

На правах рукописи

ГРИХ ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

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

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

МОСКВА – 2018

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

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, доцент

Краснюк Иван Иванович (мл.)

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва

Защита состоится _____ на заседании Диссертационного совета Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13

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

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.09

доктор фармацевтических наук, профессор

Дёмина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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 фармации и медицине 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 лекарственные формы (МЛФ). Благодаря меньшему проявлению нежелательных эффектов, достаточно удобному применению они широко используются в дерматологии, проктологии, гинекологии и т.д. Блокатор кальциевых каналов – нифедипин широко применяется в терапии различных заболеваний благодаря сосудорасширяющему и гипотензивному действиям. Механизм его действия заключается в блокировке кальциевых каналов и ограничении поступления в клетку ионов кальция. 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 от 10.06.2013, патент CN1813766А от 09.08.2006 (Китай)). Существенный фактор, ограничивающий применение нифедипина – его крайне низкая растворимость в воде, что может в значительной мере снижать терапевтический эффект ФС при применении 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.

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 иные ЛФ в твердой фазе в виде твёрдых порошков смесей с полимерами.

Цель настоящего исследования состояла в теоретическом обосновании и экспериментальной разработке состава и технологии изготовления МЛФ нифедипина, содержащих его ТД.

Для достижения поставленной цели в работе предстояло решить следующие **задачи**:

1. Провести скрининг ФС для дальнейшего включения в виде ТД в МЛФ по следующим критериям: отсутствие для данного ФС мягких ЛФ 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) – геля и мази.

Научная новизна. 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 разработаны и теоретически обоснованы технологии 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. Разработаны технологии 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)» №2629843, а также заявкой РФ на изобретение «Способ получения геля нифедипина» №2017139594 от 15.11.2017.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД нифедипина с полимером (в качестве эквивалента субстанции ФС с улучшенными биофармацевтическими свойствами) в такие ЛФ, 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 новым продолжением развиваемого в нашей стране перспективного научно-практического направления – ТД в медицине. На основании проведенных исследований разработана оптимальная технология ТД нифедипина с ПЭГ-400. Обоснована и доказана возможность применения ТД нифедипина с ПВП и ПЭГ для получения инновационных для нифедипина МЛФ (гель и мазь) с терапевтической концентрацией нифедипина 0,2% для наружного применения. Разработаны технологические схемы 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).

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.

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 и др., 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.

Степень достоверности результатов. При проведении экспериментальных работ использованы: комплекс современных физико-химических методов исследования и сертифицированное оборудование. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований. Результаты, полученные различными независимыми методами, хорошо 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, Москва).

Личный вклад автора. Автором лично определены цели и задачи исследования, разработаны методологические подходы к их решению; проведен анализ научной литературы; выбраны составы и технология 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 исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов, написание диссертации, автореферата и публикаций.

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

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки.

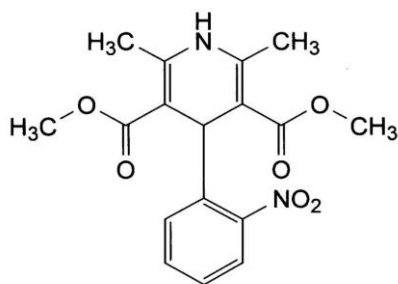
Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических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

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.

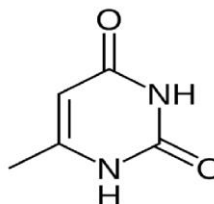
Публикации. По теме диссертации опубликованы 13 работ, в том числе 4 статьи, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ. Получен патент РФ на изобретение №2629843 от 04.09.2017, а также подана заявка РФ на изобретение №2017139594 от 15.11.2017.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. На основании проведенных исследований, анализа литературы и экспериментальных данных из ряда ФС отобраны субстанции: метилурацил (ОАО «Интерхим», Украина) и нифедипин («Unique Chemicals», Индия). Выбранные объекты соответствуют требованиям, перечисленным в задачах исследования, а именно обладают малой растворимостью в воде и возможностью введения в МЛФ.



Нифедипин



Метилурацил

В качестве носителей ТД использовали ПЭГ с молекулярными массами 400 и 1500 («Merck», Германия) и ПВП с молекулярной массой 10000 («Sigma-Aldrich», США). Выбранные объекты соответствуют требованиям, указанным в задачах исследования. Образцы ТД готовили методом «удаления растворителя». Рассчитанные количества ФС и полимера растворяли в спирте 95%, затем растворитель отгоняли под вакуумом (лабораторный вакуумный насос KNF, фирма KNF Neuberger, Германия) на водяной бане (SUB Aqua Pro, фирма Biosan, Латвия) при температуре 40±2°C. Основная проблема эксперимента заключалась в невозможности использования теста «Растворение для твердых

дозированных лекарственных форм» согласно методике ГФ XIII OFC 1.4.2.0014.15. Модифицированная методика изучения растворимости и скорости растворения ФС и ТД включает использование магнитной мешалки. Навески образцов для изучения растворения берут с таким расчетом, чтобы образовывался насыщенный раствор ФС. Температура опыта составляет $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Образцы растворяют в 150 мл воды при 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 восполнение среды водой до 150 мл. В случае необходимости пробу фильтруют через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон).

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. Рентгенофазовый анализ проводили на базе ФГУП Всероссийского НИИ авиационных материалов на аппарате ДРОН-4 (Россия). 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. Качество и стабильность при хранении полученных МЛФ определяли на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Изучение pH проводили на лабораторном иономере И-160 МИ (ООО «Измерительная техника», Россия). Микрокристаллоскопию проводили при десятикратном увеличении на цифровом микроскопе Levenhuk D50LNG (Китай), программное обеспечение для Windows - Levenhuk TourView. Реологические свойства полученных ЛФ изучали на базе Лаборатории научно-технического анализа и прогнозирования ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)». Использовали коаксиальный ротационный вискозиметр Lamy Rheology RM 200 (Франция), программное обеспечение Rheomatic.

Влияние состава и технологии ТД на характер высвобождения и растворимость нифедипина. Установлено, что растворение метилурацила из ТД по сравнению с порошковой субстанцией увеличивается незначительно (в 1,36 раза). В сравнении с ним введение нифедипина в ТД во всех случаях повышает растворимость и скорость растворения ФС в воде в сравнении с субстанцией. Для дальнейшего изучения на предмет введения в виде ТД в

МЛФ выбран нифедипин (ФС 2.1.0029.15) – типичный представитель производных 1,4-дигидропиридина. Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора ТД к концентрации насыщенного раствора субстанции через 60 мин ($1,299 \times 10^{-2}$ г/л) от начала растворения.

На рисунке 1 видно, что ТД нифедипина с ПВП (1:1 по массе) максимально повышает растворимость ФС в 12,9 раз – до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Растворимость нифедипина из ТД с ПЭГ-400 (1:3) возросла в 14,7 раза – до $18,994 \times 10^{-2}$ г/л (рисунок 2). Из ТД с ПЭГ-1500 (1:3) растворимость увеличилась в 14,1 раз – до $18,173 \times 10^{-2}$ г/л (рисунок 3). Изучено влияние технологии получения ТД на растворимость и скорость растворения ФС. Для этого совместным измельчением ФС и ПВП в аптечной ступке в течение 1 мин получали смесь нифедипина с ПВП (1:1 по массе). Доказано, что растворение нифедипина из смеси с ПВП не позволяет добиться столь выраженного, стабильного повышения растворимости, как в случае с ТД. На рисунке 1 видно, что концентрация ФС в растворе ТД с ПВП (1:1 по массе) 15 мин составляет $15,134 \times 10^{-2}$ г/л и далее плавно повышается до $17,000 \times 10^{-2}$ г/л. Значительного повышения растворимости нифедипина из смеси с ПВП не наблюдается ($2,400 \times 10^{-2}$ г/л к 60 мин) – в 1,8 раза больше, чем у субстанции. Установлено, что повышение содержания ПЭГ в ТД не приводит к аналогичному повышению растворимости ФС из ТД (рисунки 2, 3). Таким образом, увеличение содержания ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в ТД с ФС с оптимального соотношения по массе 3:1 до 5:1, 7:1, 10:1, 15:1 увеличивает растворимость нифедипина не столь значительно – в 10,1 и 12,0; 11,2 и 13,4; 9,4 и 5,0; 5,1 и 5,4 раз, соответственно. Наблюдаемое явление связано, по-видимому, с эффектом высаливания.

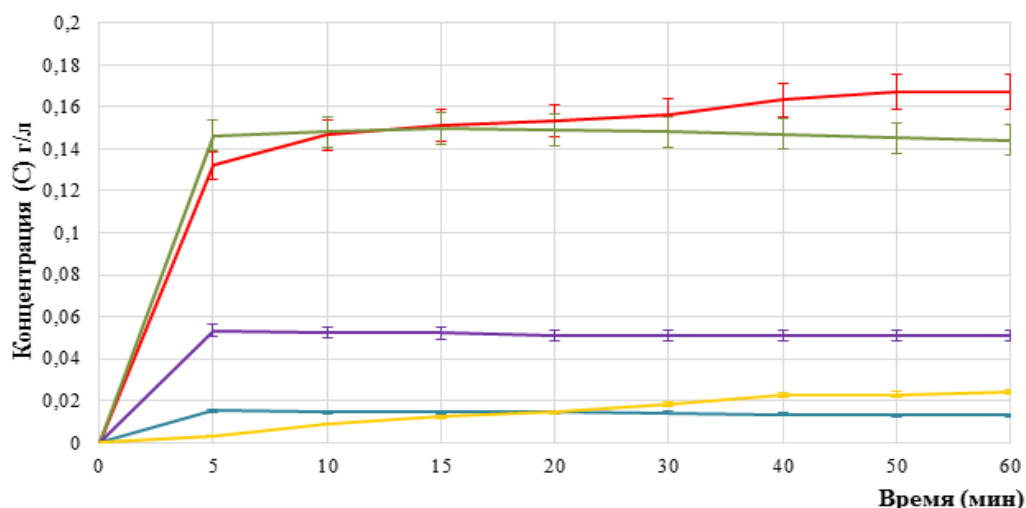


Рисунок 1. Влияние количеств ПВП на растворимость Нифедипина из ТД

- Нифедипин субстанция
- Смесь (Нифедипин:ПВП) 1:1
- ТД (Нифедипин:ПВП) 1:1
- ТД (Нифедипин:ПВП) 1:2
- ТД (Нифедипин:ПВП) 1:4

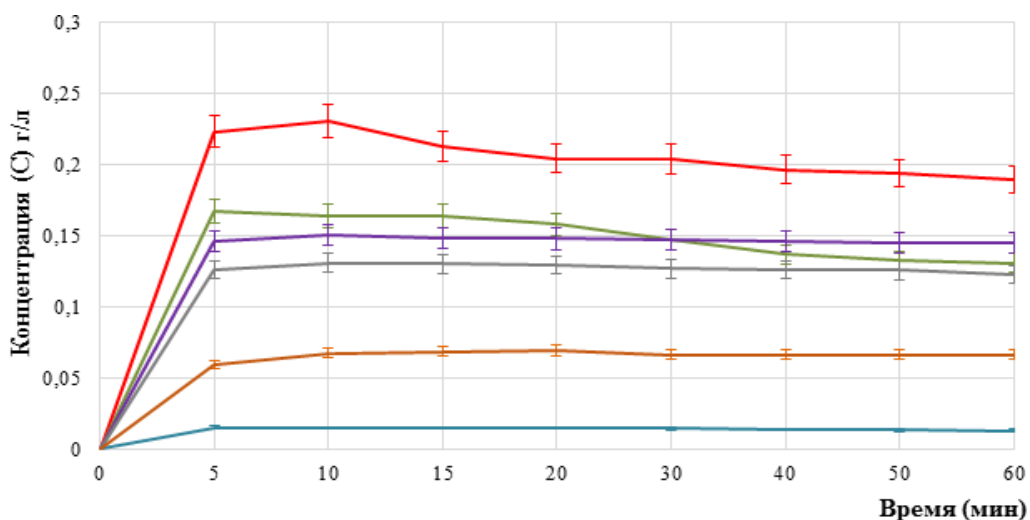


Рисунок 2. Влияние количеств ПЭГ-400 на растворимость Нифедипина из ТД

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| — 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 |

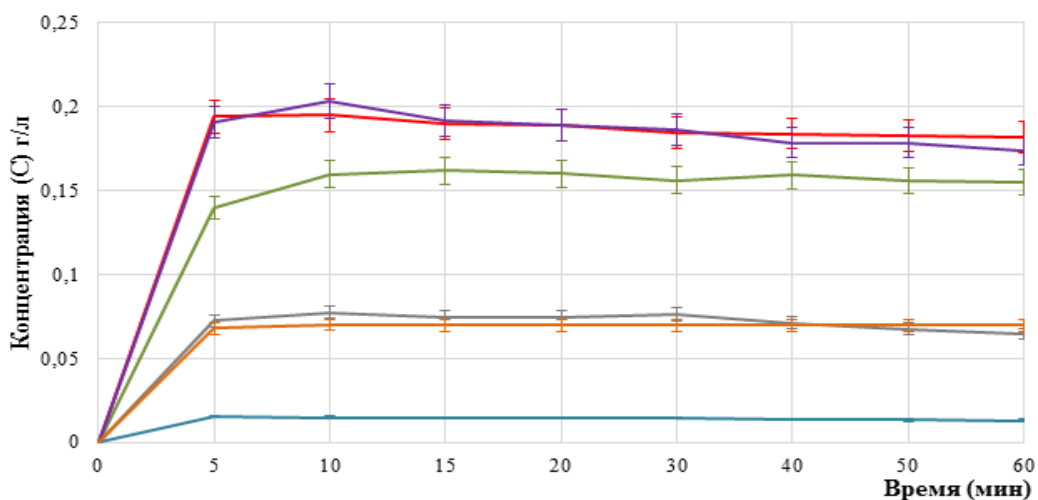


Рисунок 3. Влияние количеств ПЭГ-1500 на растворимость Нифедипина из ТД

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| — 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 |

В результате проведённых исследований определено влияние технологии ТД на процесс растворения. В качестве оптимальной выбрана технология ТД, включающая: соотношение ФС:ПВП 1:1-2, соотношение ФС:ПЭГ 1:3; использование спирта 95% в качестве растворителя; получение ТД методом отгонки растворителя при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

Изучение возможных механизмов изменения растворимости и скорости высвобождения нифедипина из ТД. В задачи исследования входило выявление механизмов увеличения растворимости и скорости высвобождения нифедипина из ТД.

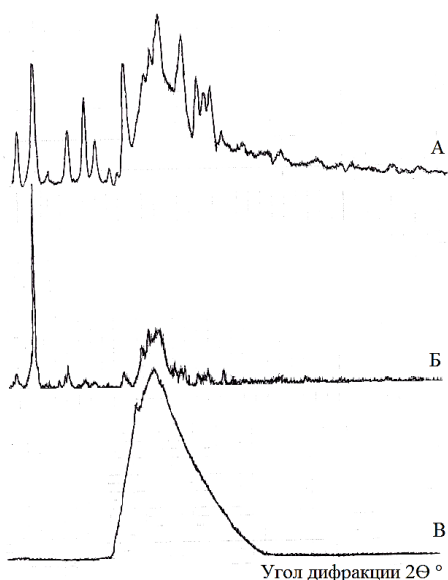


Рисунок 4. Результаты рентгено-фазового анализа:

А - Нифедипин; Б - ТД

(Нифедипин:ПВП) 1:1 по массе; В - ПВП

Результаты рентгенофазового анализа.

Рентгенограммы ТД с ПВП фиксируют дифракцию рентгеновских лучей на структуре полимера и снижение (или полное исчезновение) дифракции на кристаллической структуре ФС, что свидетельствует о значительной потере кристаллического строения ФС и образовании твердых растворов ФС в матрице полимера (рисунок 4).

Микрорентгенофазовый анализ.

Согласуется и во многом дополняет результаты рентгенофазового анализа. По результатам исследования (рисунок 5) субстанция нифедипина – мелкие, зеленовато-желтые, прозрачные кристаллы квадратной и прямоугольной формы с целыми краями

(рисунок 5А). После удаления растворителя рекристаллизованный нифедипин также представлен в виде зеленовато-желтых кристаллов квадратной и прямоугольной формы (рисунок 5Б). Полимеры (ПВП, ПЭГ) представляют собой однородную, прозрачную массу без выраженной внутренней структуры (рисунки 5В, Д, Ж). Картина ТД с ПВП и ТД с ПЭГ (рисунки 5Г, Е, З) во многом идентична соответствующим полимерам: типичные кристаллы ФС не наблюдаются. В ТД с ПВП и ПЭГ-400 выявлен ряд структур некристаллического характера – по-видимому, полиморфные модификации ФС и полимеров.

Изучение рассеивания света в водных растворах нифедипина. Одной из возможных причин повышения растворимости и скорости высвобождения ФС из ТД может быть образование коллоидного раствора ФС, стабилизированного молекулами полимера при растворении ТД. Растворы ТД с изучаемыми полимерами проявляют опалесценцию и явление Тиндаля-Фарадея. В отличие от растворов субстанции и полимеров при пропускании тонкого пучка света через раствор ТД наблюдается рассеивание света синеватого оттенка. Наличие конуса Тиндаля в растворе ТД обусловлено коллоидно-дисперсным состоянием солюбилизированной ФС (рисунок 6).

ИК-спектроскопия. Не выявлено явных признаков ковалентного взаимодействия нифедипина с ПВП и ПЭГ в ТД. На ИК-спектрах ТД наблюдается уменьшение интенсивности поглощения полос ФС, обусловленное, по-видимому, экранирующим действием полимеров.

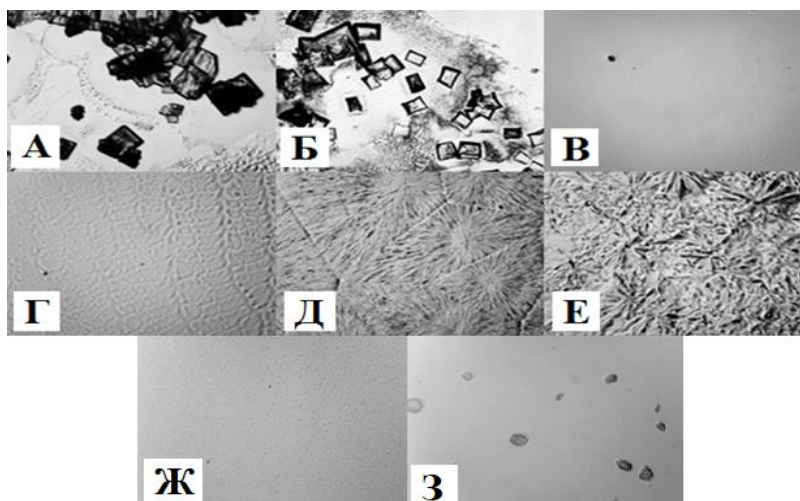


Рисунок 5. Результаты микрокристаллоскопического анализа:

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).

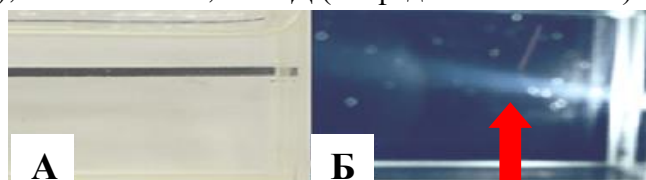


Рисунок 6. Наблюдение эффекта Фарадея-Тиндаля в водном растворе (Нифедипин-ПЭГ-400 1:3 по массе):

А – Внешний вид раствора после фильтрации (0,45 мкм);
 Б – Пропускание света раствором ТД (конус отмечен стрелкой).

Разработка составов и технологий получения МЛФ нифедипина с применением его ТД. Основной задачей исследования являлась разработка технологий МЛФ нифедипина с применением его ТД. Перспективными в данном случае являются мази и гели. С точки зрения биофармации одним из факторов, оказывающих влияние на терапевтическую эффективность МЛФ, является тип используемой основы. В связи с этим, методом равновесного диализа изучены скорость и полнота высвобождения ФС из модельных смесей на различных типах основ, содержащих терапевтическую концентрацию нифедипина 0,2%, приготовленных с применением его ТД. В результате проведенных исследований установлено, что введение ТД в модельные смеси во всех случаях повышает высвобождение нифедипина из мазей и гелей.

Технология получения мазей, содержащих ТД нифедипина. Наиболее перспективными в случае ТД являются дифильные или гидрофильные основы. При введении ТД в данные типы основ наблюдается значительное повышение высвобождения ФС. 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. Состав №2 получали введением раствора компонентов ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) в спирте 95% в аналогичную основу. При изготовлении эмульсионной мази на дифильной основе (состав №3) раствор компонентов ТД (нифедипин:ПВП 1:1 по массе) в спирте 95% эмульгировали с ланолином до характерного звука крепитации и смешивали с вазелином.

Технология получения гелей, содержащих ТД нифедипина. При изготовлении геля предварительно в течение часа в воде выдерживали гелеобразователь (производное акриловой кислоты – карбопол 2020 (Carbopol® 2020 NF Polymer, Индия)), к набухшему гелеобразователю прибавляли нейтрализующий агент – водный раствор триэтаноламина (ТЭА) («BASF», Германия), в прозрачный гель вводили ТД – раствор нифедипина в ПЭГ-400, полученный при 40±2°С.

Таким образом, для дальнейшего изучения изготовлены мази и гели, составы которых представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Составы разработанных мазей (на 100 г)

Ингредиент		Состав №1	Состав №2	Состав №3
нифедипин		0,200	0,200	0,200
спирт 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

Таблица 2 – Составы разработанных гелей (на 100 г)

Ингредиент		Состав №4	Состав №5	Состав №6	Состав №7	Состав №8
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

Анализ высвобождения нифедипина из разработанных мазей и гелей. Для изучения скорости и полноты высвобождения нифедипина из разработанных МЛФ использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. 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. В

результате проведенных исследований установлено, что введение ТД в мази и гели повышает высвобождение нифедипина из МЛФ. По результатам анализа выявлено, что мази, изготовленные на дифильной и гидрофильной основах с применением метода ТД (составы №1, 2, 3), имеют наибольшую степень высвобождения относительно мази-сравнения. В сравнении с гидрофобной основой, содержащей ФС, введение раствора компонентов ТД (нифедипин и ПВП) в спирте 95% в мазь на дифильной основе (состав №3) увеличивает высвобождение нифедипина в 2,70 раза; 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 (рисунок 7).

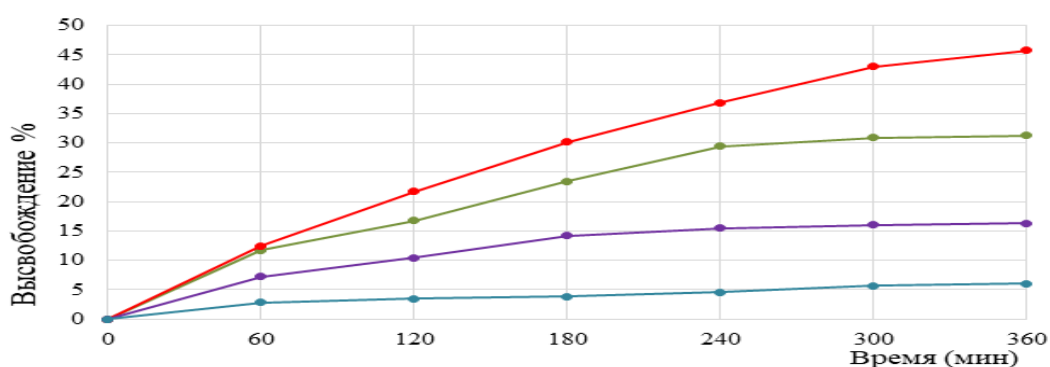


Рисунок 7. Высвобождение Нифедипина из разработанных мазей

— Состав №2 — Состав №1 — Состав №3 — Мазь на гидрофобной основе

Образцы гелей, изготовленных на гидрофильной основе с применением метода ТД, также имеют наибольшую степень высвобождения по сравнению с мазью сравнения. Наилучшими в этом отношении являются гели составов №4 и №5, из которых высвобождение нифедипина увеличилось в 3,54 и 3,72 раза соответственно. Из гелей составов №6, 7 и 8 высвобождение нифедипина увеличилось в 2,80; 1,70 и 2,00 раза, соответственно (рисунок 8).

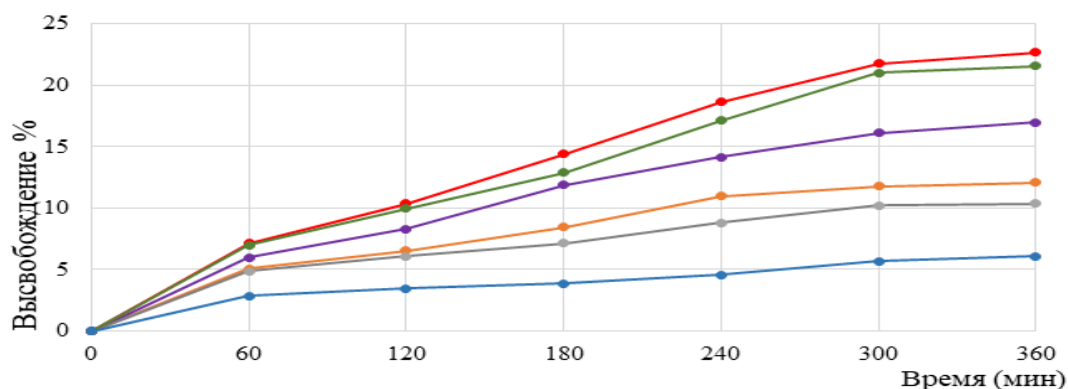


Рисунок 8. Высвобождение Нифедипина из разработанных образцов гелей

— Состав №5 — Состав №4 — Состав №6
 — Состав №8 — Состав №7 — Мазь на гидрофобной основе

Реологические свойства исследуемых образцов гелей. Сравнительное изучение структурно-механических характеристик полученных гелей осуществляли на коаксиальном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция), программное обеспечение Rheomatic. 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 (рисунок 9). 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. Узкая «петля гистерезиса» для составов №4, 5, 6 свидетельствует об их низкой текучести, что в дальнейшем позволит избежать потерь в процессе аппликации.

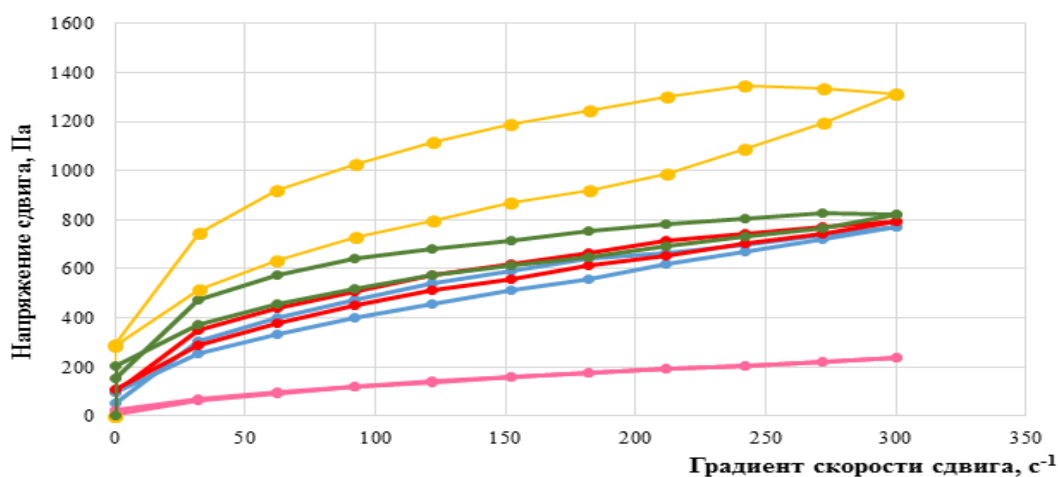


Рисунок 9. Зависимость касательного напряжения сдвига от скорости сдвига для разработанных образцов гелей (разрушение, восстановление)

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

При изучении вязкости исследуемых образцов получена реограмма зависимости вязкости от градиента скорости сдвига, представленная на рисунке 10 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.

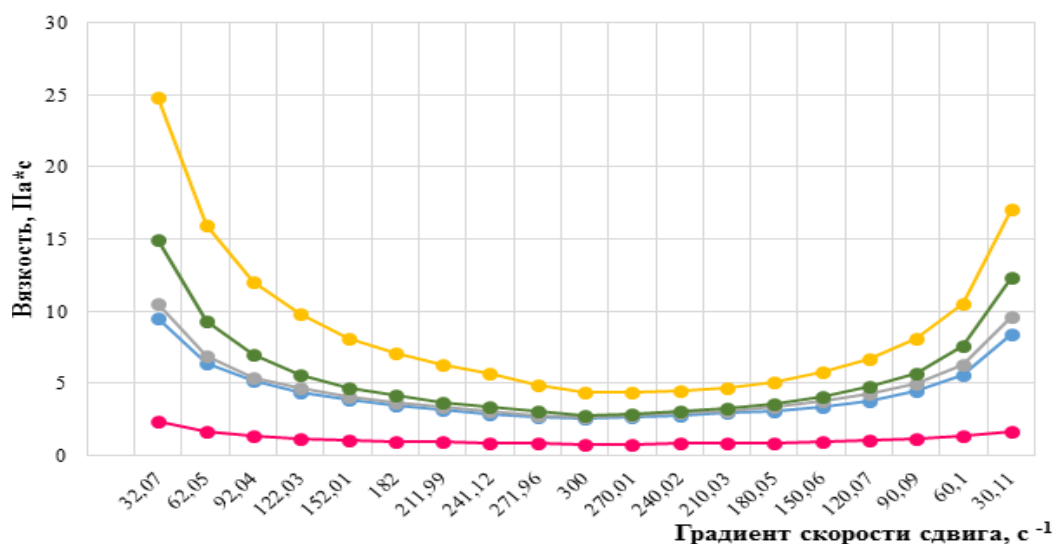


Рисунок 10. Кривые вязкости разработанных образцов гелей

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

Исследование агрегативной устойчивости осуществляли методом центрифугирования испытуемых образцов гелей. Испытуемый образец геля в количестве 5 мл помещали в центрифужные пробирки Greiner Bio-one емкостью 15 мл и центрифугировали на центрифуге Biosan LMC-3000 (Германия) при скорости 3000 об/мин в течение 5 мин. При изучении композиций исследовалась способность к выделению жидкой фазы (воды и других компонентов). По результатам эксперимента доказано, что испытуемые образцы гелей обладают стабильностью, а также устойчивостью к расслоению и синерезису.

На основании проведенных исследований для дальнейшего изучения выбраны мазь состава №1 и гель состава №5.

Оценка качества полученных мази и геля. Проводилась по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение содержания ФС, значение рН водного извлечения, вязкость, стабильность в процессе хранения. Результаты исследуемых показателей качества разработанных МЛФ представлены в таблице 3. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что основные технологические характеристики полученных МЛФ удовлетворяют требованиям спецификации.

Изучение стабильности разработанных МЛФ при хранении. Полученные мазь и гель были заложены на хранение. Исследование осуществляли в соответствии с ГФ XIII «Сроки годности лекарственных средств». Образцы МЛФ хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена. Исследуемые образцы 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, количественное содержание ФС, рН (таблицы 4, 5).

Таблица 3 – Спецификация разработанных мази и геля.

Показатель	Метод	Норма	
		Мазь состава №1	Гель состава №5
Описание	Визуальный, органолептический	Гомогенная однородная мазь светло-желтого цвета, без запаха	Гомогенный прозрачный гель желтого цвета, без запаха
Подлинность нифедипина	А) УФ-спектрофотометрия Б) Качественная реакция	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.
рН 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% и не более 103%	Не менее 97% 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 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 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

Таблица 4 – 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 5 – Показатели качества геля состава №5 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

Технологические схемы производства мази и геля, содержащих ТД нифедипина. По результатам проведенных исследований предложены технологические схемы получения мази и геля (рисунки 11, 12). 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 геля 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 нифедипин и ВВ.

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.

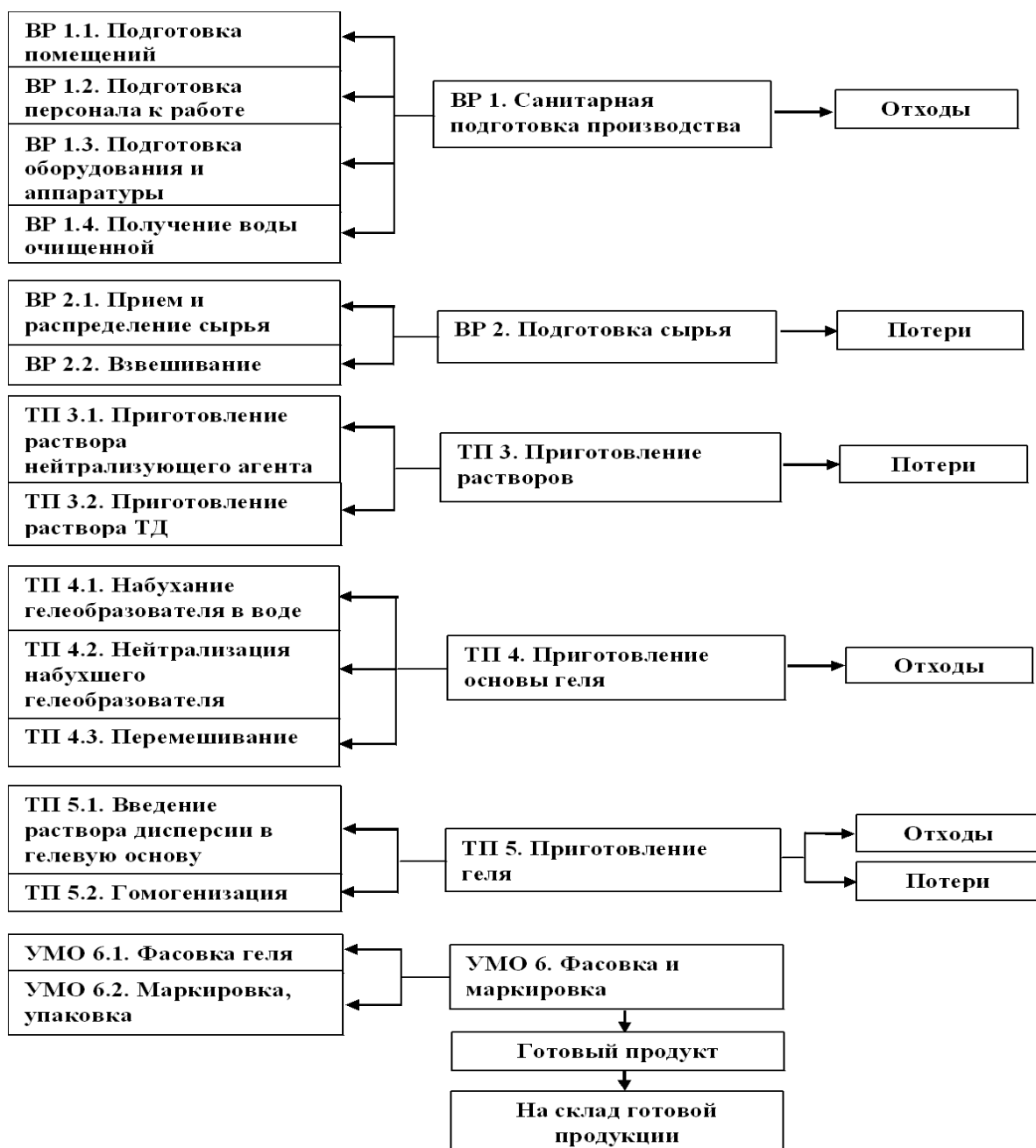


Рисунок 11. Технологическая схема производства геля с ТД нифедипина

Технологическая схема получения мази состоит из следующих стадий:

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

VP 2. Подготовка сырья. На этапе подготовки исходных материалов отвешивают нифедипин и ВВ.

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-turraх, 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.

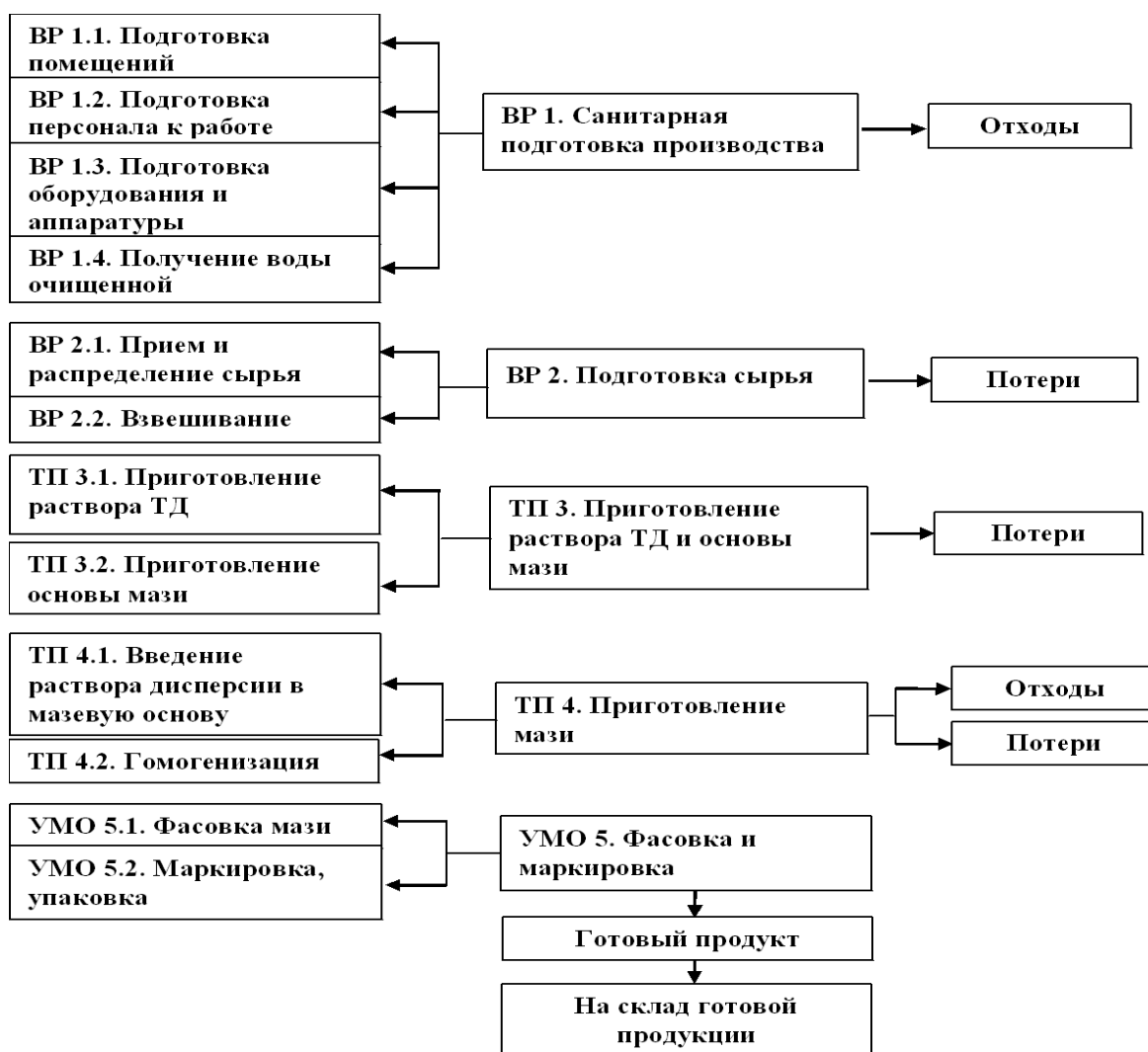


Рисунок 12. Технологическая схема производства мази с ТД нифедипина

Предложенные схемы производства мази и геля технически совершенны и перспективны, так как совмещают получение ТД, смешивание компонентов, гомогенизацию,

получение ГЛФ 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 представленные технологии можно использовать в качестве импортозамещения, а именно – на их основе могут быть разработаны и созданы отечественные инновационные МЛФ, содержащие ТД нифедипина с улучшенными биофармацевтическими параметрами. Исходя из анализа показателей качества, наиболее перспективной МЛФ нифедипина, изготовленной с применением метода ТД, является гель – наиболее стабильный при хранении. Полученный гель отвечает всем требованиям ГФ XIII, ОФС.1.4.1.0008.15, является прозрачным, однородным и имеет гелеобразную консистенцию, при аппликации легко наносится, не обладает липкостью, не пачкает одежду, стабилен в течение 24 мес. Использование геля на водной основе повышает комфортность применения ЛФ, снижает риск развития побочных эффектов, раздражающего действия.

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Грих В.В.** Устройство для сбора и фасовки мазей при их изготовлении в производственной аптеке / В.В. Грих // *Материалы III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».* Санкт-Петербург: 25-26 апреля, 2013. – С. 154–155.
2. Беляцкая А.В. Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, О.И. Никулина, **В.В. Грих** // *Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации.* Издательство «Перо». – Москва, 2014. – С. 62-66.
3. Грих В.В. Влияние твёрдых дисперсий на биодоступность блокатора кальциевых каналов / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, Т.М. Кошелева // *Материалы VI Международной научно-методической конференции «Фармообразование».* Воронеж, 2016. – С. 252–255.
4. Краснюк И.И. (мл.) Перспективы применения твёрдых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, **В.В. Грих**, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова // *Фармация.* 2016. – №6. – С. 7–11.
5. **Грих В.В.** Перспективы применения твёрдых дисперсий метилурацила в медицине и фармации / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова, Т.М. Кошелева, Л.В. Овсянникова, О.Н. Плахотная, Л.А. Король, А.Н. Галайко // *Фармация.* 2016. – №5. – С. 9–13.

6. **Грих В.В.** Изучение растворимости нифедипина в присутствии полиэтиленгликоля в твердых дисперсиях / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // *Материалы LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, актуальные проблемы современной медицины и фармации.* Минск, 2017. – С. 1531.
7. **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.И. Краснюк, О.И. Степанова, А.А. Евграфов // *Материалы II Международной научной конференции «Science: discoveries and progress».* Карловы Вары – Москва, 2017. – С. 473–475.
8. **Грих В.В.** Использование готовых лекарственных препаратов при экстемпоральном изготовлении мягких лекарственных форм / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, **В.В. Грих**, О.В. Растопчина, В.Г. Янкова // *Фармация.* 2017. – №4. – С. 28–32.
9. Способ получения мази нифедипина (варианты): **патент РФ на изобретение №2629843 / Грих В.В. (RU)**, Краснюк И.И. (мл.) (RU), Степанова О.И. (RU), Беляцкая А.В. (RU), Краснюк И.И. (RU), Краснюк О.В. (RU) – Заявл. 24.05.2016; **Опубл. 04.09.2017. Бюллетень №25.**
10. Способ получения геля нифедипина: **заявка РФ на изобретение №2017139594 / Грих В.В. (RU)**, Краснюк И.И. (мл.) (RU), Степанова О.И. (RU), Беляцкая А.В. (RU), Краснюк И.И. (RU), Атякшин Д.А. (RU) – Заявл. 15.11.2017.
11. **Грих В.В.** Изучение растворимости производного 1,4-дигидропиридина в присутствии поливинилпирролидона-10000 в твердых дисперсиях / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, И.И. Краснюк // *Материалы V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации».* - Шымкент, Республика Казахстан, 2017. – С. 157.
12. **Грих В.В.** Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, В.В. Тарасов, Д.А. Козин, Е. Нестеренко // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2018. – №1 (22). – С. 36–38.
13. **Грих В.В.** Изучение оптических свойств растворов производного 1,4-дигидропиридина и его твёрдых дисперсий с полимером / **В.В. Грих**, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, Т.М. Кошелева // *Материалы VII Международной научно-методической конференции «Фармобразование».* Воронеж, 2018. – С. 423–425.

Список использованных сокращений

БД – биологическая доступность	НД – нормативная документация
ВВ – вспомогательное вещество	ПВП – поливинилпирролидон
ГЛФ – готовая лекарственная форма	ПЭГ – полиэтиленгликоль
ИК – инфракрасный	ТД – твёрдая дисперсия
ЛП – лекарственный препарат	ТЭА – триэтаноламин
ЛФ – лекарственная форма	УФ – ультрафиолетовый
МЛФ – мягкая лекарственная форма	ФС – фармацевтическая субстанция