

На правах рукописи

МАХОТИНА МАРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ АПТЕЧНОГО
ИЗГОТОВЛЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЬ® ГЕЛЯ**

14.04.01. – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор **Петров Александр Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Олешко Ольга Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармацевтической технологии;

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;

Ведущая организация:

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.

Защита диссертации состоится «19» июня 2018 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2. Тел./факс (342) 233-55-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Потребность в препаратах, изготавливаемых в аптечных условиях, не теряет своего значения, несмотря на значительный рост ассортимента готовых лекарственных средств (Пархач М.Е., 2016; Егорова С.Н., 2013; Михайлова Г.В., 2012). Важную часть в номенклатуре таких препаратов составляют мази – мягкая лекарственная форма (МЛФ), предназначенная для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раны (Тихонов А.И., 2004; Ярных Т.Г., 2012; Shelke Usha Y., 2015), что связано с наличием у этой лекарственной формы ряда преимуществ: возможность достижения высокой концентрации лекарственных средств в коже, тканях, биологических средах и отдельных органах, простота и относительная безопасность данного способа по сравнению с другими вариантами введения лекарственных средств (пероральный, инъекционный и др.).

Потребность в мазях постоянно растет. Так, по данным котировок муниципальных закупок, в 2010 г. потребность в экстемпоральных мазях составляла 1% в общей структуре ассортимента аптечного изготовления для нужд лечебно-профилактических учреждений (Сабиржан Р.Р., 2012); в 2014 г. эта потребность выросла до 7%, а на первое полугодие 2016 года она составила уже 7,6%, заняв второе место в структуре аптечного ассортимента. Отчетливая тенденция увеличения потребности в экстемпоральных мазях свидетельствует о необходимости их изготовления.

Известно, что важнейшей составляющей любой мази является основа, причем наиболее перспективной для аптечного изготовления МЛФ признана группа гидрофильных основ благодаря хорошей совместимости с лекарственными средствами, наилучшей степени высвобождения их в тканях и, как следствие, высокой биодоступности (Карабинцева Н.О., 2011, Реррас Н.А., 1987). Одним из представителей данной группы является отечественное лекарственное средство Тизоль[®] гель, широко используемое как готовый препарат и в качестве основы для получения МЛФ. Изготовление препаратов на основе Тизоля[®] в настоящее время осуществляется в более 30 производственных аптеках в разных городах России (г. Москва, г. Екатеринбург, г. Тюмень, г. Иркутск, г. Самара, г. Пенза, г. Краснодар, г. Киров, г. Ижевск и т.д.). Востребованность Тизоля[®] связана с тем, что прописи на этой основе безопасны и представляют собой трансдермальные терапевтические системы, обладающие высокой фармакологической эффективностью, что подтверждено результатами их доклинических и клинических исследований и многолетним опытом применения в медицинской практике (Емельянов А.С., 2010; Емельянова И.В., 2011; Ларионов Л.П., 2003; Замятин А.В., 2008; Зеленцова В.Л., 2003; Соколова Л.А., 2002).

Вместе с тем в настоящее время существует ряд важных проблем, связанных с аптечным изготовлением мазей на основе Тизоля[®] (необходимость оптимизации технологического процесса, разработки нормативно-технической документации, систематизации прописей для практического применения), решение которых представляется целесообразным благодаря всестороннему исследованию основы Тизоль[®].

Степень разработанности темы исследования. Начиная с момента разработки лекарственного средства Тизоль® Емельяновой И.В. и др. (1993 г.) до настоящего времени, проведены многочисленные доклинические и клинические исследования, доказывающие эффективность и безопасность Тизоля® и рецептурных прописей на его основе в различных областях медицины (Галимзянов Ф.В., Берзин С.А., Ронь Г.И., Ларионов Л.П., Цап Н.А., Замятин А.В., Соколова Л.А. и др.). В то же время значительный объем исследований посвящен контролю качества отдельных составов на основе Тизоля®, а также исследованию технологических аспектов их изготовления (Смагина Т.А., Сичко А.И., Кобелева Т.А., Бекетов Б.Н. и др.). Однако нет научных разработок, посвященных повышению эффективности технологии аптечного изготовления МЛФ на основе Тизоля®, а также недостаточно данных о структурно-технологических исследованиях этой основы, позволяющих обосновать ее возможности в технологии МЛФ.

Цель исследования

Структурно-технологические исследования основы Тизоль® геля и повышение эффективности технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на этой основе.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности структуры основы Тизоль®;
2. Провести анализ совместимости Тизоля® с лекарственными средствами и их биодоступности в опытах *in vitro*;
3. Оценить технологические свойства и стабильность основы Тизоль® и рецептурных прописей на его основе;
4. Систематизировать рецептурные прописи на основе Тизоля® в форме мануала в электронном и бумажном виде для практического применения;
5. Провести анализ классической технологии рецептурных прописей на основе Тизоля® и обосновать особенности этой технологии;
6. Провести исследования по усовершенствованию классической технологии прописей на основе Тизоля® и обосновать целесообразность предлагаемой технологии в аптечной практике;
7. Разработать аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля® по предлагаемой технологии.

Научная новизна исследования. В процессе экспериментальных исследований впервые проведены комплексные структурно-технологические исследования основы Тизоль® геля, которые позволили объяснить отличительные преимущества технологии рецептурных прописей на этой основе в сравнительном аспекте с классической аптечной технологией мазей на других гидрофильных основах: возможность изготовления при комнатной температуре, отсутствие необходимости предварительной подготовки основы и введения вспомогательных веществ.

Впервые усовершенствована технология изготовления прописей на основе Тизоля®, позволяющая получать мази требуемого качества непосредственно в конечной упаковке за достаточно короткое время.

Практическая значимость и внедрение результатов работы. Предложена инновационная технология прописей на основе Тизоля[®], позволяющая повысить качество получаемых мазей, существенно ускорить процесс их изготовления, снизить временные трудозатраты при изготовлении прописей по сравнению с классической технологией, а именно: для мазей-растворов – на 28-37%, для мазей-эмульсий – на 31-37%, для мазей-суспензий – на 22-27%, для комбинированных мазей – на 21-38%.

Разработаны аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии для каждого типа мази (мазь-раствор, мазь-эмульсия, мазь-суспензия, комбинированная мазь).

Предлагаемая технология прописей на основе Тизоля[®] внедрена в практическую деятельность некоторых производственных аптечных организаций г. Екатеринбурга (ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329», аптека № 421 ЕМУП «Здоровье», аптека № 231 ЕМУП «Здоровье»). Рецептурные прописи, получаемые по предлагаемой технологии, внедрены для использования в практике медицинских организаций г. Екатеринбурга (ГБУЗ СО «СООД», МАУ «ДГКБ №9», ООО «ЦСМТ»).

Разработана электронная база данных по выписке прописей на основе Тизоля[®], которая может использоваться в практической деятельности врачей разного профиля.

На основании результатов диссертационного исследования разработан и издан справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль», г. Екатеринбург, под ред. д.ф.н., проф. А.Ю. Петрова, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2016 г., который в настоящее время используется в практической деятельности аптечных и медицинских организаций, а также внедрен в учебный процесс на кафедре фармации, кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кафедре фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования. Методологический подход основывается на выполнении комплекса физических, физико-химических, технологических, фармацевтических, микробиологических исследований, позволяющих провести всестороннее изучение Тизоль[®] геля как основы мягких лекарственных форм.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования структуры, свойств и стабильности Тизоля[®] и рецептурных прописей на его основе.

2. Анализ классической технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоля[®], обоснование особенностей этой технологии с учетом проведенных ранее структурно-технологических исследований Тизоля[®].

3. Описание предлагаемого способа усовершенствования классической технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоля[®], сравнительный анализ технологий и получаемых рецептурных прописей.

4. Итоги внедрения результатов исследования по совершенствованию технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль[®] геля в аптечную и медицинскую практику, а также в учебный процесс.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Полученные результаты исследования и сформулированные выводы в полной мере раскрывают тему диссертации, соответствуют поставленной цели и решаемым задачам, являются статистически достоверными и основанными на анализе достаточного количества экспериментального материала с использованием высокотехнологичного оборудования.

Результаты работы представлены на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (2011 г., Екатеринбург), на V-й международной телеконференции «Фундаментальные науки и практика» (2011 г., Томск), на II-й Международной научно-практической конференции «Актуальные достижения европейской науки» (2011 г., София), на II-й Международной научно-практической конференции «Передовые научные разработки» (2011 г., Прага), на конференции «Актуальные вопросы фармации» (2011 г., Тюмень), на II-й международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (2011г., Санкт-Петербург), на XIX-ом Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2012 г., Москва).

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, № государственной регистрации ВНИЦ АААА-А16-116070410063-1.

Личный вклад автора. Автором выбрано направление исследования, осуществлен поиск и анализ литературных источников по проблематике работы, сформулирована цель, определены задачи, пути их решения, проведены экспериментальные исследования, проанализированы, обобщены и внедрены в практику полученные результаты. В работах, выполненных в соавторстве, автором выполнен сбор, аналитическая, статистическая обработка материалов исследований, научное обоснование и обобщение результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а полученные результаты работы – области исследования специальности, а именно пункту 8 - «Совершенствование технологии малосерийного изготовления лекарственных средств».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 3 – в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Издан справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Гизоль» под ред. д.ф.н., проф. А.Ю. Петрова.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 197 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу описания объектов, материалов и методов исследования, 3 главы, содержащие результаты собственных экспериментальных исследований и их обсуждение, заключение, список литературы, включающий 151 отечественных и 18 иностранных авторов, 20 приложений. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава содержит литературные данные о последних разработках в области МЛФ – трансдермальных терапевтических системах, в которых в качестве носителей лекарственных средств используются везикулы или полимерные наночастицы. Описано современное состояние вопроса о вспомогательных веществах для изготовления МЛФ, показано, что гидрогели с точки зрения разработки новых эффективных мазей представляют большой практический интерес. Подробно представлен материал об опыте применения в медицине и фармации титансодержащего глицерогидрогеля Тизоль® – лекарственного средства, широко используемого как готовый лекарственный препарат для местного и наружного применения и в качестве гидрофильной основы для получения МЛФ. Обоснована целесообразность получения прописей на основе Тизоля® и необходимость проведения работы по совершенствованию технологии их изготовления.

Вторая глава содержит описание объектов, материалов и методов исследования. Указан объект исследования – основа Тизоль®, а также приведен список субстанций, использованных для изготовления составов на этой основе. Представлен перечень реактивов, вспомогательных веществ и оборудования, применяемых в работе. Описаны использованные в ходе выполнения диссертационной работы физические, физико-химические, оптические, спектральные, микробиологические, фармацевтические, статистические методы. Обобщённая блок-схема этапов исследования представлена на рисунке 1.

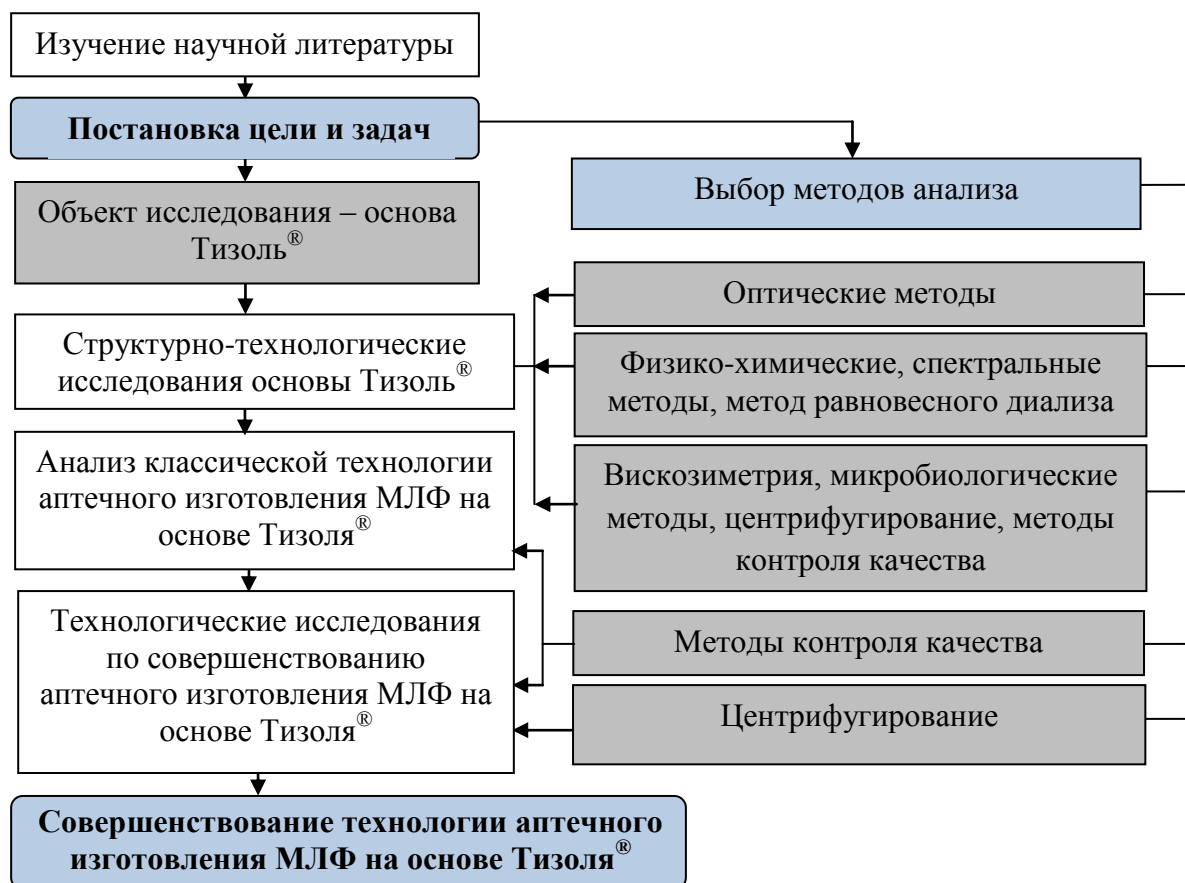


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Третья глава посвящена структурно-технологическим исследованиям Тизоля[®].

На первом этапе были проведены исследования особенностей структуры Тизоля[®] с целью изучения влияния этой структуры на свойства основы.

Методом лазерного светорассеивания исследованы водные растворы Тизоля[®] разной концентрации (50%, 60%, 70% и 90%) в исходном состоянии и после обработки их механическим перемешиванием и ультразвуком. Показано, что если в 90% водном растворе содержатся крупные частицы размером от 1 до 300 мкм, то с увеличением степени разбавления образцов водой (70%, 60%, 50%) и после воздействия на них физических факторов, средний размер частиц уменьшается и лежит в диапазоне от микро- до наноразмерной области. Доля наночастиц (от 20 до 100 нм) в этих растворах составляет в объеме до 14%. Это предполагает классифицировать Тизоль[®] как потенциальную наносистему.

Методом рентгеноструктурного фазового анализа получена дифрактограмма Тизоля[®], на которой наличие одного широкого диффузного максимума свидетельствует о том, что Тизоль[®] находится в однородном, аморфном состоянии. Отсутствие кристаллической решетки указывает на то, что в структуре Тизоля[®] не происходит разрыва Ti-O-S связей с образованием диоксида титана, который в свою очередь способен оказывать влияние на показатели качества основы и МЛФ на этой основе.

Методом растровой электронной микроскопии, проведенным на двухлучевой электронно-ионной рабочей станции ZEISS CrossBeam AURIGA, исследована структура поверхности Тизоля[®] при разной степени увеличения. Показано, что поверхность Тизоля[®] рассечена трещинами различной ширины (до 5 мкм), образующими однородные области без кристаллических решеток.

На втором этапе исследована совместимость основы Тизоль[®] с лекарственными средствами и их биодоступность в опытах *in vitro*.

Наличие в Тизоле[®] титана, который является комплексообразующим центром для составляющих молекулу препарата фрагментов (глицерина и воды), позволило предположить, что Тизоль[®] обладает комплексообразующей способностью при смешивании с лекарственными средствами, что было исследовано физико-химическими и спектральными методами анализа. Выбор взятых для исследования прописей обусловлен химической природой лекарственных средств, входящих в их состав, и обладающих, по нашему мнению, большой вероятностью взаимодействия с основой.

Результаты исследования взаимодействия основы Тизоль[®] с субстанциями *физико-химическими методами анализа* (таблица 1) показали, что значения pH, показателя преломления и динамической вязкости прописей отличаются от соответствующих показателей у Тизоля[®] и не являются аддитивными величинами. Кроме того, иногда изменяется окраска при получении прописей. Это свидетельствует о наличии взаимодействия Тизоля[®] с лекарственными средствами.

Таблица 1 – Результаты физико-химического анализа образцов

№ п/п	Состав	pH	n ²⁰	μ, cПз	Цвет
1.	Тизоль [®]	4,31	1,4375	5100	белый
2.	Ацетилсалициловой кислоты 0,3г 80% водного раствора Тизоля [®] до 10,0 г	3,35	1,4110	8020	светло-желтый
3.	Диклофенака натрия 0,05 г Тизоля [®] до 10,0 г	5,95	1,44	16880	белый
4.	Йода 0,5 г Тизоля [®] до 10,0 г	2,10	1,4350	28200	золотисто-желтый
5.	Метронидазола 0,5 г Тизоля [®] до 10,0 г	4,44	1,4385	9970	белый

Спектроскопические методы анализа являются одними из немногих методов, широко используемых для исследования процесса межмолекулярного взаимодействия и комплексообразования компонентов в мазях на основе полимерных гидрогелей (Мельникова О.А., Маклакова А.А., Барановский В.Ю.).

Методом ИК-спектроскопии проводили исследование основы Тизоль[®] и следующих рецептурных прописей: йода 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г (состав 1); метронидазола 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г (состав 2).

В ИК-спектрах прописей по сравнению с ИК-спектром основы наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения, ответственной за валентные колебания ассоциированных ОН-групп ($3267 - 3265 \text{ см}^{-1}$). Кроме того, в ИК-спектре прописи Тизоля[®] с метронидазолом наблюдается увеличение интенсивности полос поглощения при 2939 см^{-1} и 2884 см^{-1} (валентные колебания $-\text{CH}$ в $-\text{CH}_2$ группе), а в ИК-спектре прописи Тизоля[®] с йодом – изменение характера спектра в диапазоне от 2800 см^{-1} до 2600 см^{-1} (рисунок 2, слева). Указанные изменения могут быть отнесены к образованию водородных связей между молекулами Тизоля[®] и лекарственных средств.

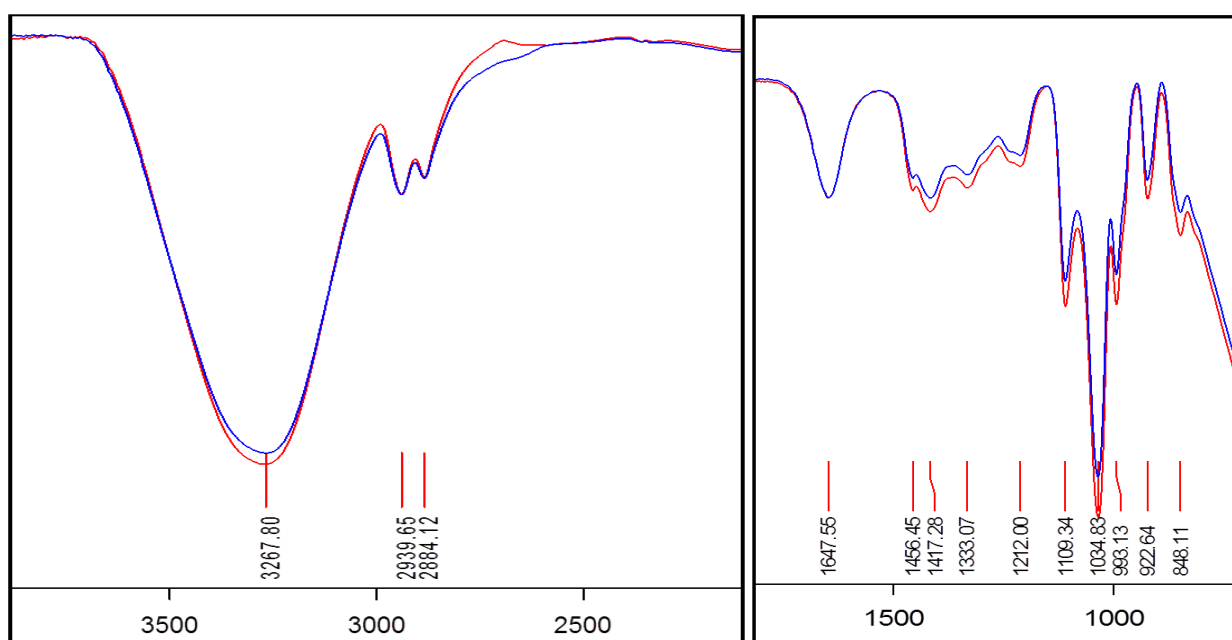


Рисунок 2 – Фрагменты ИК-спектров Тизоля[®] (синего цвета) и Тизоля[®] с йодом (красного цвета)

Увеличение интенсивности полос поглощения в области колебаний ассоциированных Ti-OC связей (1109 см^{-1} , $1035\text{-}1034\text{ см}^{-1}$, 993 см^{-1}), деформационных колебаний $-\text{CH}$ в $-\text{CH}_2$ группах ($1456\text{-}1453\text{ см}^{-1}$ и $1417\text{-}1416\text{ см}^{-1}$), деформационных колебаний $-\text{CH}_2$ групп ($1336\text{-}1333\text{ см}^{-1}$, $1213\text{-}1212\text{ см}^{-1}$) в ИК-спектрах прописей (рисунок 2, справа) служит доказательством координации Ti-OC связи Тизоля[®] с молекулами лекарственных средств.

Образование комплексного соединения в рецептурной прописи Тизоля[®] с йодом подтверждено также методом УФ-спектрофотометрии. В УФ-спектре образца наблюдается появление полосы поглощения с $\lambda_{\text{max}} = 350\text{ нм}$, абсорбционность которой пропорциональна массовой концентрации йода. Это свидетельствует о переходе кристаллического йода в ионное стабильное состояние при введении его в структуру Тизоля[®], что служит доказательством образования комплекса между Тизолем[®] и йодом.

На основании полученных результатов нами предложены структуры комплексов Тизоля[®] с лекарственными средствами (рисунок 3).

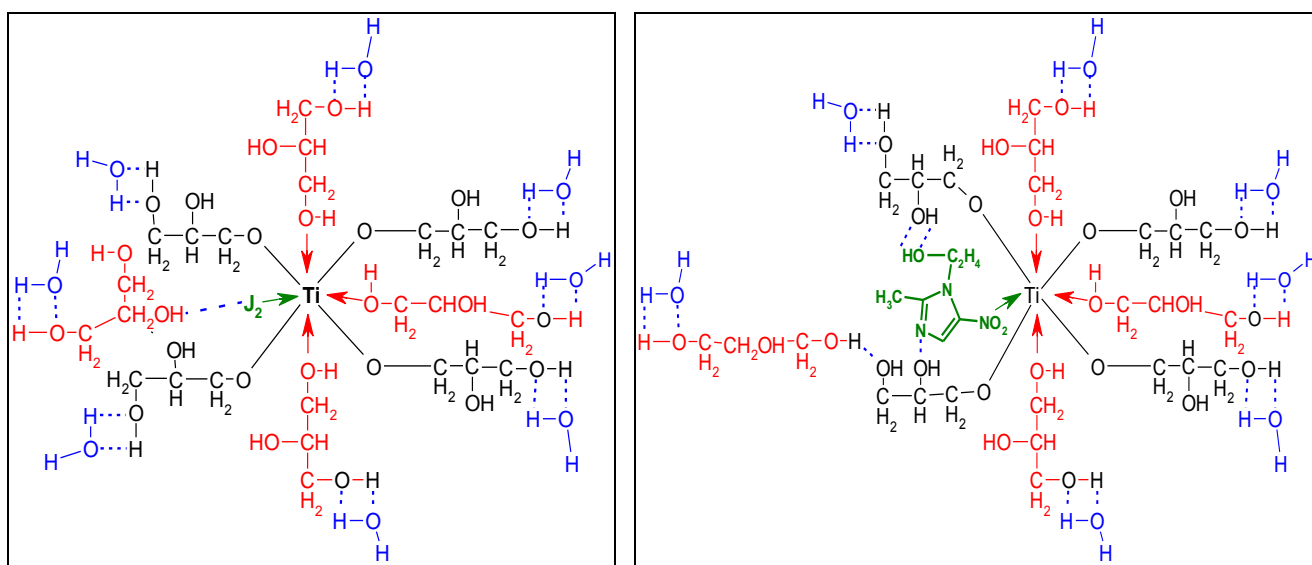


Рисунок 3 – Комплексы Тизоля[®] с йодом (слева) и Тизоля[®] с метронидазолом (справа)

Оценку биодоступности в опытах *in vitro* осуществляли методом равновесного диализа по Кривчинскому в течение 6 часов. Исследования проводили на примере степени высвобождения 1% диклофенака из мази на основе Тизоля[®] и гидрофильных заводских мазей «Диклофенак-Акри[®]» и «Вольтарен[®] Эмульгель». Через 3-3,5 часа достигалась максимальная концентрация диклофенака в диализной среде, которая составляла 36,6% для основы Тизоль[®], 32,6% – для «Вольтарен[®] Эмульгеля» и 16,5% – для мази «Диклофенак-Акри[®]» (рисунок 4). Таким образом, скорость высвобождения диклофенака из Тизоля[®] в 1,12 раз превышает «Вольтарен[®] Эмульгель» и в 2,22 раза – «Диклофенак-Акри[®]». Высокая транскутанная активность Тизоля[®], его склонность к комплексообразованию и собственное противовоспалительное действие позволяют изготавливать и использовать в медицинской практике мази на его основе в меньшей по сравнению с заводскими мазями концентрации диклофенака (0,5%), степень высвобождения которого из Тизоля[®] описана в литературе (Кобелева Т.А., 2017).

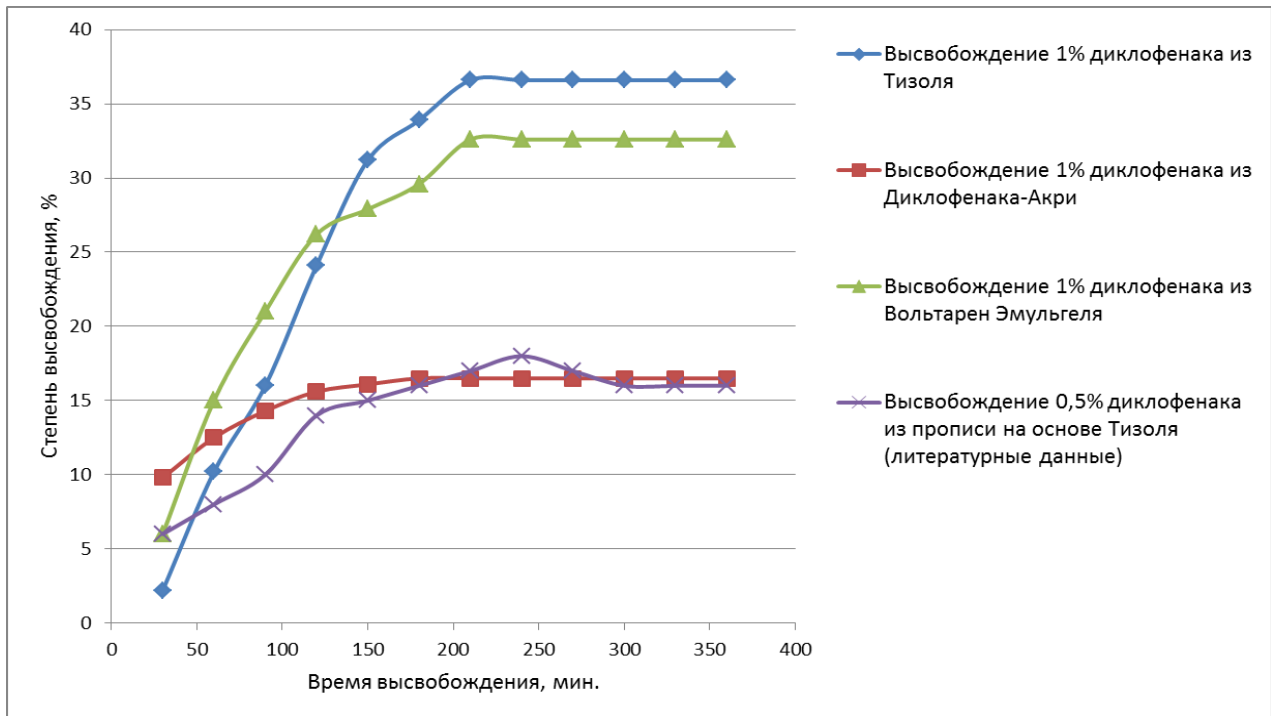


Рисунок 4 – Степень высвобождения диклофенака из мягких лекарственных форм

На третьем этапе проведена оценка технологических свойств и стабильности Тизоля[®] и прописей на этой основе.

Исследование реологических характеристик составов (диклофенака натрия 0,05 г, лидокаина гидрохлорида 0,1 г, Тизоля[®] до 10,0 г (состав 1); лидазы 64 УЕ 0,1 г, Тизоля[®] до 10,0 г (состав 2)) показало, что исследуемые объекты являются псевдопластичными жидкостями с установленным пределом текучести.

Определение тиксотропных свойств образцов, проведенное путем построения кривых течения через 10 и 60 мин. после разрушения их структуры, показало, что в период убывающего напряжения на 10 мин. эксперимента происходит лишь частичное восстановление исходной структуры, однако уже по истечении 60 мин. наблюдается образование петель гистерезиса, что позволило сделать вывод о полном восстановлении структуры образцов. Результаты определения механической стабильности образцов ($1,85 \pm 0,01$ для основы Тизоль[®]; $1,7 \pm 0,01$ для Тизоля[®] с лидазой; $1,3 \pm 0,01$ для Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином) указывают на наличие в их структуре коагуляционных связей, которые обеспечивают полную обратимость деформаций после снятия напряжений и сохраняемость реологических свойств в процессе хранения.

В результате исследования реологических характеристик образцов подтверждено наличие у них стабильной структуры, тиксотропности, приемлемых технологических свойств (консистенция, намазываемость).

Исследование стабильности в процессе хранения (при температурном режиме от 8 до 15 °С, в защищенном от света месте) проводили на примере трех составов:

- диклофенака натрия 0,05 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- диклофенака натрия 0,05 г, лидокаина гидрохлорида 0,1 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- ацетилсалициловой кислоты 0,3г, 80% водного раствора Тизоля[®] до 10,0 г

По результатам испытаний установлено, что прописи на основе Тизоля[®] не подвержены микробной контаминации более 6 месяцев, что связано со способностью металлокомплексной структуры Тизоля[®] сохранять их микробиологическую чистоту. Результаты оценки физической и физико-химической стабильности прописей, проводимой в течение 9 месяцев по показателям «Описание», «Подлинность», «рН», «Коллоидная стабильность», «Количественное определение», позволяют рекомендовать срок хранения мазей на основе Тизоля[®] более 6 месяцев, что может быть использовано при переводе наиболее перспективных экстемпоральных составов на основе Тизоля[®] на промышленный выпуск и разработке соответствующей НД на готовый препарат.

В четвертой главе проведен анализ классической аптечной технологии МЛФ на основе Тизоля[®], которая предполагает изготовление их в ступке с использованием стандартной процедуры растирания компонентов прописи. Для проведения анализа классической аптечной технологии нами были выбраны рецептурные прописи на основе Тизоля[®], в большей или меньшей степени применяемые в медицинской практике, составы которых разработаны ведущими специалистами медицинских, учебных и фармацевтических организаций, начиная с 1993 г. В результате проведенной выборки количество прописей составило 86 наименований, которые для удобства и расширения практического применения были систематизированы нами в форме мануала в бумажном и электронном виде.

Анализ составов этих рецептурных прописей по критериям совместимости лекарственных компонентов, их физико-химических свойств, способности основы смешиваться с гидрофильными и гидрофобными веществами, позволил нам определить 4 основных направления технологии их изготовления в виде: мазей-растворов; мазей-эмульсий; мазей-суспензий и комбинированных мазей. Далее, исходя из общих правил и последовательности технологических операций, характерных для аптечного изготовления мазей на гидрофильных основах, нами проведена классическая технология прописей на основе Тизоль[®] по каждому направлению, что позволило выделить основные этапы: вспомогательные работы (санитарная подготовка к работе, подготовка банок и укупорочных средств, подготовка сырья), изготовление прописи, фасовка и маркировка. Вместе с тем определен ряд особенностей данной технологии в сравнении с аптечной технологией мазей на классических гидрофильных основах: отсутствие предварительной подготовки основы Тизоль[®], возможность получения мазей при комнатной температуре и отсутствие необходимости введения вспомогательных веществ (консервантов, стабилизаторов и т.д.). Учитывая целесообразность применения Тизоля[®] в качестве основы для изготовления экстемпоральных препаратов в мягкой форме, актуальным является совершенствование этой технологии с целью снижения ее трудозатрат и повышения удобства аптечного изготовления мазей.

Соответствующие технологические исследования представлены **в пятой главе**. В основу способа усовершенствования классической технологии положен принцип работы технологического оборудования для получения высококачественных экстемпоральных мазей Unguator[®] (Gako International GmbH, Германия), широко используемого в производственных аптеках ряда европейских стран, Северной Америки, Японии и т.д.

Принцип работы системы Unguator[®] заключается в загрузке ингредиентов непосредственно в конечную тару с последующим их перемешиванием путем автоматического возвратно-поступательного и вращательного движения мешалки, встроенной в систему. В связи с тем, что данное оборудование и прилагаемая к нему упаковка не сертифицированы на территории РФ, было произведено моделирование его работы, повторяющее порядок технологических операций, параметры и способ перемешивания мази в зависимости от типа дисперсной системы, характерные для работы Unguator[®]. Для моделирования использовали разрешенное технологическое оборудование (верхнеприводную лабораторную мешалку ИКА[®] Eurostar 40 Digital, работающую в диапазоне скоростей от 30 до 2000 об/мин). В качестве конечной тары были выбраны емкости (ООО ПКФ «Прометей»), разрешенные для лекарственных средств (банки полимерные с винтовой горловиной типа БП по ТУ 9464-001-206708 20-2008 из полиэтилена высокой плотности по ГОСТ 16337-77 или из полипропилена по ГОСТ 26996-86 вместимостью 10, 30, 60, 100 мл). Моделирование описанного процесса выполняли по каждому из 4-х направлений технологии получения рецептурных прописей на основе Тизоля[®], для оценки эффективности которого проводили сравнительные исследования с классической аптечной технологией изготовления препаратов на основе Тизоля[®].

Технологические исследования мазей-растворов на основе Тизоля[®]

В качестве объектов исследования были выбраны 3 рецептурные прописи составов: хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль[®] до 10,0 г (состав 1); лидаза 64 УЕ, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 2); мочевины 0,3 г, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 3).

Выбор прописей обусловлен разными вариантами их изготовления в зависимости от агрегатного состояния и физико-химических свойств лекарственных средств.

Классическая технология изготовления мазей-растворов включала предварительное растворение в ступке лекарственных средств в равном количестве воды (в случае мочевины) или основы (в случае лидазы) с последующим добавлением всей массы основы. Водный раствор хлоргексидина добавляли ко всей массе Тизоля[®].

Предлагаемая технология изготовления мазей-растворов включала последовательное введение в полимерную тару водного раствора лекарственного средства (в случае хлоргексидина) и всей массы основы или половинного количества основы, гидрофильного лекарственного средства (в случае мочевины или лидазы) и остальной массы основы с последующим перемешиванием компонентов прописи на мешалке в течение 2 мин. при 2000 об/мин. и в течение 3 мин. при 1700 об/мин. соответственно.

Технологическая схема изготовления мазей-растворов на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии приведена на примере прописи состава: лидаза 64 УЕ, Тизоль[®] до 10,0 г (рисунок 5). Сравнение технологий изготовления составов на основе Тизоля[®] представлено в виде схемы на рисунке 6.

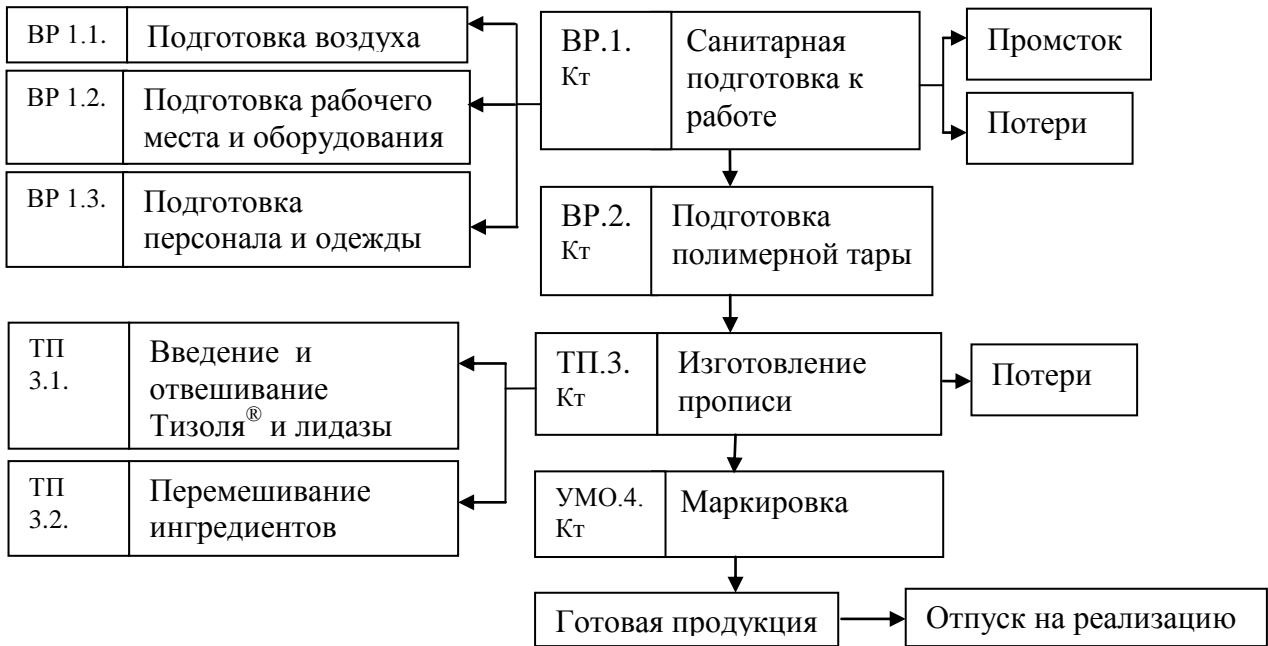


Рисунок 5 – Технологическая схема изготовления мази-раствора (на примере прописи Тизоля® с лидазой) по предлагаемой технологии

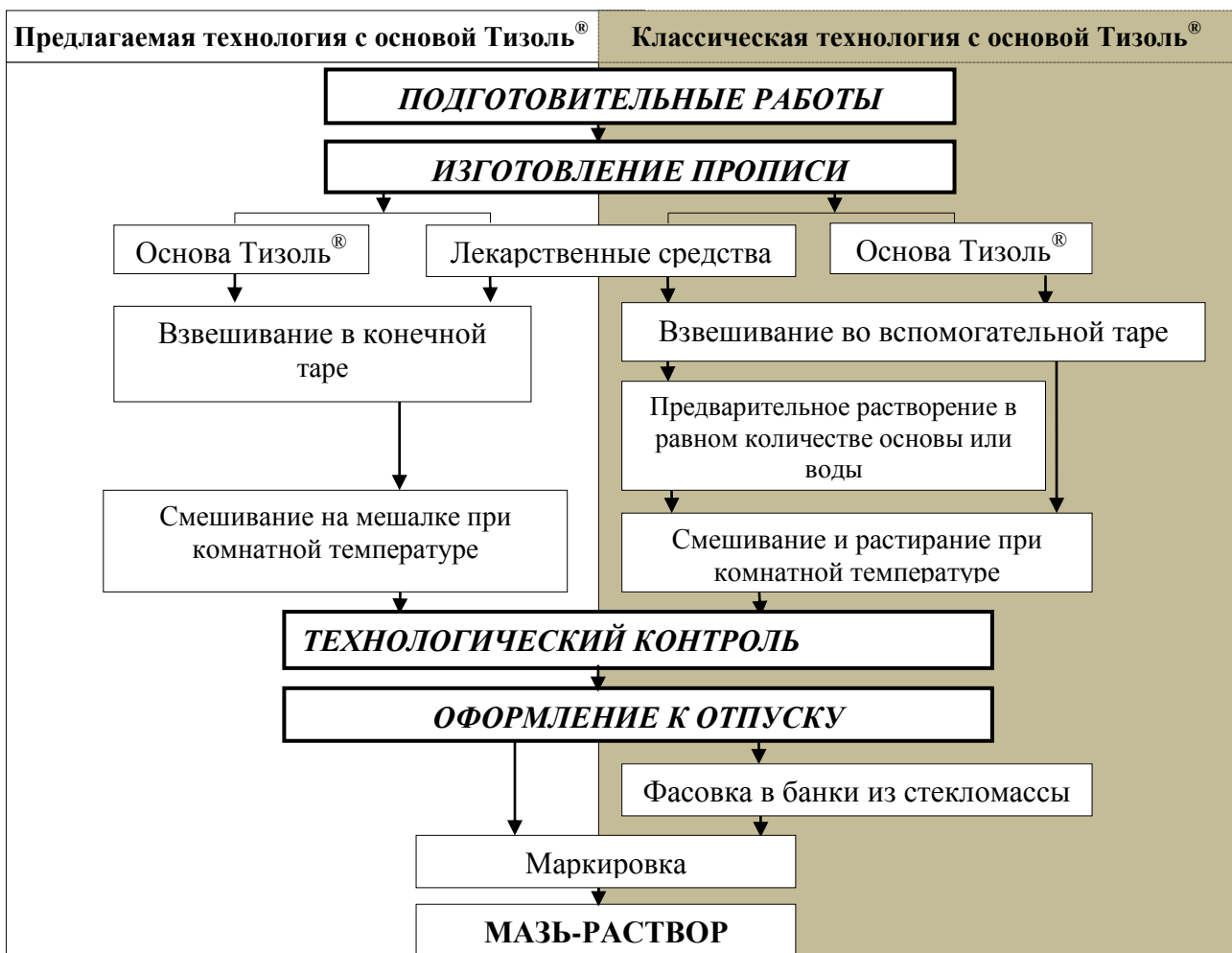


Рисунок 6 - Сравнение технологий изготовления мазей-растворов на основе Тизоля®

Сравнительные исследования способов получения мазей-растворов на основе Тизоля[®] показали, что предлагаемая технология позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить ряд технологических операций (предварительное растворение лекарственного средства в воде или основе, взвешивание компонентов прописи во вспомогательной таре, фасовку в конечную тару), а также позволяет сократить трудозатраты на 28-37% по сравнению с классическим способом получения.

Технологические исследования мазей-эмульсий на основе Тизоля[®]

В качестве объектов исследования были выбраны 3 рецептурные прописи составов: аекол 0,5г, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 1); масло чайного дерева 0,2 г, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 2); токоферола ацетат 0,6 г; Тизоль[®] до 10,0 г (состав 3). Выбор прописей обусловлен необходимостью исследования технологии изготовления мазей-эмульсий, включающих лекарственное средство как большой, так и малой концентрации.

Классическая технология изготовления мазей-эмульсий включала введение лекарственного средства в несколько приемов в углубление, сделанное в массе основы Тизоль[®], с последующей тщательной гомогенизацией в ступке компонентов прописи.

Предлагаемая технология изготовления мазей-эмульсий включала последовательное введение в полимерную тару лекарственного средства, а затем всей основы Тизоль[®], после чего массу перемешивали в течение 2 мин. при 2000 об/мин.

Технологическая схема изготовления мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии приведена на примере прописи состава: токоферола ацетат 0,6г, Тизоль[®] до 10,0 г (рисунок 7).

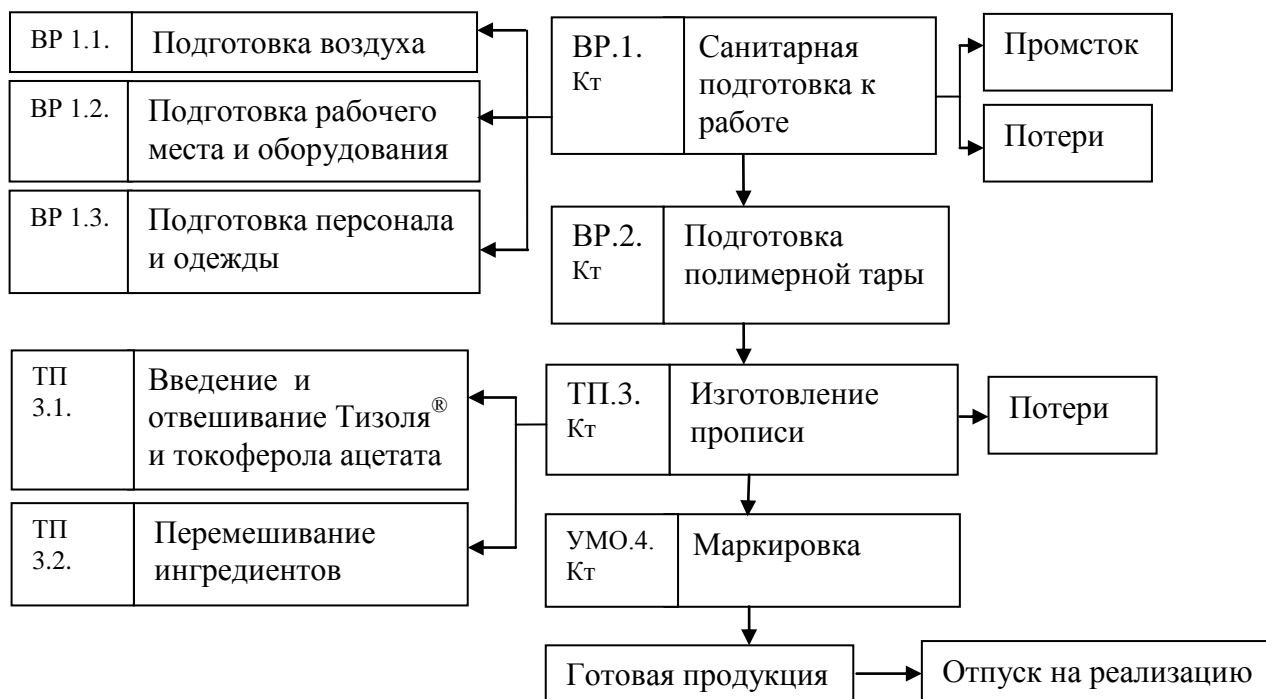


Рисунок 7 – Технологическая схема изготовления мази-эмульсии (на примере прописи Тизоля[®] с токоферола ацетатом) по предлагаемой технологии

Сравнительные исследования способов получения мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] (рисунок 8) свидетельствуют о том, что предлагаемая технология позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить ряд технологических операций, характерных для классического способа (взвешивание компонентов прописи во вспомогательной таре, операция фасовки в конечную тару).

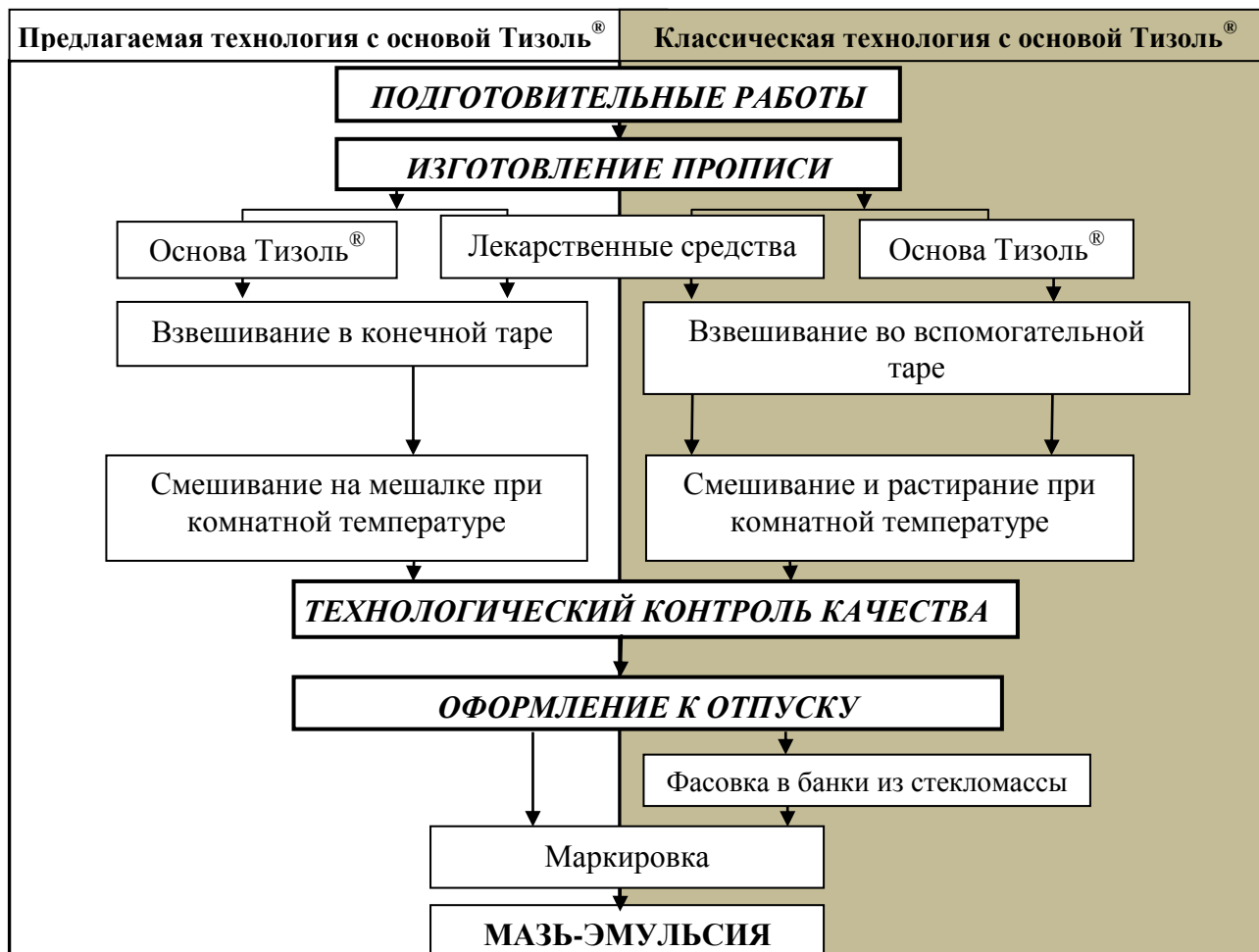


Рисунок 8 – Сравнение технологий изготовления мазей-эмульсий на основе Тизоля[®]

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] показали, что предлагаемый способ позволяет сократить трудозатраты на 31-37% по сравнению с классическим способом получения.

Технологические исследования мазей-суспензий на основе Тизоля[®]

Объектами исследования выбраны 3 рецептурные прописи составов: анестезин 0,3 г, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 1); ацетилсалициловая кислота 0,3 г, 80% водный раствор Тизоля[®] до 10,0 г (состав 2); метилурацил 0,5 г, Тизоль[®] до 10,0 г (состав 3). Выбор приведенных прописей обусловлен разными вариантами их изготовления в зависимости от растворимости лекарственных средств в воде.

Классическая технология изготовления мазей-суспензий включала предварительное измельчение в ступке малорастворимых в воде субстанций (в случае ацетилсалициловой кислоты, анестезина) по правилу Дерягина или в приблизительно равном количестве основы умеренно растворимого в воде лекарственного средства (в случае метилурацила) с последующим добавлением в несколько приемов остальной

массы основы.

Предлагаемая технология изготовления мазей-суспензий не позволила исключить операцию предварительного измельчения субстанций в ступке, что было подтверждено результатами микроскопического исследования степени дисперсности получаемых мазей в сравнении с теми же мазями, изготовленными классическим способом. Попытка изготовить гомогенную мазь-раствор путем предварительного растворения лекарственных средств в органических растворителях (спирт этиловый 95%, ДМСО) не привела к желаемому результату, т.к. в составах, получаемых таким образом, происходила обратная кристаллизация и неравномерное распределение лекарственных средств.

В связи с этим изготовление мазей-суспензий включало последовательное введение в полимерную тару 50% массы основы, предварительно измельченного в ступке лекарственного средства, остальной основы с дальнейшим перемешиванием массы в течение 3 мин. при 1700 об/мин.

Технологическая схема изготовления мазей-суспензий на основе Тизоля[®] приведена на примере изготовления прописи состава: ацетилсалициловая кислота 0,3 г, 80% водный раствор Тизоля[®] до 10,0 г (рисунок 9).



Рисунок 9 – Технологическая схема изготовления мази-суспензии (на примере прописи 80% водного раствора Тизоля[®] с ацетилсалициловой кислотой) по предлагаемой технологии

Сравнительные исследования способов получения мазей-суспензий на основе Тизоля[®] представлены в виде схемы на рисунке 10. Предлагаемая технология позволяет исключить фасовку в конечную тару, характерную для классического способа, а также ускорить процесс гомогенизации суспензионной мази.

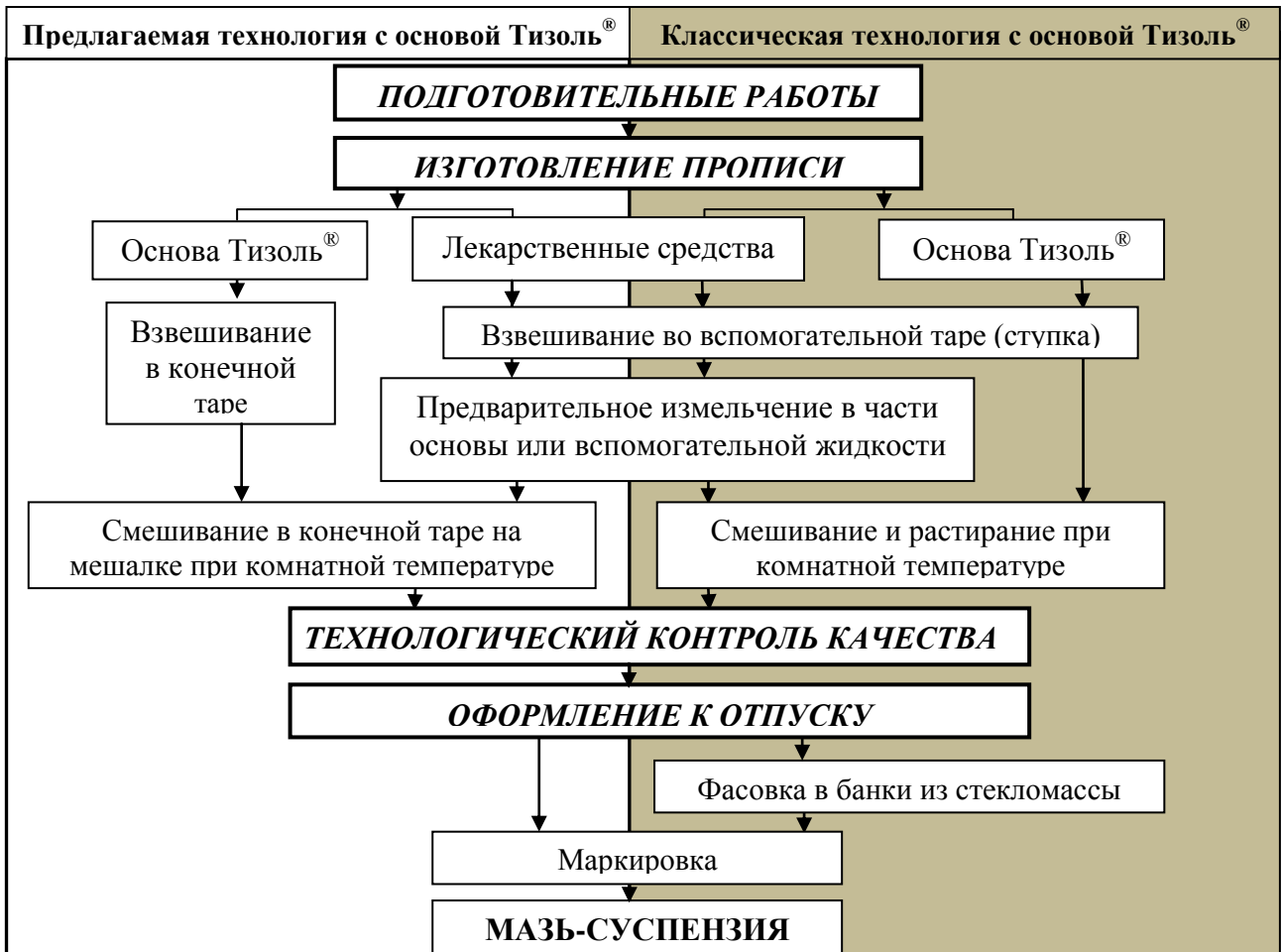


Рисунок 10 - Сравнение технологий изготовления мазей-суспензий на основе Тизоля[®]

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении мазей-суспензий на основе Тизоля[®] показали, что предлагаемый способ позволяет сократить трудозатраты на 22-27% по сравнению с классическим способом получения.

Технологические исследования комбинированных мазей на основе Тизоля[®]

Изготовление комбинированных мазей регламентируется теми же правилами, которые предусмотрены в технологии отдельных типов мазей. При этом с учетом наличия образующихся комбинаций («мазь-суспензия + мазь-раствор» или «мазь-эмульсия + мазь-раствор») отличается последовательность технологических стадий.

Для технологических исследований комбинированных мазей на основе Тизоля[®] нами были выбраны 4 рецептурные прописи (2 из них - типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» и 2 - типа «мазь-раствор + мазь-суспензия») следующих составов:

- Токоферола ацетат 0,6 г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль[®] до 10,0 г;
- Масло чайного дерева 0,2 г; хлоргексидина биглюконат 0,0025 г; Тизоль[®] до 10,0 г;
- Диклофенак натрия 0,05 г; лидокаина гидрохлорид 0,1 г; Тизоль[®] до 10,0 г;

- Метронидазол 0,5 г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль[®] до 10,0 г

Выбор прописей обусловлен разными вариантами их изготовления в зависимости от агрегатного состояния и растворимости в воде лекарственных средств.

Классическую технологию комбинированных мазей проводили в одной и той же ступке, при необходимости смещая полученную ранее часть мази на стенку ступки. Если в состав комбинированной мази входили лекарственные средства, образующие суспензионный тип мази, то первой в ступке изготавливали мазь-суспензию. Если в состав комбинированной мази входили вещества, образующие эмульсионный тип мази, то данную мазь готовили, получая первой мазь-раствор, к которой затем добавляли гидрофобные лекарственные средства с дальнейшим получением однородной комбинированной мази.

Предлагаемая технология комбинированных мазей включала два варианта:

- Для прописей типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» в полимерной таре получали мазь-раствор, а затем изготавливали комбинированную мазь после добавления масляного раствора лекарственного средства;
- Для прописей типа «мазь-раствор + мазь-суспензия» в полимерной таре получали мазь-суспензию. Затем добавляли гидрофильный лекарственный компонент и изготавливали комбинированную мазь.

Технологическая схема изготовления комбинированных мазей приведена на примере рецептурной прописи состава: диклофенак натрия 0,05 г; лидокаина гидрохлорид 0,1 г; Тизоль[®] до 10,0 г (рисунок 11).

Предлагаемая технология изготовления комбинированных мазей на основе Тизоля[®] позволяет получить составы более высокого качества, исключить операцию фасовки в конечную тару, характерную для классического способа, а также ускорить процесс получения комбинированной мази.

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении комбинированных мазей на основе Тизоля[®] показали, что предлагаемый способ позволяет сократить трудозатраты на 21-38% по сравнению с классическим способом получения.

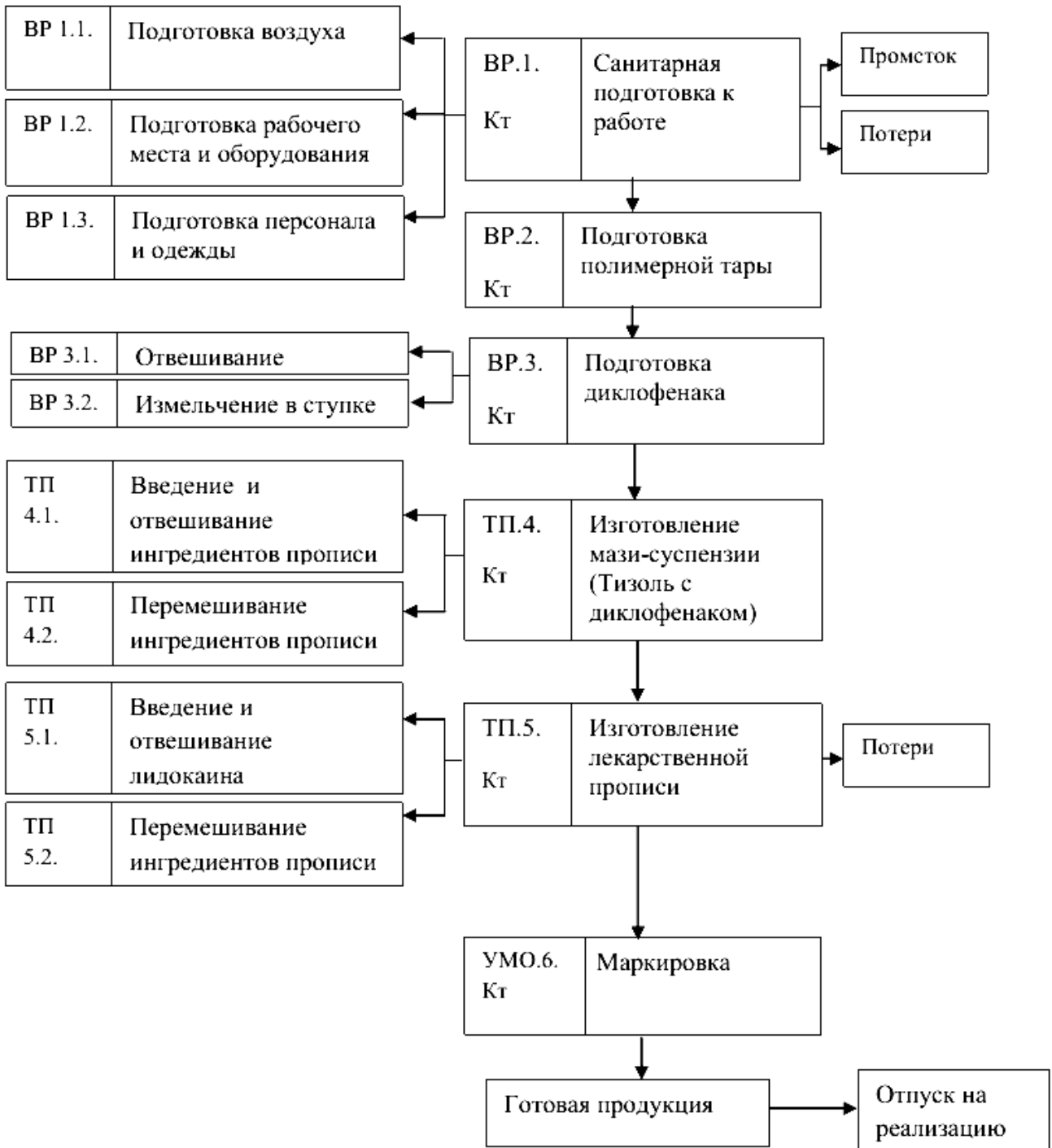


Рисунок 11 – Технологическая схема изготовления комбинированной мази (на примере прописи Тизоля® с диклофенаком и лидокаином) по предлагаемой технологии

Для оценки соответствия требуемому качеству мазей, полученных предлагаемым способом, были проведены сравнительные исследования их с теми же составами, полученными классическим способом, которые включали оценку показателей качества (органолептический, физический контроль, размер частиц) и коллоидной стабильности.

Результаты сравнительного исследования мазей, изготовленных разными способами, подтвердили полную идентичность показателей их качества и отсутствие расслоения прописей в течение всего срока хранения (10 суток), регламентированного для экстемпоральных мазей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследованы особенности структуры Тизоля[®]. Показано, что он имеет однородную аморфную структуру без кристаллических включений, содержит частицы от микродисперсных (от 1 до 300 мкм) до коллоидных (от 20 до 100 нм), что определяет структурно-технологические и фармакологические свойства этой основы.
2. Подтверждено наличие комплексообразующей способности основы Тизоль[®] при смешивании с лекарственными средствами, позволяющей образовывать стабильные комплексы с образованием водородных и координационных связей. В опытах *in vitro* на примере высвобождения диклофенака натрия подтверждена более высокая биодоступность мазей на основе Тизоля[®] по сравнению с аналогичными гидрофильными мазями промышленного производства («Диклофенак-Акри[®]», «Вольтарен[®] Эмульгель»).
3. Проведена оценка технологических свойств и стабильности основы Тизоль[®] и ее некоторых рецептурных прописей. Результаты исследования реологических характеристик показали, что они обладают приемлемыми технологическими свойствами (консистенция, намазываемость), механической стабильностью, тиксотропностью. Исследование стабильности рецептурных прописей в процессе хранения подтвердило их микробиологическую, физическую, физико-химическую стабильность более 6 месяцев, что позволяет рекомендовать срок годности мазей в течение данного периода времени в случае организации их промышленного выпуска.
4. Проведена систематизация рецептурных прописей на основе Тизоля[®] в форме мануала в бумажном (справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль») и электронном виде (база данных по выписке рецептурных прописей).
5. Проанализирована классическая технология рецептурных прописей на основе Тизоля[®] (86 составов) и определены особенности этой технологии: возможность изготовления при комнатной температуре, отсутствие необходимости предварительной подготовки основы и введения вспомогательных веществ.
6. Предложена усовершенствованная технология аптечного изготовления мазей на основе Тизоля[®], проведены соответствующие технологические исследования и сравнительный анализ получаемых рецептурных прописей. Показано, что предлагаемая технология позволяет повысить качество получаемых мазей, существенно ускоряет процесс их изготовления, в т.ч. благодаря сокращению количества технологических операций, позволяет снизить трудозатраты при изготовлении рецептурных прописей по сравнению с классической технологией, а именно: для мазей-растворов – на 28-37%, для мазей-эмульсий – на 31-37%, для мазей-суспензий – на 22-27%, для комбинированных мазей – на 21-38%.
7. Разработаны аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии для мазей разного типа.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о проводниковых свойствах лекарственного препарата для местного и наружного применения Тизоль / А. В. Замятин, Л. А. Соколова, В. Л. Зеленцова, О. П. Ковтун, Н. И. Москаленко, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова, **М. В. Смирнова*** // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегодной конференции. – Екатеринбург, 2011. – С. 36-38.
2. Исследование водных растворов лекарственного препарата Тизоль геля / Е. С. Филатов, Н. М. Поротникова, А. Ю. Петров, А. С. Емельянов, **М. В. Смирнова*** [и др.] // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегодной конференции. – Екатеринбург, 2011. – С. 61-63.
3. Изучение антимикробной активности *in vitro* лекарственной композиции Тизоля с йодом (1%, 3%, 5%) / Л. А. Блатун, Р. П. Терехова, С. М. Кутепов, Е. Ю. Левчик, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова, **М. В. Смирнова*** // Фундаментальные науки и практика : материалы V-й международной телеконференции. – Томск, 2011. – Т. 2, № 1. – С. 20.
4. Оригинальный лекарственный препарат Тизоль гель для аппликационного способа введения препаратов / И. В. Емельянова, А. С. Емельянов, **М. В. Смирнова*** [и др.] // Актуальные достижения европейской науки : материалы II-й международной научно-практической конференции. – София, 2011. – С. 43-45.
5. Решение проблемы целенаправленной доставки лекарственных веществ в патологический очаг / А. С. Емельянов, **М. В. Смирнова***, О. П. Ковтун [и др.] // Передовые научные разработки : материалы II-й международной научно-практической конференции. – Прага, 2011. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/22_PNR_2011/Chimia/4_91157.doc.htm.
6. Оригинальный лекарственный препарат Тизоль гель для целенаправленной доставки лекарственных веществ в патологический очаг при термических и лучевых поражениях / А. С. Емельянов, **М. В. Смирнова***, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине : материалы II-й международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2011. – Т. 3. – С. 24-26.
7. Возможности лекарственного препарата Тизоль для фармацевтической технологии / И. В. Емельянова, **М. В. Смирнова***, Т. А. Смагина [и др.] // Актуальные вопросы фармации: материалы конференции. – Тюмень, 2011. – С. 46-47.
8. **Смирнова, М. В. Изучение особенностей тонкой структуры лекарственного средства Тизоль геля / М. В. Смирнова*, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова // Бутлеровские сообщения, 2012. – Т. 31, № 7. – С. 52-54.**
9. О механизме взаимодействия титансодержащего металлокомплекса Тизоль геля с лекарственными веществами / И. В. Емельянова, **М. В. Смирнова***, А. Ю. Петров [и др.] // Человек и лекарство : тезисы докладов XIX-го Российского национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 373.
10. Исследование реологических характеристик лекарственного препарата Тизоль геля для местного и наружного применения / Б. Б. Сысуев, Е. А. Самошина,

А. Ю. Петров, **М. В. Махотина**, А. С. Емельянов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. – Волгоград, 2013. – 207-209.

11. **Исследование реологических характеристик оригинальной основы Тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям / М. В. Махотина, Б. Б. Сысуев, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3 (16). – С. 44-47.**
12. **Исследование комплексообразующих свойств основы Тизоль геля / М. В. Махотина, И. В. Емельянова, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2017. – № 12 (261). – С. 112-119.**
13. **Махотина, М. В.** Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе Тизоля / М. В. Махотина, А. Ю. Петров // **Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки : материалы XIV-й международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – Т. 2. – С. 96-98.**

* - М.В. Смирнова – далее М.В. Махотина

Махотина Мария Вячеславовна (Россия)

Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля

Проведены структурно-технологические исследования основы Тизоль® геля: определены особенности структуры, доказаны комплексобразующая способность при смешивании с лекарственными средствами, их высокая биологическая доступность в опытах *in vitro* по сравнению с аналогичными мазями промышленного выпуска, оптимальные реологические характеристики, стабильность показателей качества мазей более 6 месяцев.

Систематизированы рецептурные прописи на основе Тизоля® в форме мануала в бумажном и электронном виде для применения в аптечной и медицинской практике. Проанализирована классическая аптечная технология мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля, определены и обоснованы преимущественные особенности этой технологии с учетом проведенных ранее структурно-технологических исследований.

Предложена усовершенствованная технология аптечного изготовления мазей на основе Тизоля®, подтверждена целесообразность и перспективность применения этой технологии в аптечной практике. Разработаны аптечные регламенты на изготовление мазей на основе Тизоля® по предлагаемой технологии.

Makhotina Mariya Vyacheslavovna (Russia)

Improvement of soft drug forms pharmaceutical production technology on the basis of Tizol® gel

Structural and technological researches the basis of Tizol® gel was carried out: defined structural features, the complexing ability when mixed with drugs, their high bioavailability in *in vitro* experiments, compared with the same industrial production ointments, optimum rheological characteristics, ointments quality characteristics stability more for than 6 months are proved.

Prescriptions on the basis of Tizol® in the form of paper and electronic manuals are systematized for use in pharmacy and medical practice. The classical pharmacy technology of soft drug forms on the basis of Tizol® gel is analyzed, the primary features of this technology taking into account the carried out earlier structural and technological researches are defined and proved.

The advanced technology of ointments pharmaceutical production on the basis of Tizol® is offered, expediency and perspective this technology application in pharmaceutical practice is confirmed. Pharmacy regulations for the ointments manufacture on the basis of Tizol® for the offered technology are developed.