. – № 20 (2). – P. 122 – 126.
187. Stone P.H., Antman E.M., Muller J.E. et al. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications // *Ann Intern Med.* – 1980. – № 93. – P. 886 – 904.
188. Tran T.T.-D. Solubilization of poorly water-soluble drugs using solid dispersions // *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2013. – V. 7, № 2. – P. 122 – 133.
189. Vasanthavada M., Tong W., Serajuddin A.T. Development of solid dispersion for poorly water-soluble drugs // *Water-Insoluble Drug Formulation (2nd Ed.)*. – 2008. – P. 499 – 529.
190. Verheyen S. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions // *Int. J. Pharm.* – 2002. – V. 249, № 1-2. – P. 45 – 58.
191. Wagner J.G. *Fundamental of clinical Pharmacokinetics* // Drug Intelligence Publications. Hamilton. Illinois. – 1975. – 461 p.
192. Waters D., Lesperance J., Francetich M. et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of atherosclerosis. *Circulation.* – 1990. – № 82. – P. 1940 – 1953.

193. Zakeri-Milani P. Studies on dissolution enhancement of prednisolone, a poorly water-soluble drug by solid dispersion technique // *Adv. Pharm. Bull.* – 2011. – V. 1 № 1. – P. 48 – 53.
194. Zheng X., Yang R., Tang X. et al. Characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hotmelt extrusion // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2007. – V. 33. – P. 791 – 802.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – антагонисты кальция	ПВП – поливинилпирролидон
АТФ – аденозинтрифосфат	ПЭГ – полиэтиленгликоль
БД – биологическая доступность	РПО – рецептурно- производственный
ВВ – вспомогательное вещество	отдел
ВМС – высоко-молекулярное соединение	СО – стандартный образец
ГЛФ – готовая лекарственная форма	ТД – твёрдая дисперсия
ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия	ТСХ – тонкослойная хроматография
ИК – инфракрасный	ТЭА – триэтаноламин
ЛП – лекарственный препарат	УФ – ультрафиолетовый
ЛФ – лекарственная форма	ФС – фармацевтическая субстанция
МЛФ – мягкая лекарственная форма	ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат
НД – нормативная документация	ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ОФС – общая фармакопейная статья	
ПАВ – поверхностно-активное вещество	

Приложение 1.

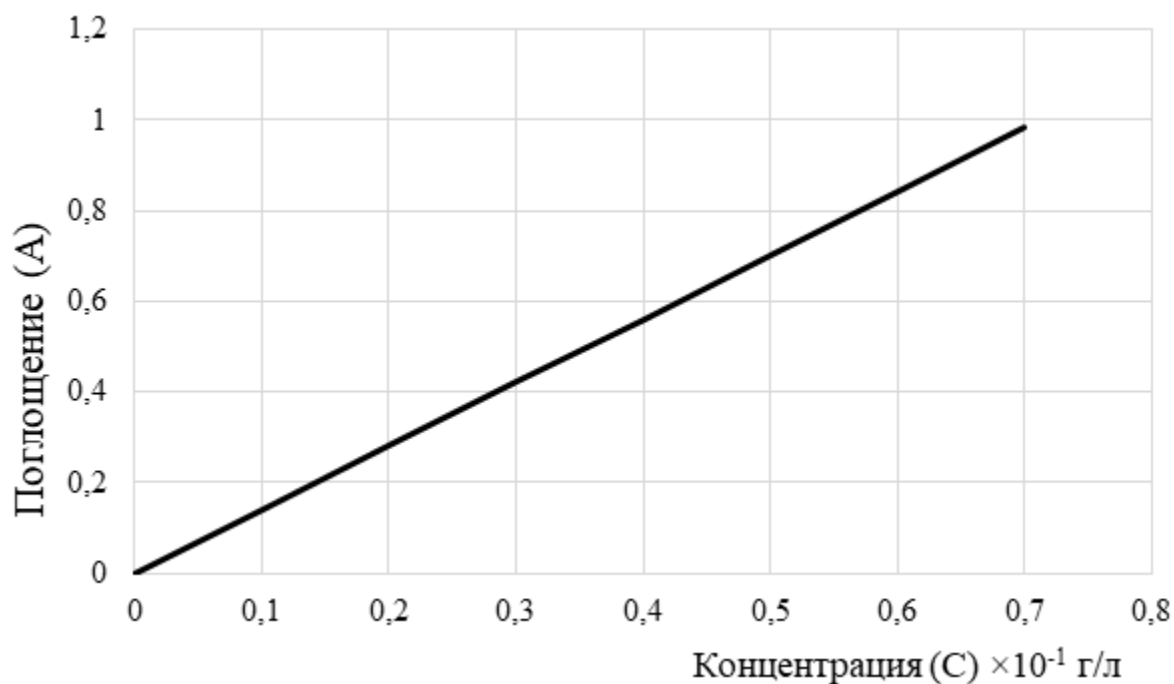


Рис. 2. Зависимость поглощения водного раствора нифедипина от его концентрации

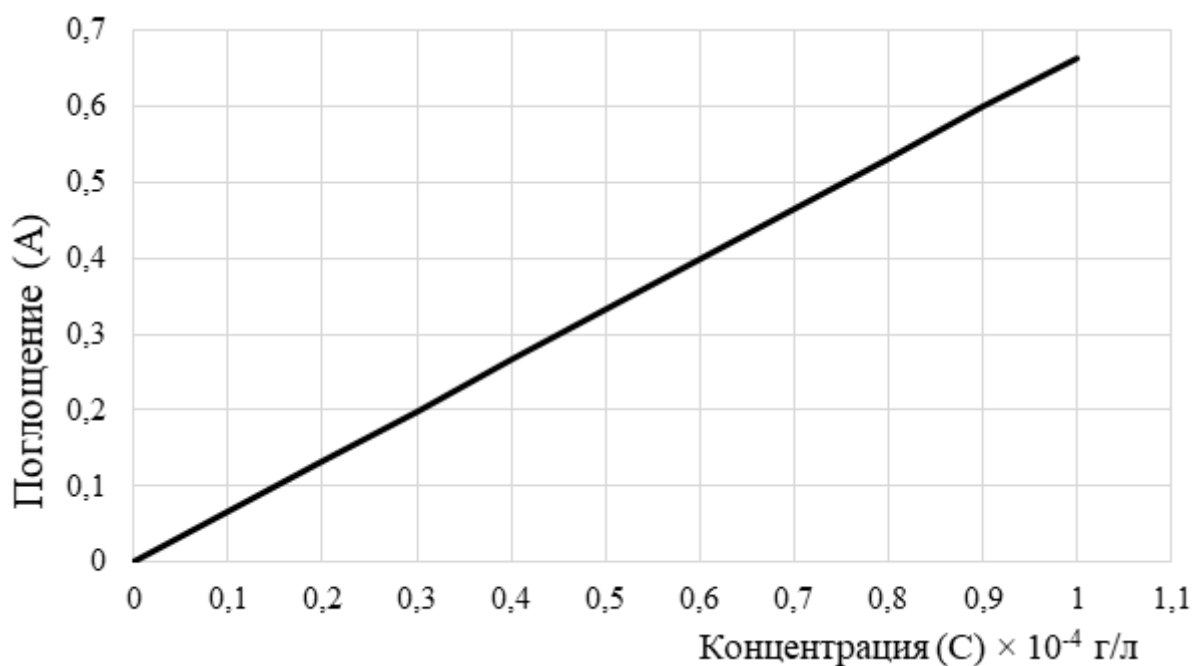


Рис. 3. Зависимость поглощения водного раствора метилурацила от его концентрации

Приложение 2.

Таблица 1 – Изменение концентрации растворов нифедипина и его ТД во времени

Образец	Масса образца ФС: полимер (г)	Концентрация ФС в растворе образца: $C_{ср} \pm \Delta C$ ($\times 10^{-2}$ г/л) от начала растворения (мин); n=5								Относительная погрешность (%)
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Нифедипин субстанция	0,050	1,526± 0,137	1,466± 0,121	1,458± 0,103	1,442± 0,086	1,432± 0,074	1,347± 0,053	1,312± 0,039	1,299± 0,030	5,69
ТД нифедипин:ПЭГ-400 (1:3), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,150	22,320± 1,501	23,045± 1,843	21,278± 1,510	20,444± 1,226	20,400± 1,020	19,638± 0,824	19,380± 0,581	18,944± 0,416	5,39
ТД нифедипин:ПЭГ-400 (1:5), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,250	16,680± 1,484	16,410± 1,312	16,400± 1,148	15,786± 0,921	14,700± 0,588	13,690± 0,547	13,260± 0,411	13,086± 0,261	5,55
ТД нифедипин:ПЭГ-400 (1:7), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,350	14,633± 1,316	15,076± 1,206	14,796± 1,020	14,787± 0,872	14,752± 0,737	14,640± 0,585	14,544± 0,436	14,497± 0,282	5,48
ТД нифедипин:ПЭГ-400 (1:10), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,500	12,630± 1,136	13,096± 1,060	13,017± 0,937	12,938± 0,776	12,663± 0,639	12,609± 0,504	12,554± 0,376	12,251± 0,245	5,57
ТД нифедипин:ПЭГ-400 (1:15), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,750	5,920± 0,532	6,730± 0,545	6,856± 0,479	6,939± 0,416	6,602± 0,330	6,602± 0,270	6,602± 0,198	6,602± 0,132	5,48
ТД нифедипин:ПЭГ-1500 (1:3), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,150	19,407± 1,727	19,499± 1,559	18,959± 1,327	18,910± 1,134	18,433± 0,930	18,375± 0,716	18,265± 0,547	18,173± 0,363	5,53
ТД нифедипин:ПЭГ-1500 (1:5), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,250	13,960± 1,256	15,950± 1,276	16,172± 1,132	16,010± 0,960	15,616± 0,780	15,921± 0,636	15,584± 0,467	15,488± 0,294	5,45
ТД нифедипин:ПЭГ-1500 (1:7), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,350	19,069± 1,716	20,314± 1,625	19,179± 1,342	18,904± 1,134	18,632± 0,931	17,820± 0,712	17,817± 0,534	17,369± 0,347	5,56
ТД нифедипин:ПЭГ-1500 (1:10), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,500	7,229± 0,650	7,744± 0,635	7,443± 0,523	7,426± 0,445	7,609± 0,380	7,097± 0,283	6,748± 0,202	6,439± 0,122	5,61
ТД нифедипин:ПЭГ-1500 (1:15), этанол, водяная баня 40±2°C	0,050: 0,750	6,788± 0,590	6,992± 0,559	6,971± 0,487	6,971± 0,418	6,971± 0,348	6,971± 0,278	6,971± 0,209	6,971± 0,139	5,44

ТД нифедипин:ПВП (1:1), этанол, водяная баня 40±2°С	0,050: 0,050	13,211± 1,188	14,650± 1,172	15,134± 1,059	15,344± 0,920	15,591± 0,779	16,324± 0,652	16,679± 0,500	16,700± 0,334	5,34
ТД нифедипин:ПВП (1:2), этанол, водяная баня 40±2°С	0,050: 0,100	14,620± 1,315	14,789± 1,183	14,986± 1,049	14,880± 0,892	14,791± 0,739	14,700± 0,588	14,500± 0,435	14,406± 0,288	5,51
ТД нифедипин:ПВП (1:4), этанол, водяная баня 40±2°С	0,050: 0,200	5,347± 0,480	5,223± 0,417	5,211± 0,364	5,111± 0,306	5,111± 0,255	5,111± 0,204	5,111± 0,153	5,111± 0,102	5,51
Смесь нифедипин:ПВП (1:1)	0,050: 0,050	0,314± 0,028	0,912± 0,072	1,234± 0,086	1,449± 0,086	1,830± 0,091	2,241± 0,089	2,300± 0,069	2,410± 0,048	4,48

Таблица 2 – Изменение концентрации растворов метилурацила и его ТД во времени

Образец	Масса образца ФС: полимер (г)	Концентрация ФС в растворе образца: $C_{ср} \pm \Delta C$ (г/л) от начала растворения (мин); n=5								Относительная погрешность (%)
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Метилурацил субстанция	1,500	8,234± 0,741	8,008± 0,640	8,020± 0,561	8,068± 0,484	8,166± 0,408	8,203± 0,328	8,553± 0,256	9,004± 0,180	5,43
ТД метилурацил:ПЭГ-1500 (1:2), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500: 3,000	10,250± 0,922	9,980± 0,798	10,400± 0,728	11,299± 0,677	11,640± 0,558	11,726± 0,496	11,867± 0,355	12,266± 0,245	5,34
ТД метилурацил:ПЭГ-1500 (1:4), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500: 6,000	8,985± 0,781	8,690± 0,692	8,629± 0,604	8,569± 0,514	8,839± 0,441	9,185± 0,367	9,515± 0,285	9,845± 0,196	5,36
ТД метилурацил:ПЭГ-1500 (1:6), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500: 9,000	8,079± 0,727	8,626± 0,690	9,076± 0,635	9,434± 0,566	9,557± 0,468	10,182± 0,407	10,599± 0,317	10,614± 0,159	5,21
ТД метилурацил:ПВП (1:2), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500: 3,000	6,951± 0,639	7,000± 0,560	7,123± 0,498	7,567± 0,454	7,786± 0,389	7,985± 0,319	8,124± 0,243	8,134± 0,162	4,94
ТД метилурацил:ПВП (1:6), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500: 9,000	4,057± 0,365	5,547± 0,443	6,778± 0,474	8,011± 0,480	8,567± 0,428	8,932± 0,357	9,567± 0,287	10,026± 0,200	4,67
ТД метилурацил:ПВП (1:10), этанол, водяная баня 40±2°C	1,500 15,000	3,536± 0,318	5,656± 0,463	7,782± 0,552	8,825± 0,529	9,871± 0,493	11,221± 0,448	11,342± 0,340	11,595± 0,231	4,83
Смесь метилурацил:ПВП (1:1)	1,500: 1,500	7,645± 0,688	8,546± 0,684	8,856± 0,619	8,899± 0,533	8,934± 0,446	8,987± 0,359	9,056± 0,271	9,112± 0,182	5,40

Приложение 3.

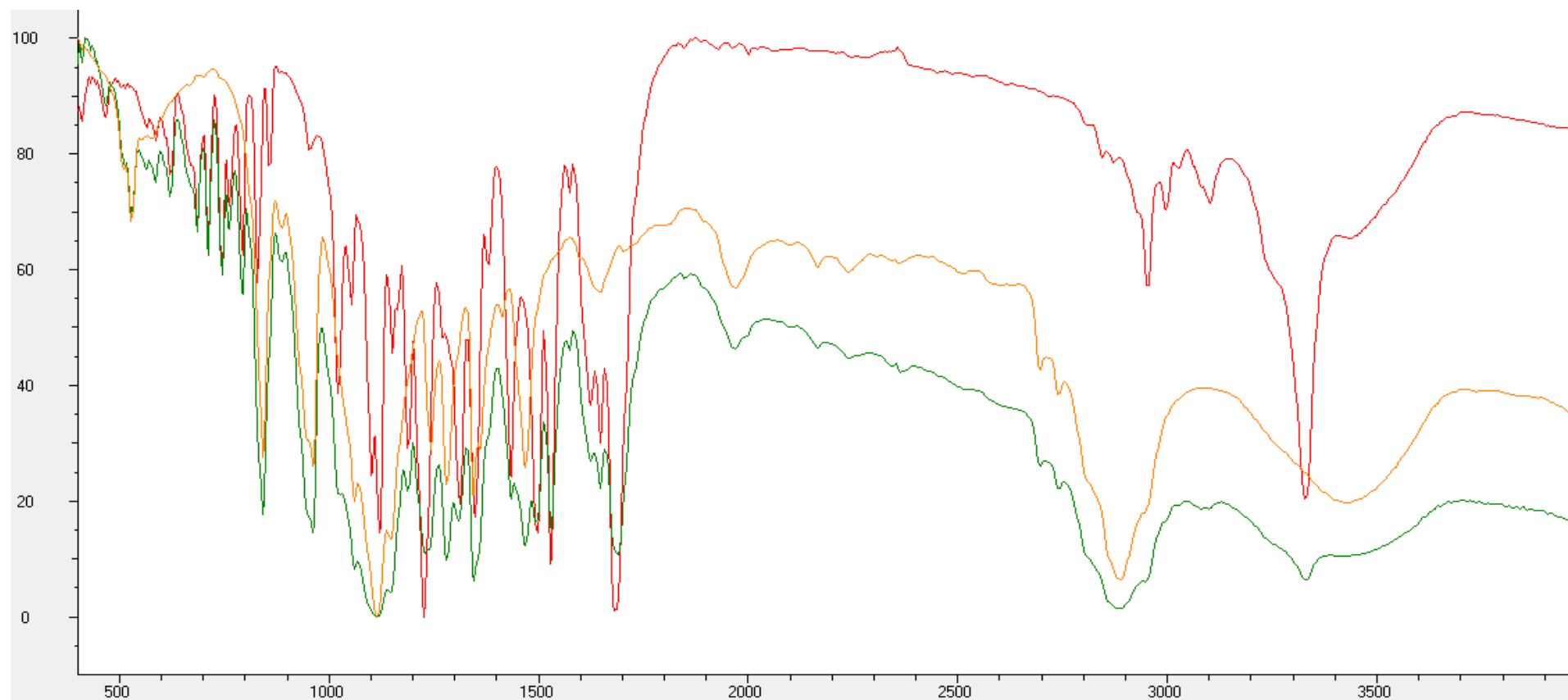


Рис. 17. Фрагменты ИК-спектров в области 4000-400 см⁻¹:

— Нифедипин субстанция

— ПЭГ-1500

— ТД (нифедипин:ПЭГ), 1:3 (по массе) выпаривание 100°C

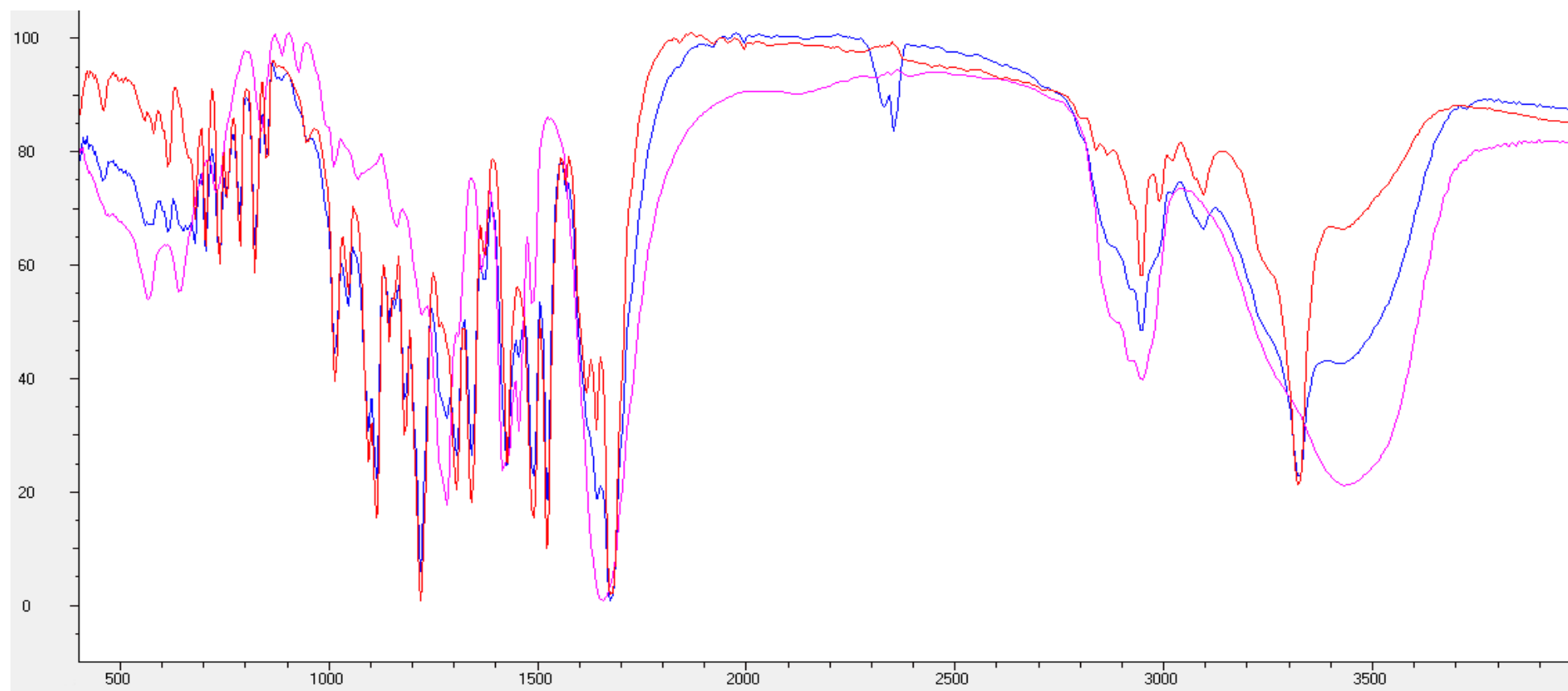


Рис. 18. Фрагменты ИК-спектров в области $4000-400\text{ см}^{-1}$:

— Нифедипин субстанция

— ПВП-10000

— ТД (Нифедипин:ПВП), 1:2 (по массе) выпаривание 100°C .

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2629843


Способ получения мази нифедипина (варианты)

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016119829
Приоритет изобретения 24 мая 2016 г.
Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 04 сентября 2017 г.
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 24 мая 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Приложение 5.

№ _____
«__» _____ 20__ г.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
к.ф.н. Литвинова Т.М.
«__» _____ 2017г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных достижений

Мы, ниже подписавшиеся, комиссия в составе: профессор, д.ф.н. Дёмина Н.Б., доцент, к.ф.н. Растопчина О.В., доцент, к.ф.н. Скляренко В.И. составили настоящий акт о том, что наше подразделение:

кафедра фармацевтической технологии Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

(наименование подразделения и учреждения)

использует в учебном процессе с «29» ноября 2017 г. следующее предложение: результаты научно-исследовательской работы по теме: «Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий» в курсе лекций и в лабораторном практикуме студентов по дисциплине «Фармацевтическая технология» по теме НИР «Повышение биодоступности лекарственных средств с помощью твердых дисперсий».

(название темы НИР подразделения, подавшего предложение для внедрения)

Авторы предложения: доцент, д.ф.н. Краснюк И.И. (мл.), преподаватель Грих В.В. кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации и трансляционной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Профессор, д.ф.н.

Дёмина Дёмина Н.Б.

Доцент, к.ф.н.

Растопчина Растопчина О.В.

Доцент, к.ф.н.

Скляренко Скляренко В.И.

Доцент, д.ф.н.

Краснюк Краснюк И.И. (мл.)

Преподаватель

Грих Грих В.В.

Приложение 6.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20 __ г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение,
адрес)

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

Проктодипин

торговое наименование лекарственного препарата

Нифедипин

Международное непатентованное или химическое наименование

Гель для наружного применения 0,2%, 50 г

Лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Проктодипин

Гель для наружного применения 0,2%, 50 г

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

(Сеченовский Университет)

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Физически стабильные, однородные, прозрачные гели светло-желтого цвета, без запаха
Подлинность	А) УФ-спектрофотометрия Б) Качественные реакции	УФ-спектр водной вытяжки геля в области от 190 до 500 нм должен иметь – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм. Оранжево-красное окрашивания при взаимодействии с 0,1 М раствором натрия гидроксида.
Размер частиц	Оптическая микроскопия	В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы при увеличении окуляра $15 \times$ и объектива $8 \times$ биологического микроскопа
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	Не менее 97,0% и не более 103%
рН водного извлечения	ГФ XIII Потенциометрический	5,0 до 6,0 (1,0% водный раствор)
Вязкость	ГФ XIII	От 7,0 до 10,10 Па·с
Масса (объем) содержимого упаковки	ГФ XIII	Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы
Упаковка	ГФ XIII	По 50 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена. По 1 тубе вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.
Герметичность упаковки	В соответствии с требованиями ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази».	

Маркировка	В соответствии с НД
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
Срок годности	2 года.

Состав на один гель.

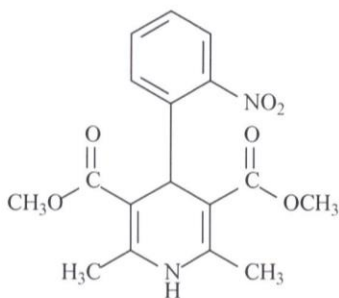
Активное вещество	
Нифедипин («Юник Кемикалс», Индия)	0,100 г
Вспомогательные вещества	
Поливинилпирролидон 400	30,450 г
Вода очищенная	19,000 г
Карбопол 980	0,250 г
Триэтаноламин	0,200 г

Нифедипин

ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ:

Диметиловый эфир 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА:



ЭМПИРИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА:

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА:

346,34

Описание. Гели светло-желтого цвета, гомогенные, прозрачные, без запаха. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази».

Подлинность.

А) УФ-спектрофотометрия.

УФ-спектры водных вытяжек мази и геля в диапазоне от 190 до 500 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту нифедипина – максимум поглощения при 340 ± 2 нм, минимум поглощения при 282 ± 2 нм.

Б) Качественные реакции.

Исследуемый образец – навеску (2,0 г) разработанных гелей взбалтывают в течение 5 мин в 50 мл воды, фильтруют через бумажный фильтр. Из полученного раствора отбирают 10 мл и смешивают с 5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Наблюдается оранжево-красное окрашивание, доказывающее наличие нифедипина в исследуемом образце.

Размер частиц.

Размер частиц в гелях определяют методом оптической микроскопии по следующей методике.

В качестве прибора используют биологический микроскоп, снабженный окулярным микрометром при увеличении окуляра 15× и объектива 8×. Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света.

Используют предметные стекла, обработанные с одной стороны следующим образом: по середине стекла абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу.

Методика. Отбирают пробу гелей массой не менее 5 г. Из пробы геля берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Пробу накрывают покровным стеклом (24×24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает 100 мкм.

Количественное определение.

Норма: содержание нифедипина должно быть $0,100 \pm 0,003$ г. ($100,000 \pm 3,000$ %).

Стандартный образец – нифедипин (ФС.2.1.0029.15)

Приготовление растворов.

Испытуемый раствор. Одну навеску геля (2 г) взбалтывают в течение 5 мин в 50 мл воды, фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм или бумажный фильтр, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор стандартного образца (СО) нифедипина. Около 0,05 г (точная навеска) нифедипина (ФС.2.1.0029.15) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500 мл воды, нагревают на водяной бане до полного растворения, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют поглощение (А) испытуемого раствора и раствора СО на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 340 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Содержание нифедипина в одном геле в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 1000 \times L \times 100} = \frac{A \times a_0 \times P}{A_0 \times 200 \times L}$$

A – поглощение испытуемого раствора;

A₀ – поглощение раствора СО нифедипина;

a₀ – навеска стандартного образца нифедипина, в граммах;

L – номинальное содержание нифедипина в 2 граммах;

P – содержание основного вещества в СО нифедипина, в процентах.

Измерение pH.

Определяют pH водной вытяжки из геля потенциометрически согласно ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия». К навеске изучаемого образца (2,0 г) прибавляют 50 мл воды очищенной и перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 минут при температуре 37±1°C. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр. В качестве прибора для потенциометрического определения pH используют ионометры или pH-метры с чувствительностью не менее 0,05 единиц pH или 3 мВ. Калибровка приборов производится по стандартным буферным растворам, приведенным в ОФС «Буферные растворы». Измерения проводят в интервале от 20 до 25°C. Электроды погружают в испытуемую водную вытяжку, измеряют pH. Значение pH должно быть в интервале 5,5±0,5.

Вязкость.

Структурно-механические параметры изучают в соответствии с требованиями ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость» по схеме «малый сдвиг-большой сдвиг-малый сдвиг» (разрушение-восстановление) в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹. Температура исследования составляет 20°C – соответствующая условиям хранения. Получают кривые нелинейного характера в координатах зависимости вязкости от градиента скорости сдвига. Показатель вязкости после разрушения и восстановления системы должен входить в диапазон от 7,0 до 10,10 Па·с.

Масса (объем) содержимого упаковки

Испытание осуществляют в соответствии с ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки». Отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Количественно удаляют содержимое из каждой упаковки и промывают все части упаковки растворителем. Высушивают и снова

взвешивают каждую упаковку вместе с соответствующими деталями. По разности масс вычисляют массу содержимого упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы – 50,0 г

Герметичность упаковки.

Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре $(60\pm 3)^{\circ}\text{C}$ в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков не из одной тубы.

Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными. Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

Упаковка.

Гели упаковывают по 50,0 г в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием с навинчивающимся колпачком из полипропилена.

На упаковку наносят этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87, или импортной, разрешенной на территории РФ или самоклеящуюся этикетку.

По 1 тубе вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или импортного, разрешенного на территории РФ.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка.

На этикетке для алюминиевой тубы указывают на русском языке: наименование лекарственного препарата (международное непатентованное и торговое), номер серии, срок годности, дозировку, лекарственную форму.

На пачке указывают на русском языке: наименование предприятия-изготовителя, адрес и телефон/факс, наименование владельца регистрационного удостоверения, его адрес и телефон, наименование препарата (международное непатентованное и торговое), лекарственную форму, дозировку, номер серии, срок годности, способ применения, условия хранения, условия отпуска, «Хранить в недоступном для детей месте», «По заказу ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», «Не использовать по истечении срока годности», регистрационный номер, штрих-код.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности 2 года.

Проректор по научно-исследовательской

и клинической работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Член-корреспондент РАН

д.м.н., профессор



Фомин В.В.