

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Махотина Мария Вячеславовна

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

14.04.01 – Технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,

профессор **А.Ю. Петров**

ЕКАТЕРИНБУРГ – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.	
ВВЕДЕНИЕ.....	4	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
1.1. Последние разработки в области мягких лекарственных форм.....	11	
1.2. Современное состояние вопроса о вспомогательных веществах.....	17	
1.3. Опыт применения Тизоль® геля в медицине и фармации.....	23	
Выводы по главе 1.....	34	
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1. Дизайн исследования.....	36	
2.2. Объекты и материалы исследования.....	37	
2.3. Методы исследования.....	42	
ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВЫ ТИЗОЛЬ® ГЕЛЯ		
3.1. Исследование особенностей структуры основы Тизоль®.....	49	
3.2. Исследование совместимости Тизоля® с лекарственными средствами и их биодоступности.....	55	
3.3. Оценка технологических свойств и стабильности.....	69	
Выводы по главе 3.....	76	
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛАССИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ®.....		77
Выводы по главе 4.....	83	
ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ®		

5.1. Описание способа усовершенствования технологии рецептурных прописей на основе Тизоля®	84
5.2. Технологические исследования мазей-растворов на основе Тизоля®	86
5.3. Технологические исследования мазей-эмульсий на основе Тизоля®	94
5.4. Технологические исследования мазей-суспензий на основе Тизоля®	101
5.5. Технологические исследования комбинированных мазей на основе Тизоля®	113
5.6. Сравнительный анализ мазей на основе Тизоля®	125
Выводы по главе 5.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	162
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 1-2. Справки об изготовлении экстемпоральных лекарственных форм на основе Тизоля® в производственных аптеках	165
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Результаты определения реологических характеристик	170
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Данные о микробиологических исследованиях Тизоля®	173
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Результаты определения показателей стабильности.....	175
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль».....	179
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Форма бланка для выписки рецептурной прописи.....	180
ПРИЛОЖЕНИЯ 8-10. Акты внедрения в учебный процесс	181
ПРИЛОЖЕНИЯ 11-14. Аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля®	184
ПРИЛОЖЕНИЯ 15-17. Акты внедрения в аптечную практику.....	192
ПРИЛОЖЕНИЯ 18-20. Акты внедрения в медицинскую практику.....	195

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительный рост номенклатуры готовых лекарственных средств, потребность в препаратах, изготавливаемых в аптечных условиях, не теряет своего значения. Это обусловлено рядом очевидных преимуществ таких препаратов: индивидуальный режим дозирования в зависимости от течения и степени тяжести заболевания, возможность решения вопросов индивидуальной непереносимости компонентов препарата, уменьшение количества вспомогательных веществ [26, 73, 84].

Среди общего числа препаратов, изготавливаемых в аптеках по рецептурным прописям, важную часть составляют мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раны [137, 151, 157, 163]. Это связано с наличием ряда преимуществ у этой лекарственной формы. Благодаря мазям достигается высокая концентрация лекарственных средств в коже, тканях, биологических средах и отдельных органах. Способ введения лекарственных средств в патологический очаг является простым и относительно безопасным по сравнению с другими вариантами введения (пероральный, инъекционный и др.). В состав мазей можно вводить вещества, отличающиеся по консистенции, характеру взаимодействия с водой, фармакотерапевтическому эффекту или обладающие разным механизмом действия [26, 65, 73, 137, 166].

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 (ЛПУ) [120]; 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 [27]. Отчетливая тенденция увеличения потребности в экстемпоральных мазях свидетельствует о

необходимости их изготовления.

Известно, что важнейшей составляющей любой мази является ее основа. Из всех основ для аптечного изготовления мягких форм наиболее перспективна группа гидрофильных основ благодаря их хорошей совместимости с лекарственными средствами, наилучшей степени высвобождения их в тканях и, как следствие, высокой биодоступности [43, 160]. Одним из представителей данной группы является гель Тизоль[®] – отечественное лекарственное средство, которое широко используется как готовый лекарственный препарат и в качестве основы для получения мягких форм. Изготовление препаратов на основе Тизоля[®] в настоящее время осуществляется более, чем в 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 [29, 36, 37, 117, 131, 139].

Вместе с тем в настоящее время существует ряд важных проблем, связанных с аптечным изготовлением прописей на основе Тизоля[®]: необходимость оптимизации технологического процесса, разработки нормативно-технической документации, систематизации прописей для практического применения. Решение этих проблем возможно благодаря всестороннему исследованию основы Тизоль[®] геля.

Степень разработанности темы исследования

Начиная с момента разработки лекарственного средства Тизоль[®] И.В.Емельяновой 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 (Ф.В. Галимзянов, С.А. Берзин, Г.И. Ронь, Т.М.

Еловикова, Л.П. Ларионов, Н.А. Цап, А.В. Замятин, Л.А. Соколова и др.). В то же время значительный объем исследований посвящен контролю качества отдельных составов на основе Тизоля[®], в частности разработке методик качественного и количественного анализа, а также исследованию технологических аспектов изготовления ряда составов на основе Тизоля[®] (Т.А. Смагина, А.И. Сичко, Т.А. Кобелева, Б.Н. Бекетов и др.). Однако нет научных разработок, посвященных повышению эффективности технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоля[®], а также недостаточно данных о структурно-технологических исследованиях этой основы, позволяющие обосновать ее возможности в технологии мягких лекарственных форм. Это явилось основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель работы – структурно-технологические исследования основы Тизоль[®] геля и повышение эффективности технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на этой основе.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- исследовать особенности структуры основы Тизоль[®];
- провести анализ совместимости Тизоля[®] с лекарственными средствами и их биодоступности в опытах *in vitro*;
- оценить технологические свойства и стабильность основы Тизоль[®] и рецептурных прописей на этой основе;
- систематизировать рецептурные прописи на основе Тизоля[®] в форме мануала в электронном и бумажном виде для практического применения;
- провести анализ классической технологии рецептурных прописей на основе Тизоля[®] и обосновать особенности этой технологии;

- провести исследования по усовершенствованию классической технологии прописей на основе Тизоля[®] и обосновать целесообразность предлагаемой технологии в аптечной практике;
- 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 рецептурных 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 рецептурных прописей на основе Тизоля[®], позволяющая повысить качество получаемых мазей, существенно ускорить 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%.

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 рецептурных 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 рецептурных прописей на основе Тизоля[®], которая может быть использована 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, позволяющий 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» (2011 г., Санкт-Петербург), на XIX-ом Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2012 г., Москва).

Связь темы с основным планом научных работ

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, сформулированы цель и задачи, пути их решения, проведены экспериментальные исследования, проанализированы, обобщены и внедрены в практику полученные результаты. В работах, выполненных в соавторстве, автором выполнены сбор, аналитическая, статистическая обработка материалов, научное обоснование и обобщение результатов. Вклад автора является определяющим (не менее 85%) и заключается в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования.

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 Тизоль» 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Последние разработки в области мягких лекарственных форм

Препараты в виде мягкой лекарственной формы не теряют своей значимости в первую очередь благодаря простоте введения лекарственных средств, осуществляемому через кожу и слизистые, что снижает возникновение системных побочных реакций на организм [11, 12, 52]. Вместе с тем имеется проблема препаратов в мягкой форме, обусловленная их низкой интенсивностью и полнотой всасывания, а также скоростью высвобождения лекарственных средств, что снижает проявление терапевтической эффективности [12, 126].

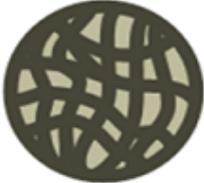
Ключевой проблемой трансдермальной доставки являются трудности при преодолении лекарственными средствами верхнего слоя кожи, который, несмотря на небольшую толщину (около 10-20 мкм), обуславливает ее барьерную функцию [2, 34]. Поэтому преодоление верхнего слоя с последующим высвобождением в более глубокие слои кожи достаточного количества лекарственного средства – важная задача для создания высокоэффективных мягких лекарственных форм.

В этой связи особую актуальность приобретают исследования по поиску и созданию нового поколения мягких лекарственных форм – трансдермальных терапевтических систем (ТТС), нанесение которых в виде аппликаций на кожу и слизистые обеспечивает глубокое чрескожное проникновение, целевое транспортирование лекарственных компонентов к органам и тканям, их пролонгированное действие за счет контролируемого высвобождения [8, 11, 155].

ТТС могут применяться в форме мазей, гелей, кремов, трансдермальных пластырей [34]. Разработка ТТС базируется на использовании носителей лекарственных средств, интерес к которым значительно вырос с начала XXI в. и продолжает расти, составляя на сегодняшний день более 80 % всех исследований [23]. В качестве носителей лекарственных средств обычно используются

структуры везикулярного типа (липосомы, ниосомы, этосомы, трансферсомы и др.) и полимерные наночастицы (наносферы и нанокапсулы) [61, 76] (таблица 1).

Таблица 1 – Основные носители лекарственных средств в ТТС

Название	Описание	Размер	Изображение
Микрокапсулы	Частицы с твердыми оболочками и жидкими ядрами	мкм	
Нанокапсулы	Структура идентична микрокапсулам, но размер меньше	нм	
Микросферы	Частицы с твердыми ядрами и твердыми оболочками	мкм	
Наносферы	Структура идентична микросферам, но размер меньше	нм	
Липосомы	Липидная оболочка, состоящая обычно из фосфолипидов и холестерина	от мкм до нм	
Ниосомы	Структура аналогична липосомам, но оболочка состоит из синтетических амфифильных соединений		

Полимерные наночастицы, представляющие собой твердые носители из биоразлагаемых натуральных или синтетических полимеров (полимолочная кислота, полиакриловая кислота, полисахариды и т.д.) [23], вызывают интерес для создания мягких лекарственных форм благодаря их высокой трансдермальной проницаемости, стабильности, длительному времени хранения [111].

Однако наибольшее количество исследований посвящено везикулярному типу носителей, в частности липосомам [21, 63, 64, 75, 77, 94, 129, 144, 159].

Липосомы, открытые в 1964 г. английским ученым А. Bingham, представляют собой полые коллоидные, везикулярные структуры (размером от 20 нм до нескольких мкм), содержимое которых ограничено фосфолипидными бислоями [99]. Благодаря небольшим размерам, высокой тропности к кератиноцитам кожи, легкому чрескожному проникновению, способности инкапсулировать широкий круг активных компонентов как гидрофильной, так и гидрофобной природы и доставлять их в глубокие слои кожи, липосомы являются весьма перспективными средствами для создания препаратов с высокой фармакологической активностью [76].

Разработкам и исследованию липосомальных препаратов лечебно-профилактического назначения посвящены работы многих отечественных ученых: Андреевой И.Н., Кузяковой Л.М., Степановой Э.Ф., Носенко М.А., Исмаиловой Г.К., Грашина Р.А. и др.

В 1991 г. проф., д.ф.н. Кузяковой Л.М. было создано предприятие ООО НПО «Пульс» (г. Ставрополь) по производству косметических средств лечебно-профилактического назначения с использованием липосом (альпосом), полученных по собственной запатентованной технологии [143, 144]. Под руководством Кузяковой Л.М. проводились исследования по разработке и совершенствованию биотехнологических процессов в производстве липосомальных лечебно-косметических препаратов. В ходе работы было установлено, что применение в качестве биологически активных средств 18-20% суспензии липосом из липидов животного и растительного происхождения с включением экстрактов лекарственных трав и витаминов обеспечивает глубокое проникновение в кожу и пролонгацию лечебного эффекта инкапсулированных биологически активных компонентов, что повышает регенерирующие свойства составов [63, 64]. По такой технологии был получен лечебно-профилактический липосомальный крем «Альпика» с фитокомплексом для проблемной кожи, обладающий ранозаживляющим и противовоспалительным действием.

Разработанная липосомальная форма фитогеля «Лавр» [87], включающего экстракты лавра и донника, позволила добиться более выраженного противовоспалительного и вентонизирующего действия по сравнению с фитогелем без липосом и 2% гелем «Троксевазин». Запатентованная технология липосомального геля «Фитолон», включающего экстракты лекарственных трав, позволила получить препарат, обладающий светозащитным и противоожоговым действием, в 1,8 раз превышающим метилурациловую мазь [88]. Предприятием постоянно расширяется линейка новых липосомальных мягких лекарственных форм.

В Казанском медицинском университете (2010 г.) разработаны препараты разной фармакологической направленности с использованием нескольких мазевых основ: консистентная основа; вазелин:ланолин (9:1); метилцеллюлоза с глицерином; основа «Липекс» (липидный экстракт с липосомами) [75]. Доказано, что наилучшая степень высвобождения лекарственных средств из мазей наблюдалась у липосомальных препаратов, изготовленных на основе «Липекс», в связи с чем они обладали более выраженным противовоспалительным (мазь с пироксикамом), ранозаживляющим (мазь с L-карнитином) или антимикробным (мазь с клотримазолом) действием по сравнению с теми же препаратами на других основах.

Подтверждена эффективность применения липосомальных мягких лекарственных форм для лечения псориаза. Так, доказана эффективность применения наногидрогелей благодаря трансдермальной доставке антипсориазического бетаметазонадипропионата с помощью липосом [152]. Разработанный учеными Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) крем «Липсор» является высокоэффективным препаратом для наружной терапии псориаза для использования в остром и в стационарном периоде заболевания [21]. В состав крема входят липосомальные пентоксифиллин, пирроксан и селенит натрия, оказывающие сильное антипролифератическое действие (более 80%) и хорошую переносимость.

В Институте биохимии Академии наук Республики Узбекистан создан препарат для лечения витилиго, содержащий липосомы, полученные из фосфолипидов и холестерина [129]. Аппликационное применение разработанного геля на пораженные участки кожи совместно с ультрафиолетовым облучением позволило в 97% случаев зарегистрировать репигментацию с различной степенью выраженности, что гораздо превышает результаты лечения классическим способом.

Для лечения и профилактики образования келоидных и гипертрофических рубцов кожи перспективно применение разработанного в ООО НПО «ЛЕКОМЕД» (г. Ставрополь) геля, содержащего 18-20% суспензию липосом с включением растительных экстрактов и экстрактов фетальной части плаценты, пупочных канатиков свиньи и минеральной воды «Нарзан» [92].

Разработана и запатентована технология изготовления фармацевтической композиции, содержащей фермент гиалуронидазу (2,44%), твин-80 (2,93%), ПЭГ-1500 (91,69%) и липосомы (2,44%), обладающая хорошей переносимостью и положительным клиническим эффектом для лечения и профилактики воспалительных заболеваний предстательной железы, в частности простатита [94].

Никитиной Н.В. и др. (2013-2015 гг.) в Пятигорском медико-фармацевтическом институте создана трансдермальная форма – дерматологическая мазь, содержащая липосомальный левомицетин и препарат тамбуканской лечебной грязи [77]. В экспериментальных исследованиях на животных доказана выраженная противоожоговая активность этой мази по сравнению с препаратом «Левомеколь», что делает ее эффективной для лечения ожогов и длительно существующих остаточных ожоговых ран [133].

На косметическом рынке представлено несколько предприятий, использующих в своей продукции липосомы для доставки активных компонентов в глубокие слои кожи. Среди зарубежных компаний особенно выделяются Dior, Estee Lauder, L'Oreal, Lancome, NanoPure. Из отечественных производителей

наиболее известны компания «Низар», г. Москва (кремы Defume, Декаролайн и др.) и предприятие ООО НПО «Пульс», г. Ставрополь [143].

Помимо липосом перспективными носителями БАВ везикулярного типа являются ниосомы, трансферсомы и этосомы [69, 127]. По сравнению с липосомами они обладают более высокой эластичностью, обусловленной добавлением этанола (ниосомы, этосомы) или ПАВ (трансферсомы), что повышает их трансдермальное проникновение.

Ниосомы – это везикулы размером от 200 до 800 нм, образованные в отличие от липосом не фосфолипидами, а амфифильным неионизированным сурфактантом. Они считаются более перспективными средствами доставки лекарственных компонентов из-за хорошей стабильности, низкой стоимости, отсутствия необходимости специальных условий хранения [159].

Так, в 2011-2012 гг. был разработан ряд гелей с ниосомами из ПЭГ-12 Диметикона, на основе кремнийорганических соединений, обладающих разной фармакологической направленностью: противовоспалительный и обезболивающий гель с кетопрофеном [97]; антимикробный и антифунгальный гель с бетаметазонадипропионатом, гентамицина сульфатом и тербинафина гидрохлоридом [96]; противогельминтный гель с альбендазолом [127]. Разработанные препараты обладают высокой проникающей способностью в глубокие слои кожи, благодаря чему достигается их высокий клинический эффект. Кроме того, результаты исследований дзета-потенциала ниосом [39], свидетельствуют об их электростатической устойчивости, что является важным показателем возможности их трансдермального переноса.

В Ставропольском государственном медицинском университете для лечения акне был разработан трансдермальный гель [141] с инкапсулированными в ниосомы фитопрепаратами, который обладает более выраженной по сравнению с аналогами антимикробной активностью. Там же перспективность использования ниосом для разработки антимикробных и ранозаживляющих гелей была подтверждена путем исследования антимикробной активности

модифицированных атомами серебра кремнийорганических наносом в отношении бактерий, выделенных с поверхности кожи [123].

В последние годы наносомы находят применение и в косметической промышленности. Так, ООО НПО «Клеточные технологии» (г. Ставрополь) была запатентована технология получения трансдермального геля для области вокруг глаз «Silky touch» [93] и геля для лица «Стволин» [91], которые в качестве трансдермальных переносчиков содержат наносомы размером до 100 нм, благодаря чему обеспечивается усиленное увлажнение, регенерация, питание, повышение эластичности кожи.

Учитывая достаточно большой объем исследований и положительных результатов, полученных при использовании ТТС в медицинской и косметической практике, разработка локальных систем доставки биологически активных средств является актуальной и продолжается до сих пор.

1.2. Современное состояние вопроса о вспомогательных веществах

Большое влияние на физико-химические свойства мягких лекарственных форм и проявление их биодоступности оказывают вспомогательные вещества, современная номенклатура которых представлена широким перечнем соединений неорганической и органической природы [128, 142]. Варьируя различным сочетанием вспомогательных веществ, можно получать лекарственную форму с заданными технологическими и биофармацевтическими свойствами. Такая работа активно ведется при разработке мазей – мягкой лекарственной формы, состоящей из основы (совокупности вспомогательных веществ) и лекарственных средств, между которыми происходят сложные взаимодействия [12, 142, 157]. Основы, как правило, являются многокомпонентными и часто включают вспомогательные вещества для повышения физической (загустители, эмульгаторы), химической (антиоксиданты, например, бутилксилол, натрия метабисульфит), микробиологической (консерванты, например, тимол, спирт бензиловый, натрия

бензоат, нипагин) стабильности мазей [102].

Для изготовления мазей используют основы, разрешенные к медицинскому применению: гидрофобные, гидрофильные и дифильные [23, 151, 169].

Большинство представителей группы гидрофобных основ обладает полным отсутствием резорбции кожей (за исключением природных жиров), медленным и неполным высвобождением лекарственных средств, в связи с чем такие основы в настоящее время применяются для получения мазей поверхностного действия. Наиболее часто для этих целей используют вазелин, парафин (цинковая мазь, стрептоцидовая мазь 10%, ихтиоловая мазь 10%, мази для защиты кожи от обморожения, обветривания), а также полиэтиленовые гели (мази для защиты кожи от действия химических реагентов). Перспективны в последнее время силиконовые основы, в частности эсилон-аэросильная основа (84% Эсилон-5; 16% Аэросила), благодаря обеспечению лучшей резорбции лекарственных средств в отличие от углеводов [142, 151]. Силиконовые основы достаточно широко используются в медицине, например, для изготовления мазей с кортикостероидами, антибиотиками, и в косметологии (противорубцовая мазь «Дерматикс»). Помимо всего прочего гидрофобные компоненты востребованы в качестве вспомогательных веществ-уплотнителей (церезин, озокерит) мягких мазевых основ [142].

Гидрофильные основы включают высокомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения, способные растворяться или набухать в воде. Среди растворимых в воде высокомолекулярных компонентов наиболее востребованными являются природные и синтетические гидрогели благодаря их высокой осмотической активности, биоадгезии, биодоступности. Это делает их идеальными основами в первую очередь для разработки ранозаживляющих мазей [4, 43, 66, 160]. Среди природных гидрогелей наибольшей востребованностью обладают гели метилцеллюлозы (2, 3, 5-7%), натрий карбоксиметилцеллюлозы (4-7%), а также коллагена (2% и 3%), применяемого для получения глазных мазей и гелей для восстановления опорно-двигательной системы (с концентрацией коллагена от 5 до 15%).

С целью получения гидрофильных мазей с наилучшими физико-химическими характеристиками и биодоступностью перспективно использовать новые комбинации уже известных основ. Так, авторами [40] была изготовлена поликомплексная гелевая основа «натрий карбоксиметилцеллюлоза – мочевиноформальдегидные олигомеры – глицерин», что позволило добиться более высокого пролонгирующего действия лекарственных средств (фурацилин, дерматол) за счет клубкообразной структуры поликомплексной основы по сравнению с использованием однокомпонентных основ.

С точки зрения физико-химической и микробиологической стабильности наиболее предпочтительны синтетические гидрофильные гидрогели, среди которых наибольшее распространение получили гели полиэтиленоксида (ПЭО марки 400, 1500, 4000) [10, 43], хорошо сочетающиеся с лекарственными средствами (гормоны, антибиотики, витамины и т.д.) и обеспечивающие высокую терапевтическую активность мазей. Кроме того, ПЭО обладает выраженным дегидратирующим свойством (в 20 раз больше, чем у раствора хлорида натрия 10%) [43, 142], что является ценным свойством при разработке мазей для лечения гнойных ран (мази «Левомеколь», «Левосин»).

В качестве набухающих в воде компонентов гидрофильных основ перспективна группа редкосшитых акриловых полимеров (карбопол, ареспол, мАРС), широко применимых для получения противовоспалительных мазей, стоматологических гелей [35], мазей с антибиотиками (метронидазол, нистатин), а также в качестве эмульгирующих агентов в составе других мазей. Среди набухающих в воде компонентов хорошо зарекомендовал себя фитостерин (1 часть фитостерина на 12-15 частей воды), гели которого оказывают подсушивающее действие на воспаленную кожу, что используется в мазях для чувствительной кожи (например, мази для лечения экзем) [151].

Дифильные основы делятся на абсорбционные (эмульсии типа в/м) и водосмывные (эмульсии типа м/в). В составе абсорбционных основ обязательным вспомогательным веществом является эмульгатор типа в/м (ланолин безводный, Т-1, Т-2, спирты цетиловый, стеариловый) [128, 142]. Наиболее широко

используется ланолин безводный, имеющий сложный состав, представленный смесью сложных эфиров высокомолекулярных спиртов, в частности холестерина, с высшими жирными кислотами и свободных высокомолекулярных спиртов. Несмотря на высокую эмульгирующую способность, химическую индифферентность и микробиологическую стабильность, ланолин может вызывать аллергические реакции, имеет неприятный запах, обладает высокой вязкостью [142], в связи с чем используется в составе других основ, например, в сплаве с вазелином (тетрациклиновая мазь, гидрокортизоновая мазь 0,5%, эритромициновая мазь глазная).

Перспективна консистентная эмульсия вода-гидрофобный компонент с добавлением ПАВ, в частности, консистентная эмульсия вазелин-вода (вазелин, эмульгатор Т-2, вода), например, в мази серной простой, мази скипидарной, или консистентная эмульсия парафин-вода (парафин белый мягкий, эмульгатор Т-2, вода), например, в мази с календулой.

Основа ХНИХФИ (спирт шерстяного воска 6,0; церезин 24,0; вазелин 10,0; масло вазелиновое 60,0), разработанная во второй половине XX в., благодаря хорошей совместимости с лекарственными средствами и длительным сроком хранения (более 2-х лет), хорошо зарекомендовала себя с точки зрения изготовления мазей с цинком, серой, дегтем, ихтиолом и т.д. [142]

Дифильные водосмывные основы (эмульсии типа м/в) считаются одной из самых перспективных групп среди всех основ благодаря их хорошей совместимости с лекарственными средствами разной природы и высокой резорбции [151]. Наиболее используемые для изготовления мазей – это основы с натрий-лаурилсульфатом, эмульсионным воском, эмульгатором №1 (ионогенные ПАВ) или твином, цетиловым спиртом (неионогенные ПАВ). Примерами могут служить основы для получения гепариновой мази (глицерин + вазелин + эмульгатор №1), антисептической мази «Фуцидин» (цетиловый спирт + глицерин + парафин + твин-60).

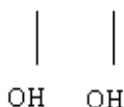
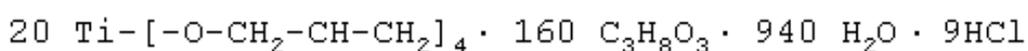
Поскольку известно, что основа напрямую влияет на процессы всасывания, транспортировку и высвобождение действующих компонентов в патологическом

очаге, то поиск основы, обеспечивающей максимальную биодоступность, и соответственно, оптимальное фармакологическое действие, является основной задачей при разработке мазей.

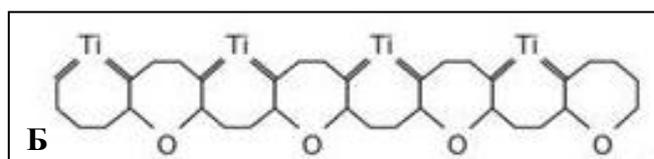
Согласно литературным данным [43, 160] мазевые основы по степени высвобождения лекарственных средств располагаются в следующем порядке: гидрогели ВМС – эмульсионные основы типа м/в – эмульсионные основы типа в/м – абсорбционные основы – гидрофобные основы. Таким образом, гидрофильные основы в виде гидрогелей ВМС с точки зрения разработки новых эффективных мазей представляют большой практический интерес.

В этом плане, начиная с 90-х годов XX в. проведена большая работа по созданию и исследованию перспективной группы гелей гидрофильных ВМС – элементсодержащих глицерогидрогелей.

Одним из представителей этой группы является зарегистрированный в качестве субстанции титансодержащий гель Эфтидерм (PN003321/01-310510), который представляет собой водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-орто-титаната гидрохлорид, имеющий структуру полимера (рисунок 1).



А



Б

Рисунок 1 – Эфтидерм:

А – формула; Б – схематическое изображение молекулы

Эфтидерм обладает противовоспалительным действием, способствует чрескожному проведению лекарственных компонентов [85]. Мази на основе Эфтидерма разработаны и исследованы для использования в косметологии и медицине, в частности ревматологии и дерматологии [51, 53, 138]. Так, авторами предложен метод лечения атопического дерматита у детей с применением состава

на основе Эфтидерма, включающего иловую сульфидную грязь Суксуна, который позволил вызвать положительную динамику симптомов и сократить сроки лечения [53].

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН синтезирован кремнийорганический глицерогидрогель Силативит $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, который в настоящее время находится на стадии клинических исследований. Он имеет структуру сетчатого полимера, образованного путем трехмерной поликонденсации [158] (рисунок 2).

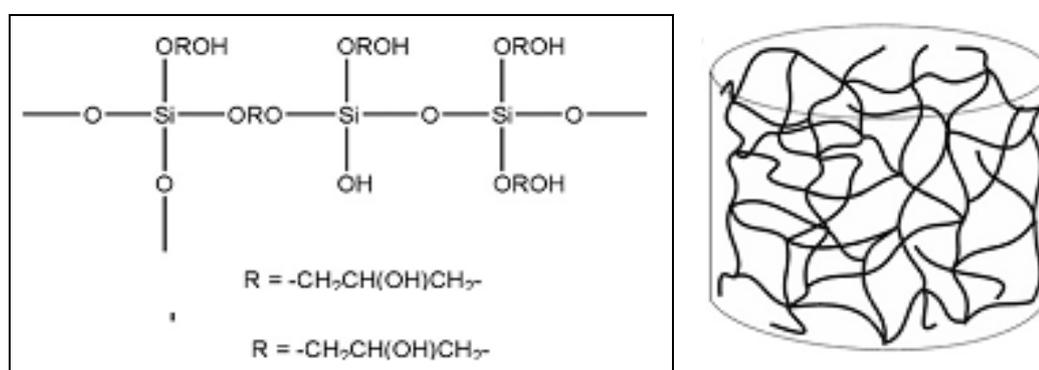


Рисунок 2 – Силативит: слева – структурный фрагмент соединения;
справа – механизм формирования полимерной структуры

Силативит не токсичен, обладает противоотечным, регенерирующим действием, является чрескожным проводником лекарственных средств и основой для изготовления мягких лекарственных форм. В сочетании с медикаментозными добавками (CO_2 -экстракт календулы, кетопрофен, пefлксацин, метронидазол и т.д.) Силативит успешно исследован в ветеринарии для местного лечения гиперкератоза сосков вымени коров, гнойно-некротических поражений копытцев коров [105, 148]. Клинические исследования Силативита как основы мягких лекарственных форм, проведенные в стоматологии, показали его хорошую переносимость, безопасность, положительную динамику в лечении ряда стоматологических заболеваний (пародонтит, афтозный стоматит) [44, 122]. Сочетанное применение Силативита с триазиавирином оказалось эффективным в комплексной терапии простого герпеса губ, что подтверждено результатами

клинико-экспериментального исследования [55]. Для местного лечения гнойных ран рекомендована фармацевтическая композиция на основе Силативита, содержащая ципрофлоксацин и окситоцин, обладающая ранозаживляющей и регенерирующей активностью [114].

На сегодняшний день наиболее широко изученным и перспективным элементсодержащим глицерогидрогелем является титанорганическое лекарственное средство Тизоль[®], которое разрешено к медицинскому применению в качестве готового препарата и как основа для изготовления мягких лекарственных форм [29]. Безопасность и высокая эффективность мазей на основе Тизоля[®], доказанные в результате исследований и многолетнего опыта применения, делают их широко востребованными в различных областях медицины, в связи с чем Тизоль[®] представляет интерес для использования в качестве основы мягких лекарственных форм.

1.3. Опыт применения Тизоль[®] геля в медицине и фармации

Лекарственное средство (ЛС) Тизоль[®] гель для местного и наружного применения разработано и выпускается фармацевтическим предприятием ООО «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов» (ООО «ОЛИМП») (г. Екатеринбург). Согласно Приказа МЗ РФ №192 от 16.08.93 г. Тизоль[®] внесен в Реестр разрешенных препаратов РФ в качестве лекарственного средства для наружного применения, обладающего противовоспалительным действием, способствующим проведению медикаментозных добавок через кожу [14, 29].

С 2002 г. Тизоль[®] разрешен как готовый лекарственный препарат и используется согласно Инструкции по медицинскому применению в ревматологии (бурсит, артрит, тендинит, тендовагинит), дерматологии (псориаз, нейродермит, себорейная экзема, дерматит, склеродермия, красный плоский лишай), радиологии (в качестве местного радиопротектора при лучевой терапии).

Кроме того, Тизоль® разрешен в качестве проводника лекарственных средств [41].

По внешнему виду Тизоль® представляет собой густую, непрозрачную, нетекучую массу белого цвета с сероватым оттенком со слабым специфическим запахом [41].

По химическому строению Тизоль® – аквакомплекс глицеросольвата титана $TiO_4(C_3H_7O_2)_4(C_3H_8O_3)_x(H_2O)_y$, где $x = 8 \div 12$, $y = 35 \div 45$, является конечным продуктом химического взаимодействия бутилового эфира ортотитановой кислоты, воды и глицерина, т.е. представляет собой органическое металлокомплексное соединение [29, 117].

Атом титан, входящий в состав Тизоль® геля, относится к микроэлементам, необходимым для построения эпителиальной ткани, для ускорения синтеза гемоглобина, процессов иммуногенеза, эритропоэза, спинномозговой жидкости, для различных отделов головного мозга, для формирования костной мозоли при переломах и т.д. Это свидетельствует о целесообразности создания титансодержащих лекарственных средств [33, 59, 67, 165].

В молекуле Тизоля® химически связанный с глицерином атом титана является комплексообразующим центром для фрагментов, составляющих молекулу препарата: глицерина и воды [29, 79, 124]. Этим взаимодействием обеспечивается гелевая структура препарата, которая предопределяет его фармакологические свойства (рисунок 3):

- увлажняющее, протекторное, противозудное действие и легкость нанесения на кожу и слизистые благодаря наличию в составе Тизоля® акваоболочки [29];
- дегидратирующее, противоотечное и местное анальгезирующее действие благодаря наличию глицеросольватного фрагмента [29, 124];
- антимикробное и противовоспалительное действие, ускорение репаративных процессов в коже, наличие микробиологической чистоты и

самоподдерживающей стерильности благодаря координационной связи с атомом титана [29, 33, 58, 124];

- безопасность и отсутствие побочных действий на организм [29, 139].

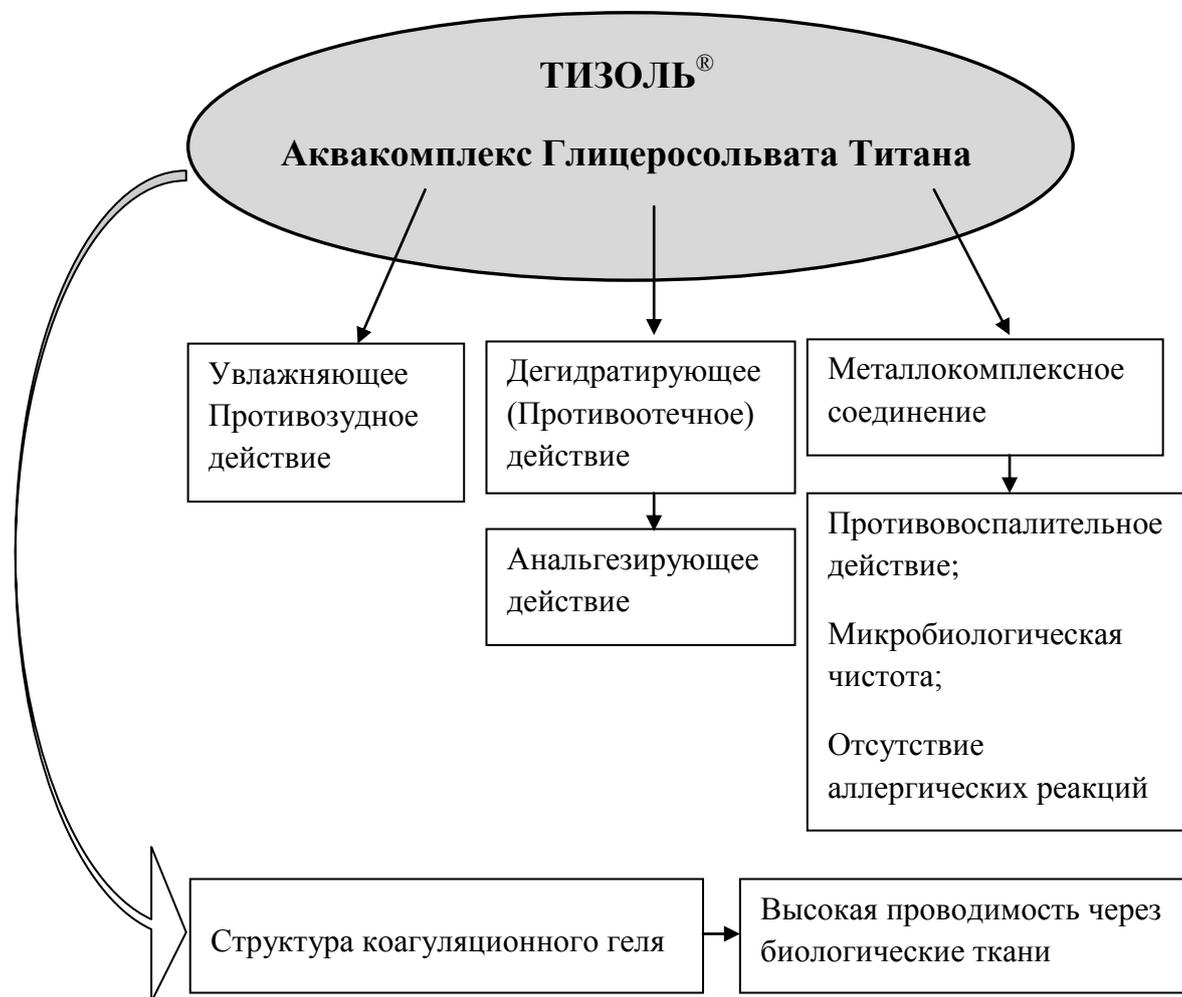


Рисунок 3 – Связь структуры и фармакологических свойств Тизоля®

Изучены фармакокинетика и фармакодинамика ЛС Тизоль®. При наружном применении он быстро всасывается и распределяется в коже, подкожной клетчатке и прилежащих тканях. Тизоль® не накапливает жидкость в тканях, предохраняет их от высыхания, усиливает оксигенацию. В организме не накапливается, выводится в течение 20-24 часов в неизменном виде почками (42%), через кишечник (48%), потовыми железами (6,2%), через слизистые оболочки дыхательных путей (3,8%) [29, 79].

Состав и структура Тизоля® обеспечивают его фармакологическую

эффективность, безопасность для организма и отсутствие побочных реакций, что подтверждено результатами доклинических и клинических исследований, проведенных в ведущих научных центрах России:

- ОМНПЦ «Онкология», г. Екатеринбург [108];
- ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург [28, 67, 109, 118, 119, 130];
- РНЦ рентгенорадиологии МЗ РФ, г. Москва;
- ГНЦ – Институт биофизики ФМБА России, г. Москва;
- НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва;
- Клиническая больница №6 им. А.И.Бурназяна ФМБА МЗ РФ, г. Москва [56, 80];
- ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва;
- ФГУ Пятигорский ГНИИ курортологии, г. Пятигорск [115];
- ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий, г. Н.Новгород [80, 112] и др.

Так, доклинические исследования безопасности и фармакологической активности ЛС Тизоль® на белых мышах, белых крысах линии Вистар, кроликах, морских свинках и собаках при его местном применении на кожные покровы и слизистые доказали отсутствие острой и хронической токсичности Тизоля® на вышеуказанные виды животных, положительное влияние его на функциональное состояние иммунной системы, защитное влияние на слизистую оболочку желудка и кишечника, активизацию большинства факторов морфофункционального состояния висцеральных органов (желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, почек) белых крыс. Это доказало положительное влияние на организм, его безопасность и отсутствие побочных реакций при его применении [139].

Результаты клинических исследований, проведенные в различных областях медицины, доказали наличие положительного клинического эффекта при местном и наружном использовании препарата Тизоль® в онкологии [29, 36, 56, 108, 113], радиологии [29, 108, 115], хирургии [15, 58, 68, 90, 106, 107, 109], терапии [136], дерматологии [29], гинекологии [110, 145], физиотерапии [22, 136], ревматологии

[116], урологии [42, 60, 101], стоматологии [28, 118, 119], офтальмологии [132] и т.д., его хорошую переносимость, отсутствие аллергических реакций и резорбтивного действия. Доказаны противовоспалительное, антимикробное, противоотечное, противозудное, анальгезирующее, антиоксидантное действия и стерильность Тизоля® [29, 117].

Подтверждена фармакологическая эффективность при использовании Тизоля® совместно с физическими факторами, под воздействием которых Тизоль® остается стабильным, сохраняет свои физико-химические свойства и усиливает свой терапевтический эффект [22, 121, 136].

Так, у пациентов, перенесших реконструктивные операции на крупных суставах в раннем послеоперационном периоде, применение препарата Тизоль® геля в сочетании с низкочастотной магнитотерапией способствует более быстрому купированию болевого синдрома, уменьшению реактивных движений и более быстрому восстановлению функций сустава [89].

Использование Тизоля® для восстановительного лечения пациентов после операции коронарного шунтирования путем его аппликаций совместно с «BEMER»-терапией продемонстрировало отсутствие побочных действий, наличие противовоспалительного, противоотечного, анальгезирующего действия, уменьшение скованности и дискомфорта грудной клетки, уменьшение или исчезновение парестезии [3].

Как проводник лекарственных средств Тизоль® обладает высокой пенетрирующей способностью через биологические ткани и среды (мышцы, кости, суставы и т.д.) [14, 31, 100], повышая тем самым эффективность местной терапии. Применяемые в настоящее время в местной терапии способы целенаправленной доставки лекарственных средств (аппликации, инстилляци, орошение и др.) являются малоэффективными из-за поверхностного характера их действия и, как следствие, низкой трансдермальной проводимости. Кроме того, некоторые из них оказывают негативное воздействие на организм. Так, применяемый до сих пор в медицинской практике препарат диметилсульфоксид (ДМСО) обладает неприятным «чесночным» запахом, может вызывать тошноту,

рвоту, аллергические реакции, контактный и зудящий дерматиты, эритематозные высыпания, сухость и легкое жжение кожи [168]. По сравнению с ДМСО Тизоль[®] не имеет его недостатков и побочных эффектов и обладает более высокой чрескожной проводимостью [29].

Благодаря хорошей проникающей способности Тизоль[®] представляет собой активный носитель лекарственных средств и создает с ними трансдермальные терапевтические системы [11, 12, 117, 164, 169], решая при этом проблему их целенаправленной доставки в заданный орган – «мишень», создавая в тканях пораженного органа терапевтическую концентрацию препарата и значительно уменьшая поступление вещества в общий кровоток в отличие от парентерального и перорального способов введения [11, 12, 117]. Это позволяет обеспечить более высокую выраженность и длительность терапевтического эффекта препарата и практически свести на нет системные побочные реакции [5, 153-155, 162, 164].

Проводниковые свойства Тизоля[®] в опытах *in vitro* были оценены в институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН в результате исследования антимикробной активности Тизоля[®] с микродозами кристаллического йода разной концентрации (1%, 3% и 5%) по отношению к госпитальным и негоспитальным штаммам. Благодаря высокой проводимости Тизоля[®], а также собственному антимикробному действию, была доказана выраженная бактерицидная активность этого препарата с микродозами йода по сравнению с йодопионовой мазью (1%), что оценивали по величине зоны задержки роста микроорганизмов [30, 38].

В ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий» были проведены клинические исследования по использованию геля Тизоль[®] и Тизоля[®] с лекарственными средствами (хлоргексидин биглюконат, гепарин, антибиотики, 3% йод) в лечении пациентов с острой термической травмой, инфицированными и гранулирующими ранами [80, 112]. При нанесении данных составов на донорские раны и сетчатые трансплантаты наблюдается значительное снижение болевых ощущений, ускорение заживления ран в послеоперационном периоде. Благодаря хорошей проводимости Тизоля[®] и его способности проводить лекарственные компоненты удалось повысить эффективность лечения ожоговых ран различной глубины по

сравнению с классическими средствами [107, 112].

В УГМУ на базе городского ревматологического центра, ревматологического отделения ЦГБ № 6 и других больниц г. Екатеринбурга было проведено исследование по оценке эффективности Тизоля[®] и Тизоля[®] с лекарственными компонентами как средств локальной терапии ревматоидного артрита, которое подтвердило их анальгезирующее и противовоспалительное действие при локальной терапии заболеваний суставов [130, 131].

Являясь хорошим проводником, использование Тизоля[®] и Тизоля[®] с лекарственными средствами (химопсин, актовегин, лидаза, антибактериальные средства) доказало высокую эффективность в лечении местных лучевых поражений средней, высокой и крайне высокой степени тяжести в различные фазы раневого процесса, как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии с другими лекарственными средствами, в том числе и на этапе подготовки к оперативному вмешательству [108].

Использование Тизоля[®] в локальной терапии возможно как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [29].

Высокая проводимость Тизоля[®] в биологические ткани подтверждена не только результатами доклинических и клинических исследований, но также инструментальными методами анализа, в частности методом эмиссионного спектрального анализа с индуктивно-связанной плазмой путем определения количественного содержания титана (метка Тизоля[®]) в биопсийном материале или биологических средах, полученных после аппликационного применения Тизоля[®] и Тизоля[®] с лекарственными средствами [14, 36, 49].

Аппликации Тизоля[®] и Тизоля[®] с диклофенаком натрия на область коленных суставов в локальной терапии артритов привели к увеличению уровня титана в синовиальной жидкости от 0,04 мкг/мл (без применения Тизоля[®]) до 0,34-0,51 мкг/мл, что объясняет глубокое проникновение препаратов и обеспечивает высокую эффективность лечения артритов Тизолем[®] (в 75,9% случаев) и Тизолем[®] с диклофенаком натрия (в 80% случаев) [14, 130, 131].

Применение аппликаций Тизоля[®] и Тизоля[®] с прозеринном или гепарином на области проекции почек и мочевого пузыря у новорожденных с перинатальными нефропатиями привело к повышению содержания титана в моче в десятки раз от 0,01 мкг/мл (без воздействия Тизоля[®]) до 0,24-0,3 мкг/мл, что объясняет целенаправленное проникновение лекарственных средств и обеспечивает улучшение показателей гемодинамики и сократительной функции гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, уменьшение активности воспаления [37, 101].

Концентрация титана (метка Тизоля[®]) значительно увеличивается в оболочках мочевого пузыря в результате внутривезикулярных инстилляций Тизоля[®] с доксорубицином или митомицином для лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Уровень титана в слизистой и мышечной оболочках увеличивается в 30 и 60 раз соответственно, что объясняет глубокое проникновение химиопрепаратов и обеспечивает снижение частоты рецидивов, повышение двухлетней безрецидивной выживаемости больных, уменьшение частоты побочных реакций химиотерапии [14, 36].

Доказательством проведения Тизолем[®] химиопрепаратов стали также данные сцинтиграфии, полученные при внутривезикулярном введении Тизоля[®] с Технефитом, используемом как метку возможного на его месте химиопрепарата. Содержание Технефита и продолжительность его пребывания в стенках мочевого пузыря по сравнению с инстилляцией Технефита в составе физиологического раствора 0,9% NaCl увеличивается в 1,5 и 1,3 раза соответственно [36].

В стоматологии высокая степень проникновения Тизоля[®] была доказана методикой окрашивания интактных зубов составами, включающими от 10% до 50% (по массе) Тизоля[®] и красители метиленовый синий или фуксин (2%-5% по массе). Это позволяет объяснить эффективность лечения осложненного кариеса, обработки корневых каналов зубов аппликациями составов, включающих Тизоль[®] [14, 74, 86].

Согласно «Особых указаний» в Инструкции по медицинскому применению «Тизоль[®], являясь гелевой комплексообразующей системой, ... может использоваться как основа для приготовления мягких лекарственных форм» [41].

Способность Тизоля[®] к комплексообразованию с лекарственными средствами была доказана авторами [36, 78] методом ИК-спектроскопии, о чем свидетельствует смещение и усиление интенсивности полос поглощения, ответственных за колебание Ti-OC связи в молекуле Тизоля[®], что может быть отнесено к координации этой связи с -ОН, -C=O группами доксорубина или -NH, -C=O группами митомицина.

Методом ИК-спектроскопии была также доказана способность Тизоля[®] к комплексообразованию с ксимедоном [68] за счет водородных связей между протоном спиртовых групп глицеринового фрагмента молекулы Тизоля[®] и основными центрами ксимедона, а также Ван-дер-Ваальсового и других взаимодействий (рисунок 4).

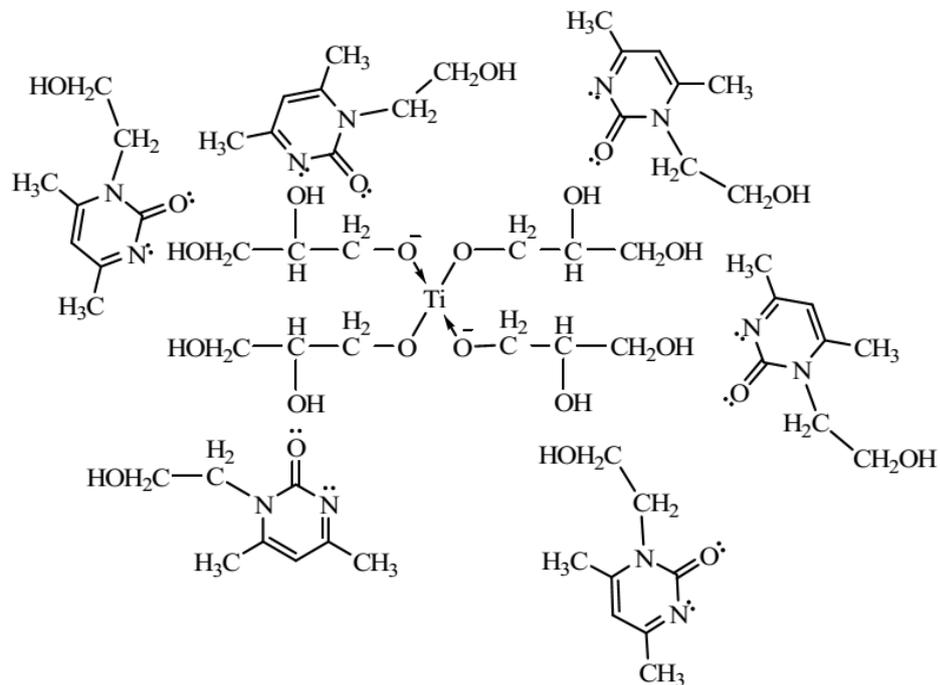


Рисунок 4 – Комплекс ксимедона с Тизолем[®]

Авторами было доказано, что Тизоль[®] способствует сохранению структуры ксимедона и защищает его от биотрансформации в крови, т.е. способствует пролонгации его действия и, как следствие, увеличению терапевтического

эффекта в лечении ожоговых ран.

Проведены исследования влияния Тизоля[®] на ферменты, входящие в состав зубных паст – фитопаина и папаина [7]. Исследования проведены с помощью сканирующего зондового микроскопа SolverPro-M (NT-MPT). Показано, что Тизоль[®] формирует пленочную поверхность, подобную «черепице». При введении в Тизоль[®] водного раствора фермента образуется глобулярная структура конгломерата фермент – Тизоль[®], что подтверждает факт комплексообразования Тизолем[®] фитопаина и папаина, в результате чего активность ферментов не только сохраняется, но и увеличивается на 10-15%.

На кафедре фармацевтической технологии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» получены данные химического анализа и биофармацевтических исследований, свидетельствующие о высокой степени высвобождения лекарственных средств из составов на основе Тизоля[®] по сравнению с некоторыми широко применяемыми мазевыми основами (вазелин, вазелин с ДМСО). Показано, что скорость высвобождения субстанций из основы Тизоль[®] выше на 66% по сравнению с комплексом вазелин – лекарственное средство, на 30% по сравнению с комплексом вазелин – ДМСО – лекарственное средство [14, 124].

Таким образом, ЛС Тизоль[®] гель, являясь лекарственным препаратом для местного и наружного применения согласно имеющейся нормативной документации (НД) (ФСП 42-3157-06 [140], Инструкция по медицинскому применению), может использоваться в качестве основы (вспомогательного вещества) для изготовления рецептурных прописей. На основании этого ведущими специалистами медицинских, учебных и фармацевтических организаций было разработано и изучено более 100 рецептурных прописей на основе Тизоля[®] для использования в различных областях медицины:

- онкологии (лечение лучевых эпителиитов, лучевых фиброзов, длительно незаживающих ран, лимфостазов, рака различных локализаций) [95, 108, 113];
- радиологии (профилактика и лечение лучевых реакций) [108, 115];

- хирургии (комплексная терапия острого мастита, профилактика и лечение спаечного процесса у взрослых и детей [90, 109], лечение гнойных воспалительных заболеваний [9, 15], ожоговых ран [98, 107], хронических циститов [42, 106]);
- ревматологии (лечение ревматоидных и реактивных артритов [130, 131], нейропатии различной этиологии) [89, 116];
- дерматологии (лечение псориаза, красного плоского лишая, экзем, нейродермитов, аллергических заболеваний, грибковых заболеваний) [29];
- стоматологии (локальная терапия пародонтита [28, 135], гингивита, лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта [118, 149], аппликационная анестезия) [6, 54, 119];
- гинекологии (местное лечение острых аднекситов, эндометрита, кольпитов, эрозии шейки матки) [110, 145];
- отоларингологии (лечение фарингита, хронического ларингита, острого и хронического синусита, профилактика и лечение гриппа, острых респираторных заболеваний) [81];
- офтальмологии (лечение синдрома сухого глаза, заболеваний век, эндокринной офтальмопатии, грибковых кератитов) [132] и т.д.

Эффективность и безопасность прописей на основе Тизоля[®] подтверждены результатами их доклинических и клинических исследований [29], а также данными многолетней медицинской практики. Это объясняет востребованность основы Тизоль[®] и свидетельствует о целесообразности изготовления прописей на этой основе.

Вместе с тем в настоящее время существует ряд важных проблем, связанных с изготовлением прописей на основе Тизоля[®]: необходимость оптимизации технологического процесса, разработки нормативно-технической документации, систематизации прописей для практического применения. Решение указанных проблем возможно благодаря проведению всестороннего исследования основы Тизоль[®] геля.

Выводы по главе 1

1. Анализ литературных данных показал, что наиболее перспективными основами для изготовления мягких лекарственных форм с точки зрения биодоступности и достижения оптимального фармакологического действия, являются гидрогели ВМС, среди которых широко используется титанорганический глицерогидрогель Тизоль[®].

2. Тизоль[®] гель является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством для местного и наружного применения, которое используется как готовый лекарственный препарат согласно Инструкции по медицинскому применению и в качестве основы для изготовления мягких лекарственных форм.

3. Востребованность Тизоль[®] геля в качестве основы мягких лекарственных форм связана с тем, что препараты на его основе представляют собой ТТС, обладающие глубоким чрескожным проникновением и пролонгированным действием.

4. В настоящее время существует ряд важных проблем, связанных с аптечным изготовлением прописей на основе Тизоля[®]: необходимость оптимизации технологического процесса, разработки нормативно-технической документации, систематизации прописей для практического применения. Это вызывает необходимость проведения работы по совершенствованию технологии аптечного изготовления прописей на основе Тизоля[®], что представляется возможным благодаря всестороннему исследованию этой основы.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена на базе и с использованием оборудования:

- лаборатории физико-химических методов исследования состава вещества Института высокотемпературной электрохимии Уральского Отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург;
- лаборатории структурных методов анализа и свойств материалов и наноматериалов и
- лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов Центра коллективного пользования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург;
- испытательной лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», г. Екатеринбург;
- лаборатории отдела контроля качества общества с ограниченной ответственностью «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов», г. Екатеринбург;
- кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург;
- кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;
- кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень.

2.1. Дизайн исследования

Обобщенная схема этапов экспериментальной работы представлена на рисунке 5.

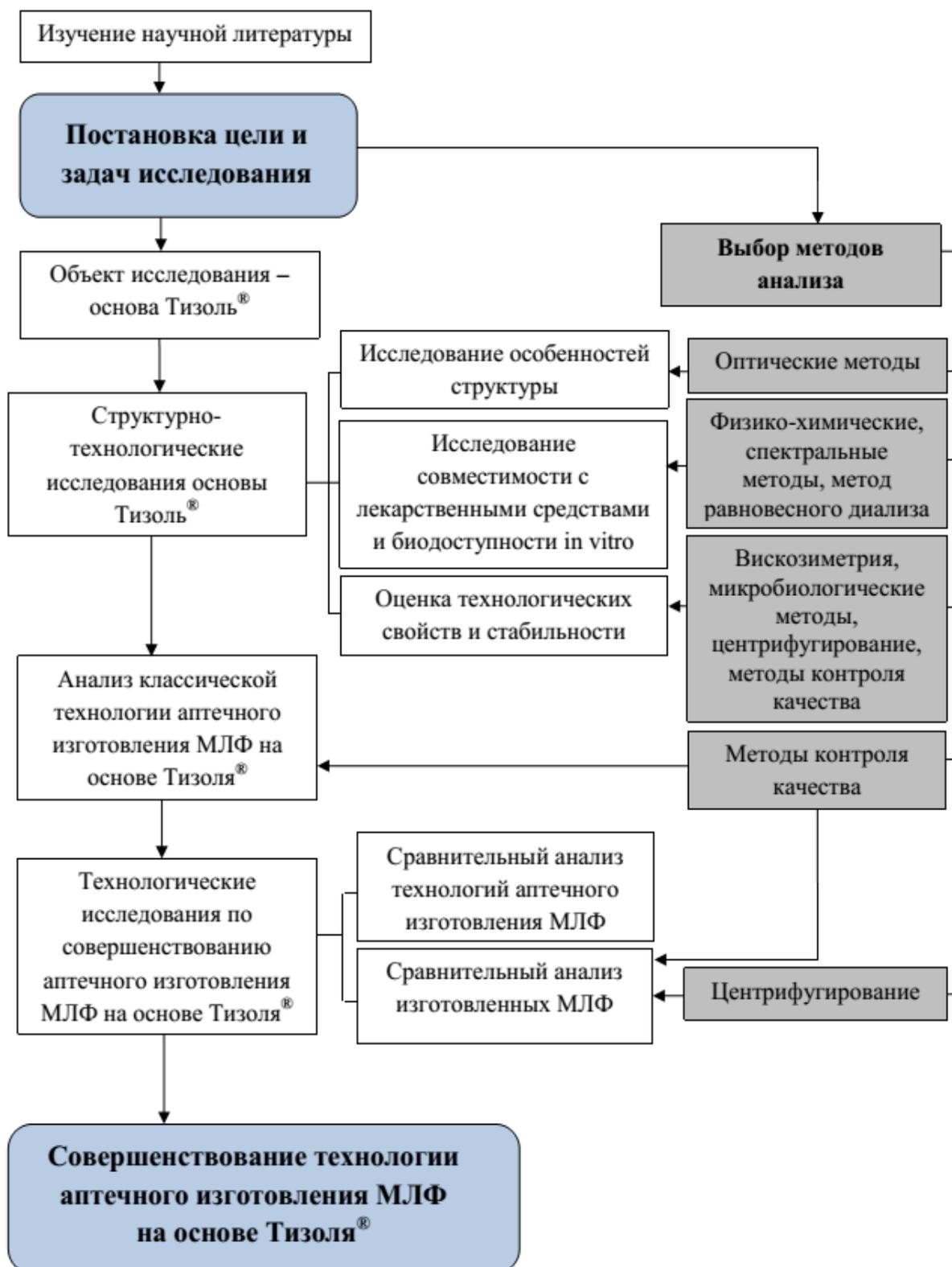


Рисунок 5 – Дизайн исследования

На основании литературных данных было определено направление, цель и задачи исследования. На первоначальном этапе экспериментальной работы важно было провести структурно-технологические исследования основы Тизоль® геля, позволяющие обосновать возможности этой основы в технологии мягких лекарственных форм. Для этого были выявлены особенности структуры, исследована совместимость с лекарственными средствами, биодоступность в опытах *in vitro*, проведена оценка технологических свойств и стабильности этой основы и рецептурных прописей.

На втором этапе работы был проведен анализ классической технологии изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля®, определены и обоснованы особенности этой технологии с учетом проведенных ранее структурно-технологических исследований Тизоля®.

На завершающем этапе экспериментальной работы с целью оптимизации классической технологии изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля® был предложен способ усовершенствования этой технологии, проведены соответствующие технологические исследования и сравнительный анализ получаемых рецептурных прописей, а также дана оценка целесообразности применения предлагаемой технологии в аптечной практике.

2.2. Объекты и материалы исследования

Объект исследования – Тизоль® – основа для изготовления препаратов в мягкой лекарственной форме.

Для изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля® были выбраны фармацевтические субстанции, соответствующие по показателям качества требованиям действующей нормативной документации [20] (таблица 2). Поставка субстанций осуществлялась через оптовые фирмы или непосредственно с завода – производителя ГЛФ или субстанций.

Таблица 2 – Субстанции для изготовления прописей на основе Тизоля®

Наименование субстанции	Нормативная документация
Аекол	ЛСР-000018-270307
Актовегин	ФС 000246-221111
Анестезин	ФС 000043-120111
АСД	ФС 000719-041013
Ацетазоламид (Диакарб)	ФС 000738-081113
Ацетилсалициловая кислота	ЛСР-008010/10-120810
Борная кислота	ФС 000423-261012
Валерианы экстракт густой	ФС 000470-291212
Гидрокортизон	ЛСР-008596/10-230810
Глюкозамин	ФС 000028-241210
Деготь березовый	Р N001199/01-120510
Диклофенак натрия	ЛСР-005205/09-290609
Диоксидин	ЛС-000988-141210
Интерферон человеческий рекомбинантный	ЛСР-007704/10-050810
Йод кристаллический	ФС 000883-220714
Кальция глюконат	ЛСР-004895/09-190609
Кальция хлорид	ФС 42-2567-00
Ксероформ	Р N001752/01-310810
Лидаза	ЛСР-009264/09-171109
Лидокаина гидрохлорид	ФС 000706-210714
Масло облепиховое	Р N001620/01-291009
Масло чайного дерева	ТУ 9158-035-26923989-14
Метилурацил	ФС 000356-180512
Метронидазол	ФС 000035-241210
Мочевина	ЛСР-004588/08-170608
Нистатин	Р N001707/01-031008
Нитроглицерин	ЛСР-002607/07-070907
Нифедипин	ЛСР-004129/09-260509
Прогестерон	ЛСР-008884/09-051109

Продолжение таблицы 2

Прозерин	П N011038/01-300311
Прокарипазим (Карипазим)	ЛСР-008318/08-211008
Проспидин	ФС 001674
Рутин (Венорутон)	ЛСР-007907/08-071008
Сера осажденная	ФС 000021-061210
Синэстрол	ФС 000266-061211
Тербинафин (Ламизил, Экзифин)	ЛСР-002579/08-080408
Токоферола ацетат	НД 42-13801-05
Триамцинолон (Кеналог)	ЛСР-000798/09-060209
Химопсин	ФСП 42-0179-5944-04
Хлоргексидина биглюконат	ФС 000050-310111
Эстриол (Овестин)	ЛСР-002741/09-070409
Эуфиллин	ЛСР-005094/07-211207

В работе для изготовления некоторых прописей использованы вспомогательные вещества (таблица 3).

Таблица 3 – Вспомогательные вещества для изготовления некоторых прописей на основе Тизоля[®]

Наименование	Нормативная документация
Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15
Вазелин	ФС.2.2.0003.15

Для сравнительного исследования биодоступности лекарственных средств в опытах *in vitro* использованы промышленные мази (таблица 4).

Таблица 4 – Промышленные мази, выбранные для сравнительного исследования биодоступности

Наименование	Производитель	Нормативная документация	Вспомогательные вещества
Диклофенак-Акри®	ОАО ХФК «Акрихин», Россия	ФСП 42-0017-7853-06	ПЭО 1500; ПЭО 400; ПЭГ; янтарная кислота; димексид
Вольтарен® Эмульгель	Новартис Консьюмер Хелс С.А., Швейцария	П N016030/01-090909	Диэтиламин, карбомер 974Р, цетомacroгол 1000, цетиол LC, изопропиловый спирт, парафин жидкий, ароматический крем 45, пропиленгликоль, вода очищенная.

В работе использованы реактивы, удовлетворяющие требованиям нормативно-технической документации (таблица 5).

Таблица 5 – Реактивы, использованные в ходе исследования

Наименование	Нормативная документация
Гидрофталат калия (стандарт-титр)	ГОСТ 8.135-2004
Дигидрофосфат калия	ГОСТ 8.135-2004
Гидрофосфат натрия (стандарт-титр)	
Реактив Драгендорфа	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Реактив Манделина	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Реактив Марки	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Спирт этиловый 95%	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Серная кислота разведенная 9,8 %	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Тетраборат натрия (стандарт-титр)	ГОСТ 8.135-2004
Хлористоводородная кислота 1М	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15
Хлористоводородная кислота разведенная 8,3 %	ГФ XIII, ОФС.1.3.0001.15

Список оборудования, с помощью которого были проведены экспериментальные исследования, представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Оборудование, использованное в ходе исследования

Наименование	Тип оборудования
Весы лабораторные равноплечные	ВЛТ-1
Весы электронные	Shimadzu модели ELB 1200
Вискозиметр	Brookfield RVDV II + Pro
ИК-Фурье спектрометр	Bruker Alpha
Лазерный дифракционный анализатор гранулометрического состава	Malvern Masresizer 2000
Микроскоп-двухлучевая электронная станция	ZEISS CrossBeam AURIGA
Микроскоп монокулярный	МС-10
Мешалка верхнеприводная электронная	RZR 2102 Control
Насадка для малых образцов системы «конус – плита»	CPE – 40
рН – метр	150 М
Рентгеновский дифрактометр	Bruker D8 Advance
Рефрактометр	ИРФ – 454Б2М
Ротационный вискозиметр	Brookfield модели «В»
Спектрофотометр	СФ – 26
Спектрофотометр	СФ – 46
Ультратермостат	УТ – 15
Центрифуга лабораторная медицинская	ОПн-8
Электрод стеклянный комбинированный	ЭСК-10603/7

2.3. Методы исследования

При исследовании основы Тизоль[®] и ее рецептурных прописей руководствовались требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) XIII издания, ГОСТами, а также физическими и физико-химическими методами анализа.

2.3.1. Исследование особенностей структуры основы Тизоль[®]

Оптические методы анализа

2.3.1.1. Метод лазерного светорассеивания

Метод лазерного светорассеивания широко используется для исследования дисперсной системы путем определения в ней объемного и количественного распределения дисперсных частиц. Метод позволяет регистрировать не сами частицы в дисперсных системах, а рассеянный от них свет, и угол рассеяния света универсально пропорционален размеру частиц. Рассеянное частицами излучение регистрируется под разными углами с помощью высокочувствительного многоэлементного кремниевого детектора - фотодиодной матрицы. Излучение He-Ne лазера ($\lambda=0.63$ мкм) с помощью линзы фокусируется в плоскость детектора, проходя при этом через измерительную кювету [18, 24].

В результате осуществляется сбор данных для построения индикатрисы рассеяния, которая определяется объемом частиц и длиной волны лазера. Экспериментальные значения индикатрисы рассеяния получаются в результате усреднения данных о светорассеянии. Расшифровка индикатрисы рассеяния осуществляется с помощью программной обработки. По данным измеряемой индикатрисы рассеяния определяются объёмное и количественное распределение по размерам частиц в дисперсной системе [18].

2.3.1.2. Метод растровой электронной микроскопии

Метод растровой (сканирующей) электронной микроскопии (РЭМ) позволяет исследовать микроструктуру реальных объектов без специального препарирования. Этим методом изучается непосредственно поверхность объекта, и выявляются особенности его структуры, характер распределения отдельных элементов на поверхности и в объеме объекта, наличие кристаллических включений, размер микротрещин и т.д. [150, 161]

Сущность РЭМ состоит в сложном взаимодействии потока ускоренных электронов с атомами исследуемого вещества, в результате чего возникают ответные сигналы в виде вторичных или рассеянных объектом электронов, которые используются для синхронного построения изображения на экране монитора. В результате получаются четкие изображения с характерным трехмерным эффектом [161].

2.3.1.3. Метод рентгеноструктурного фазового анализа

Рентгеноструктурный фазовый анализ (РСФА) – это метод исследования структуры вещества по распределению в пространстве и интенсивностям рассеянного на анализируемом объекте рентгеновского излучения. Этим методом определяют фазовый состав объекта исследования, наличие в нем кристаллических включений, аморфность структуры и т.д. [32, 147] Исследуемый образец подвергают воздействию рентгеновских лучей, после чего регистрируют дифракционную картину [32].

2.3.2. Исследование совместимости основы Тизоль® с лекарственными средствами и их биодоступности

Физико-химические методы анализа

2.3.2.1. Определение pH

Определение водородного показателя основы Тизоль® и ее рецептурных

прописей проводили по ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия» ГФ XIII издания при температуре 20°C, непосредственно в мягкой лекарственной форме с использованием рН – метра «150 М» [19].

2.3.2.2. Определение показателя преломления

Определение показателя преломления основы Тизоль® и ее рецептурных прописей проводили по ОФС.1.2.1.0017.15 «Рефрактометрия» ГФ XIII издания [19] при температуре 20°C, непосредственно в мягкой лекарственной форме с использованием рефрактометра ИРФ – 454Б2М.

2.3.2.3. Определение динамической вязкости

Определение динамической вязкости основы Тизоль® и ее рецептурных прописей проводили по ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» ГФ XIII издания [19] при температуре 20°C, непосредственно в мягкой лекарственной форме с использованием ротационного вискозиметра Brookfield модели «В».

Спектральные методы анализа

2.3.2.4. Метод спектроскопии в инфракрасной (ИК) области

Метод эффективен с точки зрения определения наличия взаимодействия между веществами, что проявляется на ИК-спектре в виде смещения, изменения интенсивности, появления или исчезновения полос поглощения, ответственных за колебания определенных функциональных групп веществ [72].

Исследование основы Тизоль® и ее некоторых рецептурных прописей методом ИК-спектроскопии проводили при температуре 20°C непосредственно в мягкой лекарственной форме по ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» ГФ XIII издания [19] с использованием ИК-Фурье спектрометра Bruker Alpha с приставкой НПВО с элементом из селенида цинка в спектральном диапазоне 4000 – 200 см⁻¹.

2.3.2.5. Метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) области

УФ-спектрофотометрия – это метод оптической спектроскопии, основанный на измерении спектров поглощения веществом электромагнитного излучения в диапазоне длин волн от 10 до 4000 нм. Природа этого спектра связана с различными электронными переходами в поглощающих молекулах и ионах (электронные спектры) и обусловлена структурой исследуемого соединения, в связи с чем УФ-спектр обладает высоким уровнем индивидуальности [72].

Исследование методом спектрофотометрии в УФ-области проводили по ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях» ГФ XIII издания [19] при температуре 20°C, с использованием спектрофотометра СФ – 46 при толщине рабочего слоя 1 см.

2.3.2.6. Метод равновесного диализа по Крувчинскому

Для проведения исследования точную навеску (0,5 г) исследуемого образца мази наносили равномерным слоем на внутреннюю поверхность целлофановой пленки марки «Купрофан» с величиной пор 100 мкм, которую затем неподвижно закрепляли на конце диализатора в виде трубки диаметром 40 мм. Диализную трубку погружали в камеру с диализной средой (50,0 мл изотонического раствора) на глубину не более 2 мм. Установку помещали в термостат, в котором поддерживали температуру 37° С. Отбирали по 5,0 мл диализата через 30, 60, 90, 120, 150... 360 мин. и переносили его в мерные колбы емкостью 25,0 мл, объем которых доводили этанолом до метки. С помощью спектрофотометра СФ – 26 измеряли оптическую плотность растворов диализатов при длине волны 282 нм. Содержание диклофенака определяли способом уравнения калибровочного графика ($A = 0,055 \cdot C$, где C , мкг/мл). Отобранные для анализа пробы восполняли аналогичными объемами диализной среды.

2.3.3. Оценка технологических свойств и стабильности

2.3.3.1. Ротационный метод вискозиметрии

Метод вискозиметрии применяется для определения вязкости, которая представляет собой меру сопротивления жидкости текучести [62]. Структурная вязкость является наиболее важной реологической характеристикой, определяющей свойства мягкой лекарственной формы. Помимо вязкости основными реологическими характеристиками препаратов в мягкой форме являются напряжение сдвига и градиент скорости сдвига. Они оказывают значительное влияние на стабильность и потребительские свойства мазей (внешний вид, намазываемость, адгезию и др.), в связи с чем их определение является необходимым для оценки качества препаратов в мягкой форме [25, 82].

2.3.3.2. Определение микробиологической чистоты

Определение микробиологической чистоты некоторых рецептурных прописей проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» ГФ XIII издания [19].

В 1 г препарата допускается не более 100 аэробных бактерий и грибов (суммарно), отсутствие *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерий (категория 2).

2.3.3.3. Центрифугирование

Коллоидная стабильность является одной из приемлемых методик для проверки физической стабильности мазей и характеризуется их способностью сопротивляться расслаиванию в процессе применения и хранения.

Определение коллоидной стабильности некоторых рецептурных прописей на основе Тизоля[®] проводили по ГОСТ 29188.3-91 [17].

2.3.3.4. Подлинность

Подлинность лекарственных средств в составе прописей на основе Тизоля[®] подтверждали выполнением качественных реакций. Все реактивы готовили в соответствии с требованиями ОФС.1.3.0001.15 «Реактивы, индикаторы» ГФ XIII издания [19].

Качественная реакция на диклофенак натрия. Навеску около 0,5 г мази растворяли в 10 мл спирта этилового 95% и 10 мл 2 моль/л разведенной серной кислоты. К 1 мл полученного раствора прибавляли 0,5-1 мл реактива Манделина, в результате чего раствор окрашивается в вишнево-красный цвет.

Качественная реакция на лидокаина гидрохлорид. Навеску мази (около 0,5 г) переносили в химический стакан, добавляли 5 мл 95% этилового спирта, 5 мл 8,3% разведенной хлористоводородной кислоты. К 1 мл полученного раствора прибавляли 1 мл реактива Драгендорфа и наблюдали появление оранжевого осадка комплексного соединения.

Качественная реакция на ацетилсалициловую кислоту. На часовое стекло помещали 0,03-0,05 г мази, прибавляли 5-10 капель реактива Марки. Стеклопалочкой перемешивали смесь, которая окрашивается в красный цвет.

2.3.3.5. Количественное определение

Анализ на количественное определение лекарственных средств в составе мазей на основе Тизоля[®] проводили методом УФ-спектрофотометрии в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях» ГФ XIII издания [19] при температуре 20°C, с использованием спектрофотометра СФ – 26 при толщине рабочего слоя кюветы 1 см.

Подготовку образцов и измерения проводили по методике, описанной в литературе [1, 57]. Определяли оптическую плотность раствора при определенной длине волны, по калибровочному графику вычисляли содержание лекарственного средства, а затем по формуле определяли массу компонента в мази.

Контроль качества рецептурных прописей на основе Тизоля®

2.3.3.4. Органолептический контроль

Включал визуальную оценку каждой прописи по показателям: внешний вид, цвет, запах, однородность, отсутствие видимых механических включений.

2.3.3.5. Физический контроль

Проверяли общую массу прописи и отклонение, которое не должно превышать $\pm 10\%$ [103, 104].

2.3.3.6. Размер частиц

Определение размера частиц в суспензионных и комбинированных мазях, содержащих твердые нерастворимые в воде лекарственные средства, проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» ГФ XIII издания [19]. Размер частиц не должен превышать 100 мкм.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили по ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ XIII издания [19], с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003.

ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВЫ ТИЗОЛЬ® ГЕЛЯ

3.1. Исследование особенностей структуры Тизоль® геля

Исследование особенностей структуры Тизоля® проводили с целью изучения влияния этой структуры на свойства основы, а также для получения более подробного представления о природе данного соединения.

3.1.1. Метод лазерного светорассеивания

Тизоль® представляет собой гель, образованный посредством коагуляционного механизма [158], проводящего к формированию структурированной дисперсной системы [156], состоящей из жидкой дисперсионной среды с распределенными в ней частицами дисперсной фазы, размер которых до сих пор не определен. Нами было исследовано распределение этих частиц по размерам методом лазерного светорассеивания.

В качестве образцов исследования были выбраны водные растворы Тизоля® разных концентраций (50%, 60%, 70% и 90%). Водные растворы Тизоля® представляют собой однородные устойчивые непрозрачные суспензии белого цвета, без видимых механических включений. Образцы исследовали в исходном состоянии и после обработки их механическим перемешиванием и ультразвуком. Распределение частиц по размерам в водных растворах Тизоля® определяли на лазерном дифракционном анализаторе Malvern Mastersizer 2000 в диапазоне от 0,02 до 2000 мкм. По окончании экспериментов проводили анализ и сравнение полученных результатов объемного и количественного распределения частиц Тизоля® в водных растворах различных концентраций [45]. Результаты исследования 90% водного раствора Тизоля® представлены на рисунках 6 и 7.

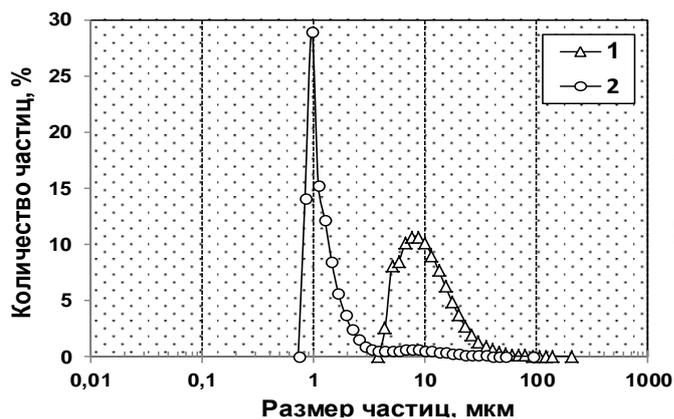


Рисунок 6 – Количественное распределение частиц по размерам 90% водного раствора Тизоля®

(1) - в начальный период измерения; (2) – после перемешивания и обработки ультразвуком

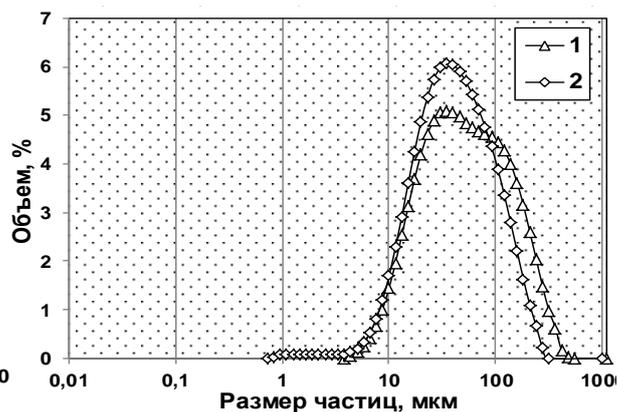


Рисунок 7 – Объемное распределение частиц по размерам 90% водного раствора Тизоля®

Исследования показали, что 90% водный раствор Тизоля® имеет в своем составе крупные частицы с размерами от 1 до 300 мкм. Обработка этого раствора ультразвуком и механическим перемешиванием не привела к значительному уменьшению размеров частиц.

С уменьшением концентрации компонента (70%, 60% и 50%) в водных растворах Тизоля® и после ультразвуковой обработки и перемешивания средний размер частиц уменьшается вплоть до достижения наноразмерной области в диапазоне от 20 до 100 нм (см. рисунки 8 – 13). Содержание наночастиц в водном растворе Тизоля® возрастает с увеличением степени разбавления водой. Опираясь на теорию коллоидных растворов, этот факт может быть объяснен повышением содержания воды, которая является полярной жидкостью, и, вероятно, пептизатором, что приводит к размельчению коллоидных частиц в растворе.

В образцах водных растворов Тизоля® (концентрация Тизоля® 70%, 60% и 50%) обнаружены наночастицы размером от 20 до 100 нм, и их доля в объеме составляет до 14% (рисунки 8 – 13). Обработка ультразвуком водных растворов Тизоля® приводит к значительному увеличению количества наночастиц в них.

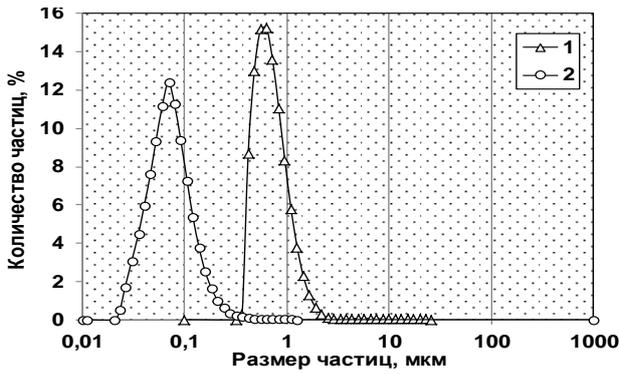


Рисунок 8 – Количественное распределение частиц по размерам 70% водного раствора Тизоля®

(1) - в начальный период измерения; (2) – после перемешивания и обработки ультразвуком

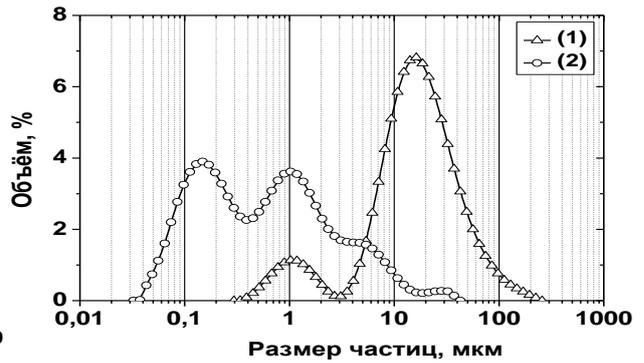


Рисунок 9 – Объемное распределение частиц по размерам 70% водного раствора Тизоля®

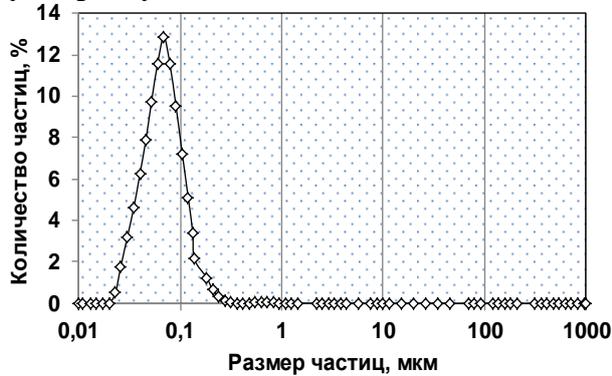


Рисунок 10 – Количественное распределение частиц по размерам 60% водного раствора Тизоля® после перемешивания и обработки ультразвуком

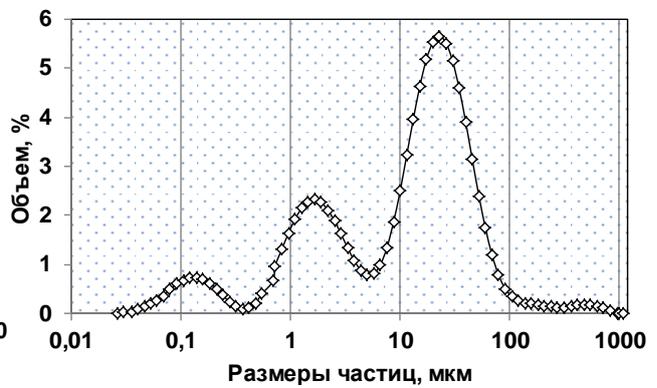


Рисунок 11 – Объемное распределение частиц по размерам 60% водного раствора Тизоля® после перемешивания и обработки ультразвуком

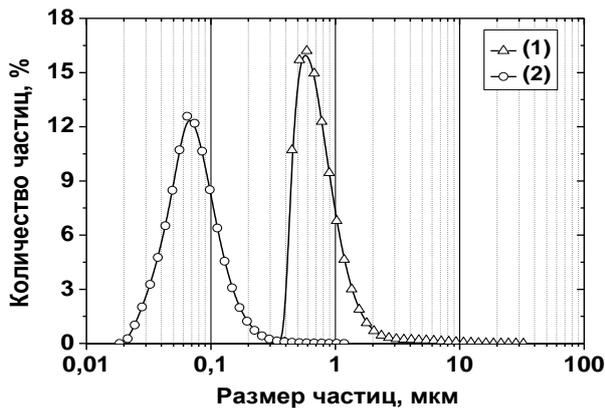


Рисунок 12 – Количественное распределение частиц по размерам 50% водного раствора Тизоля®

(1) - в начальный период измерения, (2) – после перемешивания и обработки ультразвуком

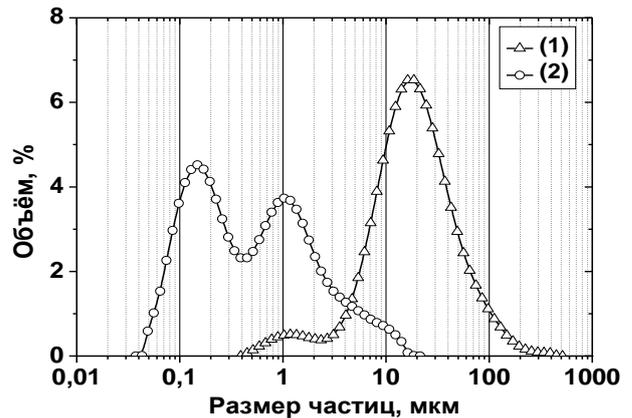


Рисунок 13 – Объемное распределение частиц по размерам 50% водного раствора Тизоля®

Полученные результаты исследования водных растворов Тизоля[®] подтверждают в его микроструктуре наличие наночастиц. Это предполагает классифицировать Тизоль[®] как потенциальную наносистему [45, 125].

Способность к диспергированию до наночастиц была описана авторами [68] в результате исследования осмотической активности Тизоля[®] методом диализа через полупроницаемую мембрану. В ходе эксперимента было установлено незначительное поглощение воды Тизолем[®], что может указывать на способность связывания его с частью воды в потоке крови, в результате чего коллоидные частицы Тизоля[®] диспергируются в сосудистом русле до нано- или молекулярных размеров и длительно циркулируют в нем.

3.1.2. Метод РЭМ

Методом РЭМ исследовали поверхность геля Тизоль[®], помещенного без дополнительной подготовки на электропроводящую подложку в микроскоп – двухлучевую электронно-ионную рабочую станцию ZEISS CrossBeam AURIGA, оснащенную автоэмиссионным источником электронов.

Метод РЭМ позволил исследовать общий характер структуры всей поверхности Тизоля[®] при малых увеличениях, а также детально изучить любой участок его поверхности при больших увеличениях.

Показано, что при низких увеличениях ($\times 600$) поверхность образца Тизоля[®] рассечена трещинами различной ширины (до 5 мкм), которые могли возникнуть в результате незначительного испарения влаги (в камере образца создавался вакуум $2...6 \times 10^{-4}$ Па) (рисунок 14). Сама структура Тизоля[®] оказалась устойчивой в условиях разрежения.

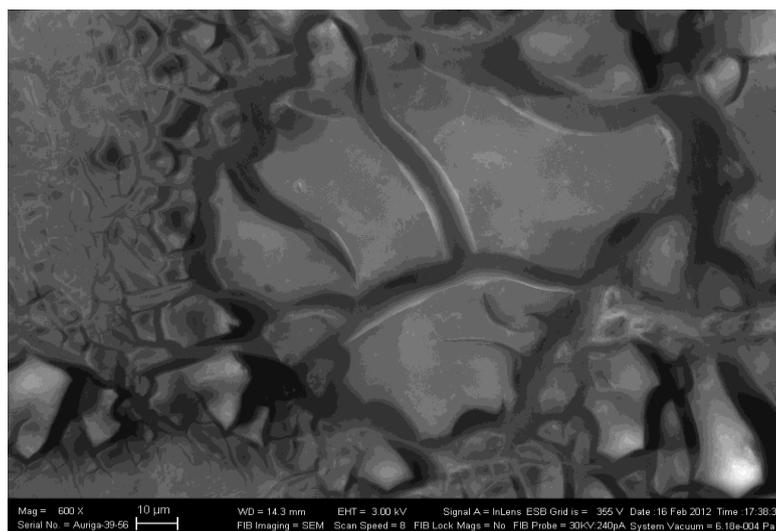


Рисунок 14 - Поверхность Тизоля® (увеличение ×600)

Области, ограниченные трещинами, являются однородными, кристаллические решетки отсутствуют. Кроме того, на поверхности образца наблюдаются области размером ~ 100 нм, имеющие более светлый оттенок (рисунки 14 и 15).

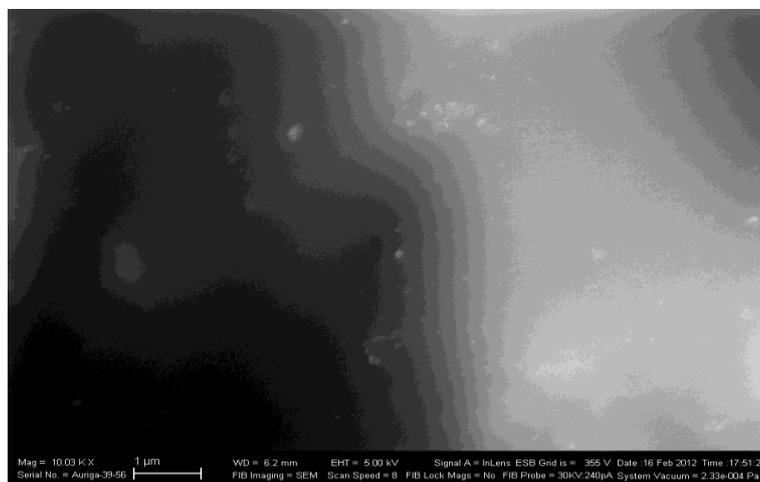


Рисунок 15 - Поверхность Тизоля® (увеличение ×10 000)

Градиент фона на рисунке связан с тем, что объект заряжается в процессе съемки. Образование таких областей свидетельствует о возможном наличии в структуре Тизоля® наночастиц размером ~ 100 нм [125].

3.1.3. Метод РСФА

РСФА основы Тизоль[®] проводили на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения с последующим построением дифрактограммы в координатах «Интенсивность – угол рассеивания». Методом РСФА в результате воздействия рентгеновским облучением на Тизоль[®] была получена дифрактограмма этого образца (рисунок 16).

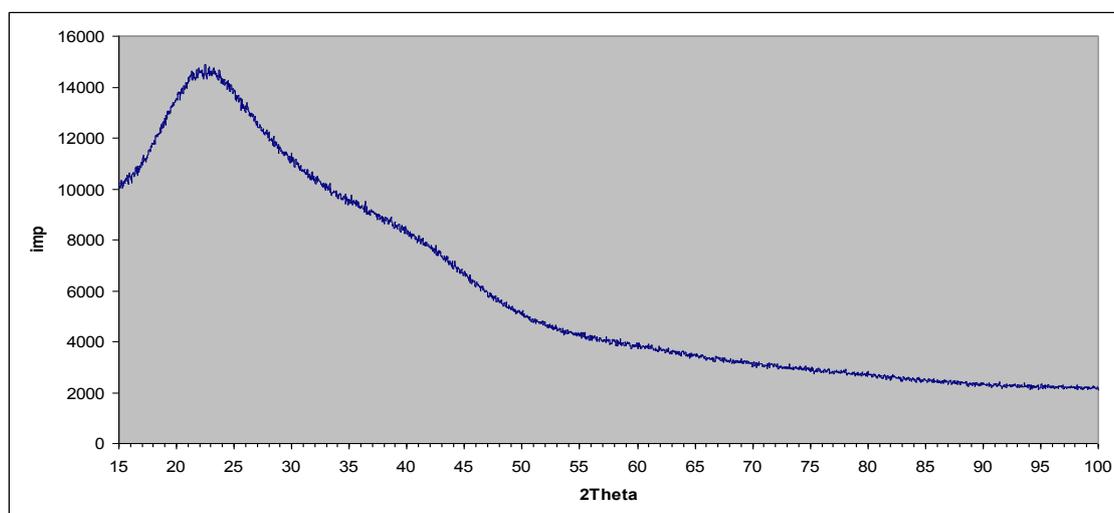


Рисунок 16 - Участок дифрактограммы Тизоля[®]

Вид дифрактограммы типичен для аморфного вещества, т.к. на ней присутствует один широкий диффузный максимум.

Анализ рисунка 16 показал, что Тизоль[®] (аквакомплекс глицеросольвата титана) находится в однофазном аморфном состоянии [125]. Отсутствие кристаллической фазы свидетельствует о том, 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 мягких лекарственных форм на этой основе.

3.2. Исследование совместимости основы Тизоль[®] с лекарственными средствами и их биодоступности

3.2.1. Анализ совместимости с лекарственными средствами

Наличие в составе Тизоля[®] атома 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. Для подтверждения этого свойства были выбраны основа Тизоль[®] и некоторые рецептурные прописи следующих составов:

- Ацетилсалициловой кислоты 0,3 г, 80% водного раствора Тизоля[®] до 10,0 г;
- Диклофенака натрия 0,05 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- Йода 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- Метронидазола 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г

Выбор данных прописей обусловлен химической природой лекарственных средств, входящих в их состав, обладающие по нашему мнению большой вероятностью взаимодействия с основой.

Исследование комплексообразующей способности выбранных объектов было проведено физико-химическими и спектральными методами анализа [46].

Физико-химические методы анализа

Физико-химические методы анализа включали определение рН среды, показателя преломления и динамической вязкости образцов. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты физико-химического анализа образцов

№ п/п	Состав	pH	n ²⁰	μ, сПз	Цвет
1.	Тизоль [®]	4,31	1,4375	5100	Белый с сероватым оттенком
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

Анализ данных таблицы 7 показал, что значения pH, показателя преломления и динамической вязкости рецептурных прописей отличаются от соответствующих показателей у основы Тизоль[®]. Так, значения pH прописей Тизоля[®] с йодом и 80% водного раствора Тизоля[®] с ацетилсалициловой кислотой по сравнению со значением pH основы Тизоль[®] смещены в сторону кислой среды, а значение pH среды у прописи Тизоля[®] с диклофенаком натрия смещено в сторону щелочной среды. Значения показателей преломления рецептурных прописей лежат в пределах 1,41÷1,44. Полученные значения у рецептурных прописей не являются аддитивными величинами, что свидетельствует о наличии взаимодействия между Тизолем[®] и лекарственными средствами. Значения динамической вязкости рецептурных прописей по сравнению с их основой значительно выше, причем наиболее высокой вязкостью обладает состав Тизоля[®] с йодом. Следовательно, происходит загустевание при смешивании основы Тизоль[®] с лекарственными средствами.

Подтверждением наличия взаимодействия является также изменение окраски при получении рецептурных прописей, как, например, образование светло-желтого комплекса при смешении Тизоля[®] с ацетилсалициловой кислотой.

Метод ИК-спектроскопии

Спектроскопические методы анализа, в частности ИК-спектроскопия, являются одними из немногих методов, широко используемых для исследования процесса межмолекулярного взаимодействия и комплексообразования компонентов в мазях на основе гидрогелей ВМС [13, 16].

Нами проведены исследования основы Тизоль[®] и рецептурных прописей на его основе следующих составов:

- йода 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- метронидазола 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г.

Исследование образцов методом ИК-спектроскопии проводили на ИК-Фурье спектрометре Bruker Alpha в диапазоне $4000-400\text{ см}^{-1}$ непосредственно в мягкой лекарственной форме при температуре $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для анализа образцов использовали приставку однократного горизонтального наружного полного внутреннего отражения с кристаллом ZnSe (область прозрачности 0,5–20 мкм). Кроме того, получали ИК-спектр метронидазола.

В результате проведенных экспериментов получены ИК-спектры образцов (рисунок 17), отнесение характеристических полос поглощения [50] которых приведено в таблице 8.

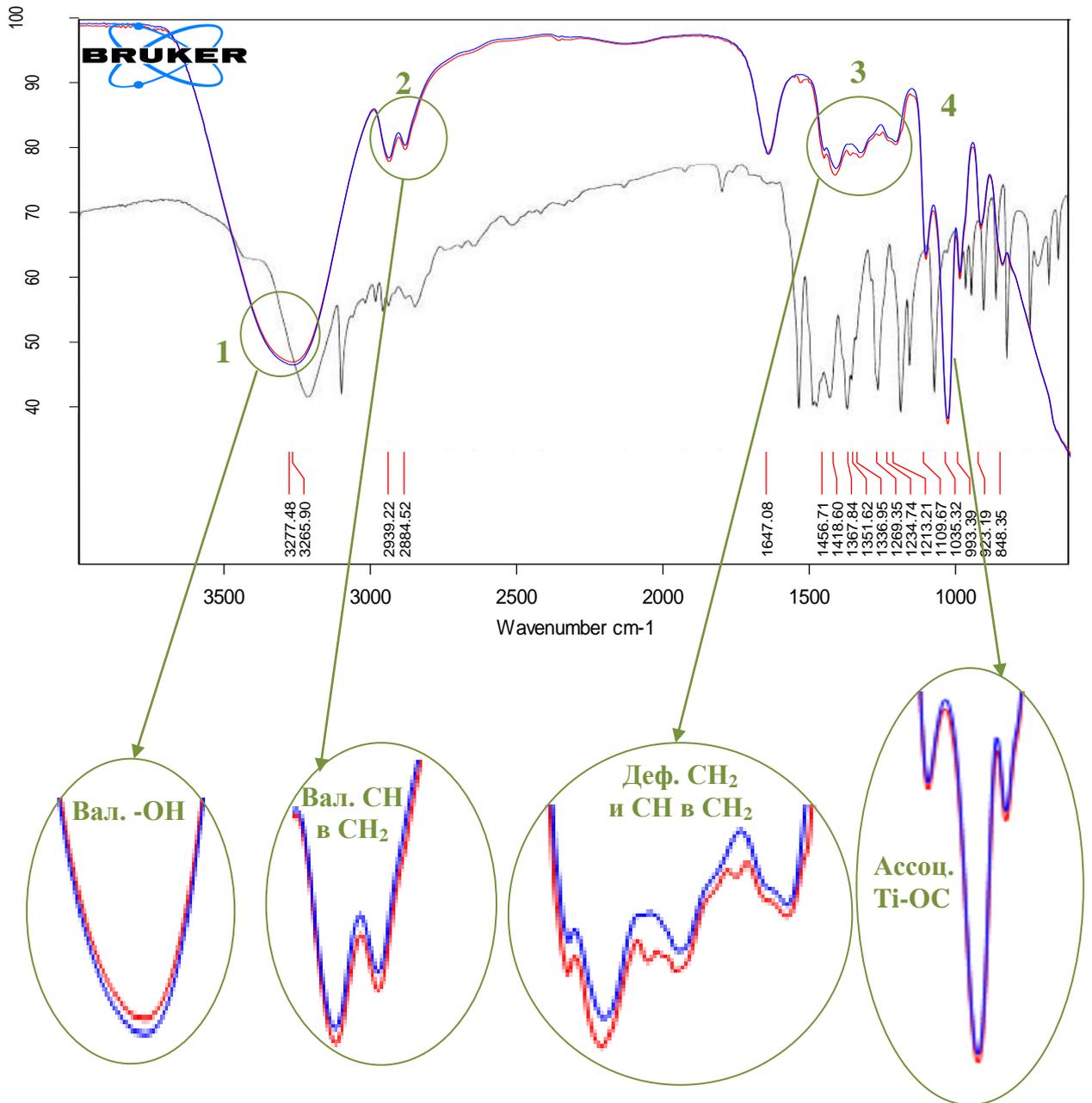


Рисунок 17 – ИК-спектры образцов:
 метронидазола (черным цветом); основы Тизоль[®] (синим цветом);
 Тизоля[®] с метронидазолом (красным цветом)

Таблица 8 – Отнесение частот поглощения в ИК-спектре метронидазола

Метронидазол	Тизоль [®]	Тизоль [®] с метронидазолом	Отнесение частот поглощения
3220 оч.с; 3100 оч.с; 3017 сл	3265 оч.с.ш	3265оч.с.ш	Валентные колебания ОН-ассоциированные Валентные и деформационные колебания С-С
2982 сл ÷2342 сл	2940с 2885с	2939с 2884с	Валентные колебания СН в СН, СН ₂ или СН ₃
2139 сл; 1932 сл; 1807			Колебания имидазольного кольца
	1646с	1647с	Деформационные колебания воды
1536 оч.с		1536 сл	Валентные асимметричные колебания NO ₂
1486 оч.с; 1429 оч.с			Валентные колебания С=C, С=N (аром.)
	1456сл; 1416сл	1456сл;1418сл	1465 ±20 см ⁻¹ деформационные колеб. СН в СН ₂
1367 с; 1354 оч.с		1367сл; 1351сл	Валентные сим. колебания NO ₂
1340 сл	1334сл	1336 сл	Веерные деформационные колебания СН связей
1265 оч.с		1269сл; 1234 сл	Деформационные колебания СН связей
	1212сл	1213сл	Крутильные деформационные колебания СН ₂
1187 оч.с; 1158 оч.с			Колебания кольца
1074 оч.с			1050-1085 см ⁻¹ валентные колебания С-ОН.
	1110ср 1035с 993ср	1110ср 1035с 993ср	995,1045,1112 см ⁻¹ ассоц. связь Ti-OC 1110 см ⁻¹ С-0 в С-ОН вторичн. спиртов Колебания С-С связи
989 с; 969 с; 949 с	923ср	923ср	Колебания С-С Неплоскостные деформационные колебания -ОН
907 с; 864 оч.с 825 оч.с			Колебания заместителей в имидазольном цикле: НО-С ₂ H ₄ , СН ₃ , NO ₂
743-420 сл	848ср	848ср	Деформационные колебания углеродного скелета

Расшифровка и анализ полученных спектров метронидазола, основы Тизоль[®] и Тизоля[®] с метронидазолом показали, что в случае ИК-спектра рецептурной прописи проявляется лишь ряд характеристических полос поглощения, связанных с колебаниями функциональных групп метронидазола (1536 см^{-1} , 1367 см^{-1} , 1351 см^{-1} , 1269 см^{-1} , 1234 см^{-1}), и эти полосы проявляются очень слабо (рисунок 17). Так, например, полоса в ИК-спектре метронидазола при 1536 см^{-1} (колебания нитрогруппы) является очень интенсивной, а в ИК-спектре Тизоля[®] с метронидазолом она проявляется лишь слабой полосой. Это обусловлено низким содержанием метронидазола (5%) в составе рецептурной прописи. Учитывая то, что большинство характеристических полос поглощения метронидазола (таблица 8) лежит в области поглощения Тизоля[®], то в ИК-спектре рецептурной прописи остальные полосы метронидазола перекрываются полосами поглощения Тизоля[®].

В ИК-спектре прописи по сравнению с ИК-спектром Тизоля[®] отмечается увеличение интенсивности полос поглощения при 3265 см^{-1} (валентные колебания ассоциированных ОН-групп), при 2939 см^{-1} и 2884 см^{-1} (валентные колебания –СН связей в –СН₂ группах), что может быть отнесено к образованию водородных связей между молекулами Тизоля[®] и метронидазола (рисунок 17, фрагменты под цифрами 1, 2).

Увеличение интенсивности полос поглощения при 1109 см^{-1} , 1035 см^{-1} и 993 см^{-1} (ассоциированная связь Ti-OC) в ИК-спектре Тизоля[®] с метронидазолом по сравнению с ИК-спектром Тизоля[®] свидетельствует о координации этой связи с нитрогруппой метронидазола (рисунок 17, фрагмент под цифрой 4). Подтверждением образования координационной связи между молекулами Тизоля[®] и метронидазола является также увеличение интенсивности полос поглощения при 1456 см^{-1} и 1416 см^{-1} (деформационные колебания СН в СН₂ группах), при 1336 см^{-1} и 1213 см^{-1} (деформационные колебания СН₂ групп) (рисунок 17, фрагмент под цифрой 3).

Исходя из этого, можно утверждать, что Тизоль[®] не разрушает метронидазол, а формирует с ним комплексное соединение, образованное координационными и водородными связями.

В результате исследования рецептурной прописи Тизоля[®] с йодом был получен ИК-спектр (рисунок 18), который сравнивали с ИК-спектром основы.

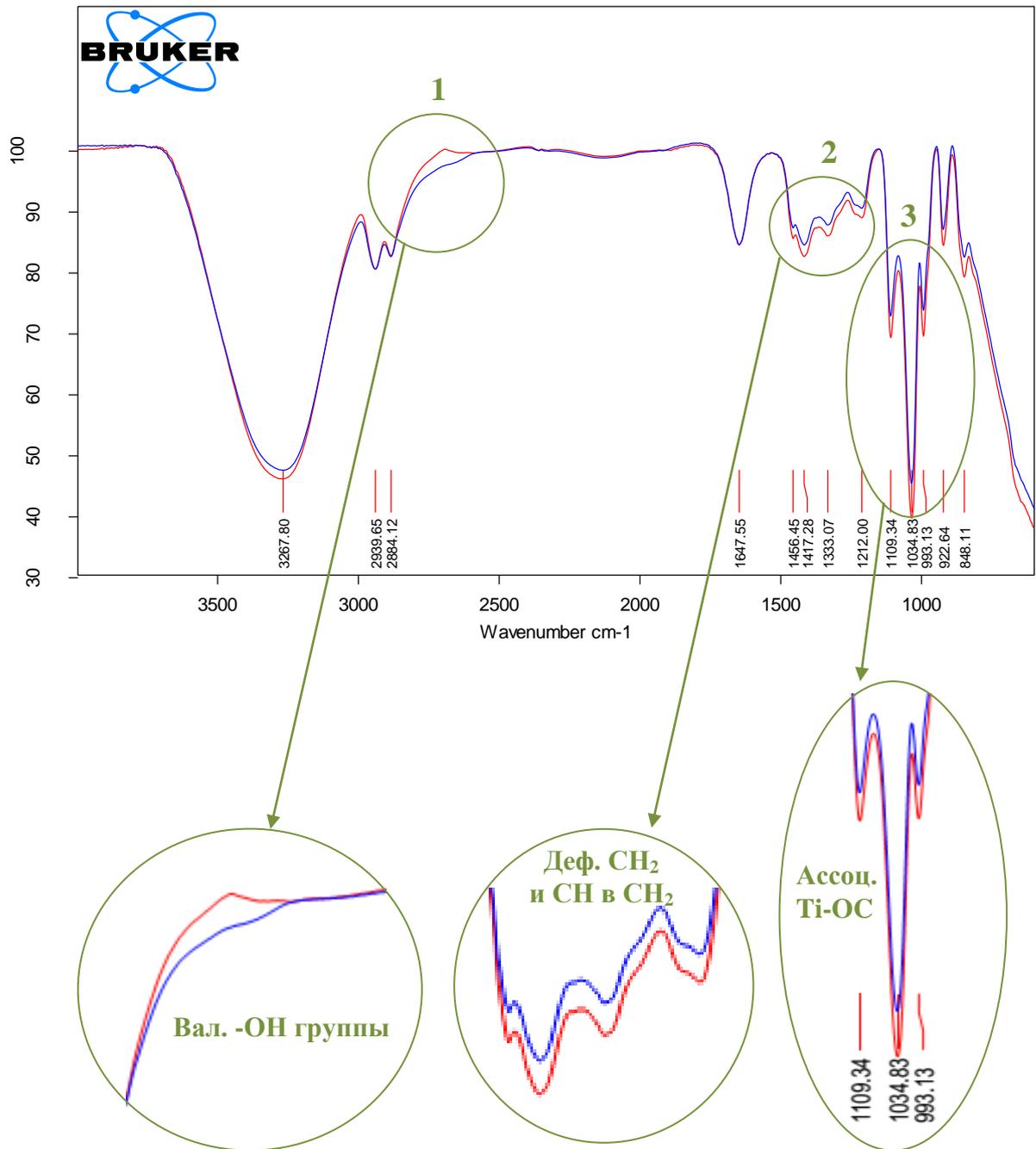


Рисунок 18 – ИК-спектры образцов основы Тизоль[®] (ИК-спектр синего цвета) и Тизоля[®] с йодом (ИК-спектр красного цвета)

Сравнение ИК-спектров образцов по частотам поглощения [50] приведено в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение ИК-спектров образцов по частотам поглощения

Тизоль [®]	Тизоль [®] с йодом
3264 оч.с.ш	3267 оч.с.ш
2940с	2939с
2884с	2884с
1646с	1647с
1456сл	1456сл
1416сл	1417сл
1334сл	1333сл
1212сл	1212сл
1109ср	1109ср
1035с	1034с
993ср	993ср
923ср	922ср
848ср	848ср

В ИК-спектре Тизоля[®] с йодом по сравнению с ИК-спектром основы наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения в области валентных колебаний гидроксильных групп (3267 см^{-1}), а также изменение характера ИК-спектра в диапазоне от 2800 см^{-1} до 2600 см^{-1} (рисунок 18, фрагмент под цифрой 1), что свидетельствует об образовании водородных связей между молекулами Тизоля[®] и йода или перераспределении внутримолекулярных водородных связей Тизоля[®].

Значительное увеличение максимумов полос поглощения в области деформационных колебаний СН в CH_2 группах (1456 см^{-1} и 1417 см^{-1}) и деформационных колебаний CH_2 групп (1333 см^{-1} и 1212 см^{-1}) (рисунок 18, фрагмент под цифрой 2), колебаний ассоциированной Ti-OC связи (1109 см^{-1} , 1034 см^{-1} и 993 см^{-1}) (рисунок 18, фрагмент под цифрой 3), служит доказательством координации Ti-OC связи Тизоля[®] с йодом.

Метод УФ-спектрофотометрии

Исследовали рецептурную пропись состава: йода 0,5 г, Тизоля[®] до 10,0 г.

Методика: навеску препарата 0,05 г растворяли в 0,4 мл 1М хлористоводородной кислоты, перемешивали и оставляли на 15-20 мин. до получения прозрачного раствора, после чего добавляли воду, доводя раствор прописи ($C = 0,25\%$) до объема 5 мл.

В результате проведенного эксперимента полученный УФ-спектр (рисунок 19) оценивали на наличие взаимодействия основы с йодом. Анализ УФ-спектра Тизоля[®] с йодом показал появление полосы поглощения с $\lambda_{\max} = 350$ нм, абсорбционность которой пропорциональна массовой концентрации йода. Это свидетельствует о том, что кристаллический йод, введенный в структуру Тизоля[®], переходит в лекарственной композиции в ионное стабильное состояние. Данный факт свидетельствует об образовании комплекса между Тизолем[®] и йодом.

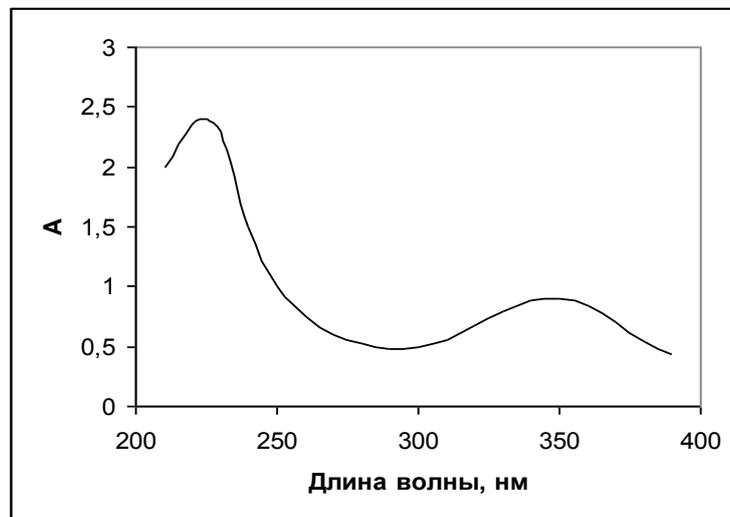


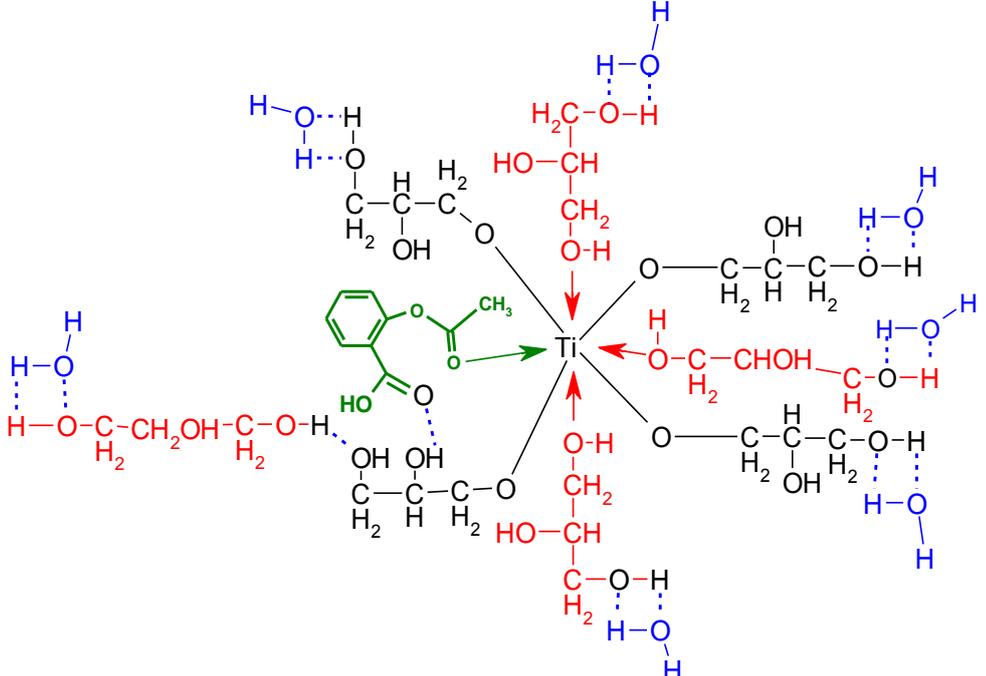
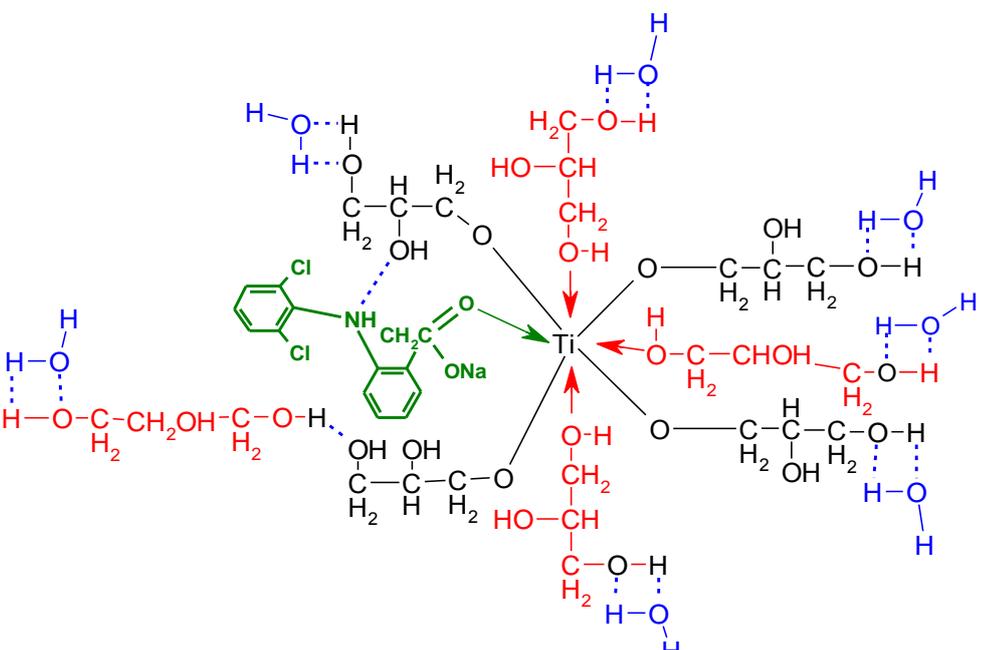
Рисунок 19 – УФ – спектр Тизоля[®] с йодом

Способность основы Тизоль[®] не разрушать химические структуры лекарственных средств и образовывать с ними устойчивые комплексы свидетельствует об иммобилизации их на металлоорганическом носителе Тизоле[®], который обеспечивает их трансдермальную доставку в патологический очаг, а также пролонгированность их действия. Такая иммобилизация осуществляется за

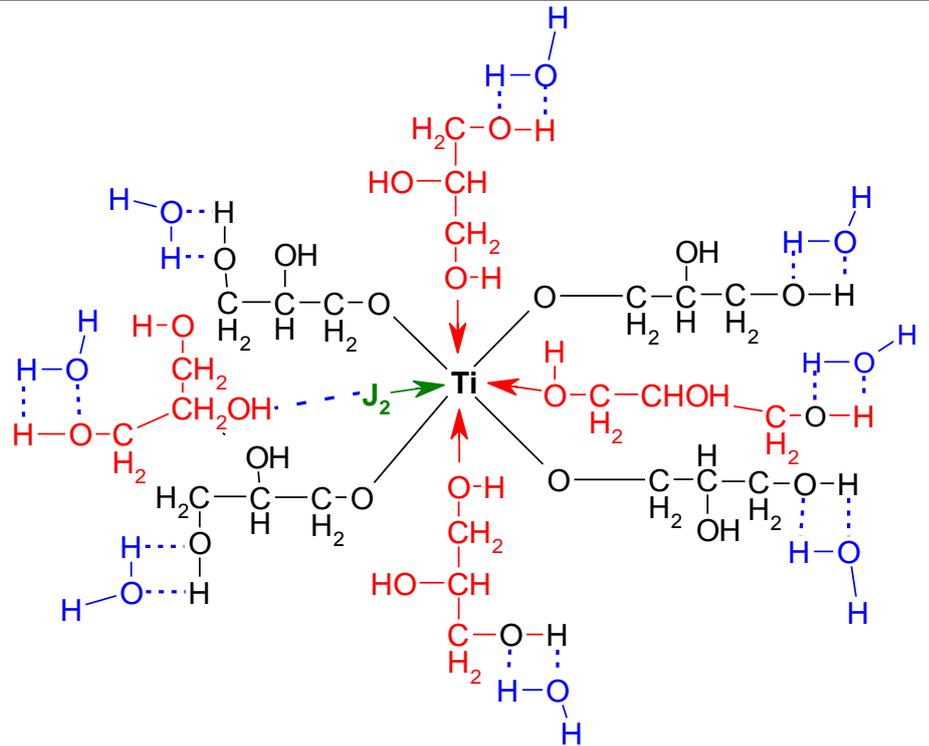
счет координационных и водородных связей, что способствует повышению терапевтической активности иммобилизованного препарата [80].

На основании полученных результатов исследования были предложены структуры комплексов Тизоля[®] с лекарственными средствами (таблица 10).

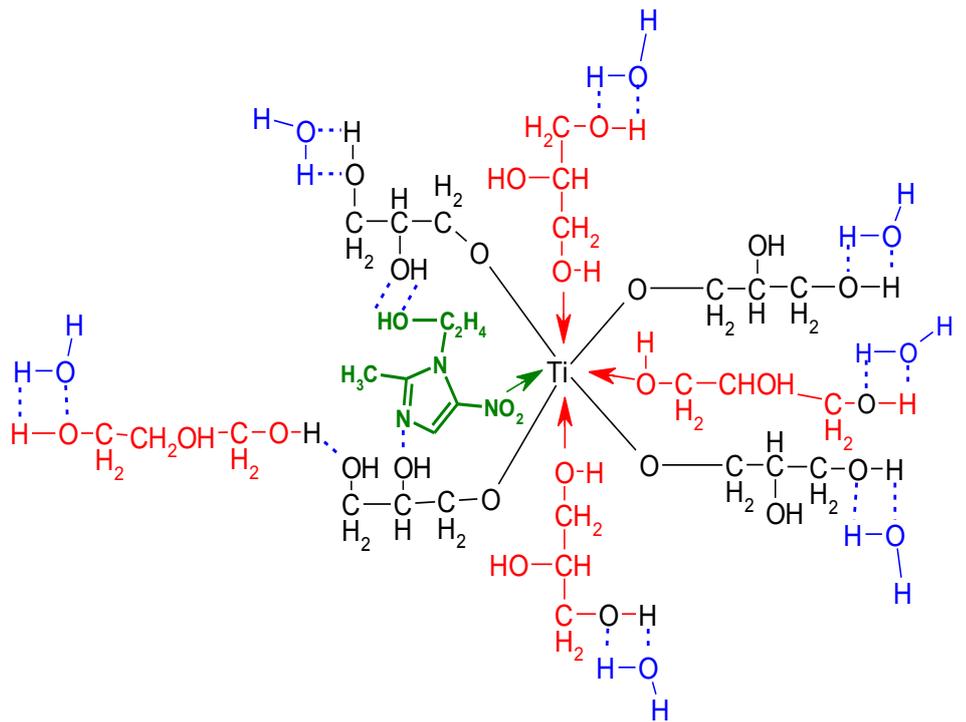
Таблица 10 – Структуры комплексов межмолекулярного взаимодействия Тизоля[®] с лекарственными средствами

Состав прописи	Структура комплекса
<p>Ацетилсалициловой кислоты 0,3г 80% водного раствора Тизоля[®] до 10,0 г</p>	
<p>Диклофенака натрия 0,05 г Тизоля[®] до 10,0 г</p>	

Йода 0,5 г
Тизоля® до 10,0 г



Метронидазола 0,5г
Тизоля® до 10,0 г



Приведенные структуры комплексов на основе Тизоля® (таблица 10) предложены нами в качестве предполагаемых моделей, однако для их окончательного подтверждения необходимо всестороннее исследование разными физико-химическими методами.

3.2.2. Оценка биодоступности в опытах *in vitro*

Важной характеристикой мазей является биодоступность, которая характеризует способность лекарственных соединений высвободиться из мазовой основы. Данные свойства мазей можно оценить по результатам диффузии лекарственных средств из основы через полупроницаемые мембраны.

Нами проведены исследования биодоступности на примере высвобождения 1% диклофенака (1 г/100 г препарата) из мази на основе Тизоля[®], гидрофильных заводских мазей «Диклофенак-Акри[®]» и «Вольтарен[®] Эмульгель». Исследования проводили на кафедре химии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Сичко А.И. Массу диклофенака в диализате находили по методике, разработанной на кафедре. Высвобождение диклофенака из каждой лекарственной формы определяли способом равновесного диализа по Кривчинскому с помощью установки, схема которой приведена в литературе [57].

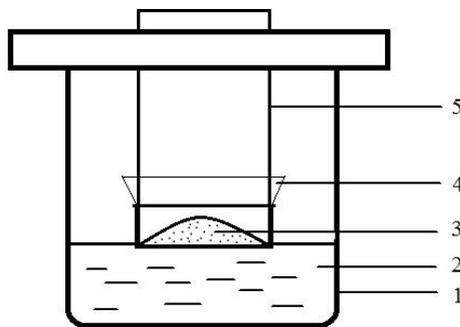


Рисунок 20 – Схема аппарата по Кривчинскому:

1 – камера для диализа; 2 – диализная среда; 3 – исследуемая лекарственная форма; 4 – полупроницаемая мембрана; 5 – диализатор

Длительность диализа по высвобождению диклофенака составляла 6 часов. Опыты проводили с трехкратными повторениями на трех навесках мази.

Массу диклофенака в диализате через определенные промежутки времени рассчитывали по формуле:

$$m = \frac{C(x) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot 100}{a(\text{мази}) \cdot V_1 \cdot 10^6} ,$$

где: $C(x)$ – содержание диклофенака, найденное по уравнению калибровочного графика, мкг/мл;

V (общ) – общий объем диализата (50,0 мл);

A (мази) – навеска мази, взятая на анализ, г;

V_1 – объем диализата, взятый на анализ (5,0 мл);

V_2 – объем мерной колбы (25,0 мл).

Как показали экспериментальные данные (таблица 11, рисунок 21), степень высвобождения диклофенака (W , %) из мягких лекарственных форм зависит от природы основы. Терапевтический эффект может наступить уже через 30 мин.

Максимальная концентрация диклофенака в диализной среде достигается через 3 - 3,5 часа. При этом высвобождение лекарственного средства из геля Тизоль[®] составляет 36,6%, «Вольтарен[®] Эмульгеля» – 32,6%, мази «Диклофенака - Акри[®]» – 16,5% (рисунок 21). Скорость высвобождения диклофенака из геля Тизоль[®] по сравнению с «Вольтарен[®] Эмульгелем» превосходит в 1,12 раз и «Диклофенак-Акри[®]» – в 2,22 раза. При дальнейшем диализе наблюдается постоянная скорость высвобождения лекарственного средства из всех основ и продолжается до 6 часов.

Таблица 11 – Высвобождение диклофенака из мягких лекарственных форм

Время, мин.	Мазь на основе Тизоля [®]			Диклофенак-Акри [®]			Вольтарен [®] Эмульгель		
	A	m, г	W, %	A	m, г	W, %	A	m, г	W, %
30	0,025	0,022±0,0003	2,2	0,110	0,098±0,0010	9,8	0,070	0,060±0,0006	6,0
60	0,115	0,102±0,0010	10,2	0,140	0,125±0,0012	12,5	0,175	0,150±0,0016	15,0
90	0,118	0,160±0,0016	16,0	0,160	0,143±0,0015	14,3	0,245	0,210±0,0022	21,0
120	0,257	0,241±0,0024	24,1	0,175	0,156±0,0016	15,6	0,305	0,262±0,0026	26,2
150	0,350	0,312±0,0034	31,2	0,180	0,161±0,0016	16,1	0,325	0,279±0,0028	27,9
180	0,380	0,339±0,0034	33,9	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,345	0,296±0,0030	29,6
210	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6
240	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6
270	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6
300	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6
330	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6
360	0,410	0,366±0,0037	36,6	0,185	0,165±0,0017	16,5	0,380	0,326±0,0033	32,6

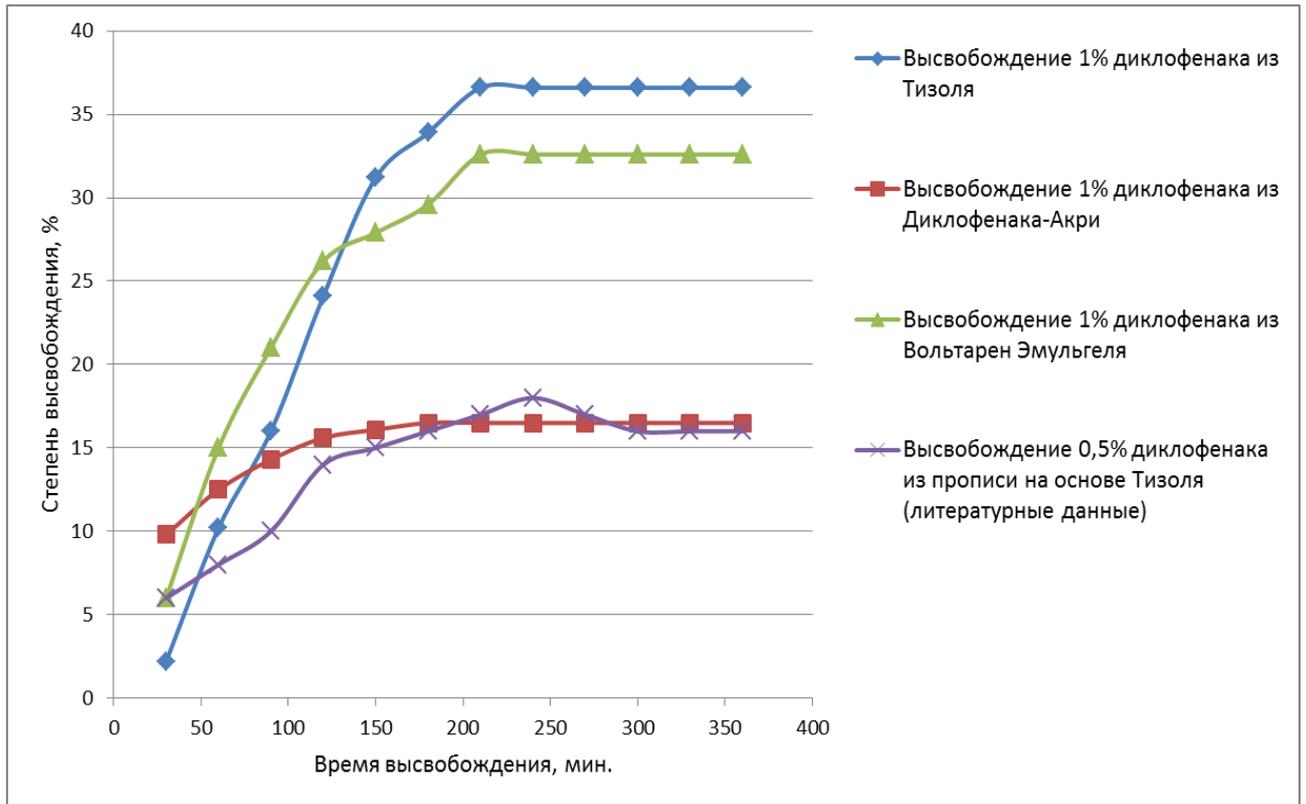


Рисунок 21 – Степень высвобождения диклофенака из мягких лекарственных форм

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 [57] и приведена на рисунке 21.

Таким образом, использование Тизоля[®] в качестве основы для изготовления мазей является весьма целесообразным.

3.3. Оценка технологических свойств и стабильности

3.3.1. Исследование реологических характеристик

Экспериментально установлен оптимальный диапазон основных реологических характеристик гидрофильных мазей и гелей: вязкость 0,34-108 Па·с и напряжение сдвига – 45-160 Па (реологический оптимум консистенции), скорость сдвига 125-275 с⁻¹ и напряжение сдвига 87-250 Па (реологический оптимум намазываемости на кожный покров) [83, 134]. К важной реологической характеристике мягких форм также относится тиксотропность, которая определяет способность мазей обратимо изменять структуру под влиянием механического воздействия.

Определение перечисленных реологических характеристик для любой мягкой лекарственной формы имеет большое значение в плане оценки ее качества, стабильности и потребительских свойств [25, 82].

Исследование реологических характеристик проводили у основы Тизоль[®] [47, 48] и наиболее широко используемых в медицинской практике рецептурных прописей (Приложение 1, 2) следующих составов:

- диклофенака натрия 0,05 г, лидокаина гидрохлорида 0,1 г, Тизоля[®] до 10,0 г;
- лидазы 64 УЕ 0,1 г, Тизоля[®] до 10,0 г. [48]

Изготовление прописей проводили по классической аптечной технологии путем растирания всех компонентов прописи в ступке.

Исследование проводили на вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro (Brookfieldengineering Laboratories, Middleboro, USA) с насадкой для малых образцов системы «конус-плита» (тип СРЕ-40) при 12 последовательно увеличивающихся скоростях. В результате регистрировали следующие показания: напряжение сдвига, скорость сдвига, вязкость, температура.

Для определения тиксотропности образцов проводили разрушение их структуры с помощью мешалки RZR 2102 Control (Heidolph, Германия) в течение 1 мин. со скоростью вращения шпинделя 50 об/мин. Далее прибор выключали и

регистрировали его показания на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении через 10 и через 60 мин. после остановки прибора. Расчет данных проводили с использованием программы "WinGatherV3" (Brookfield®, США).

Выбор скоростей обусловлен особенностью технологического процесса, а именно скоростью перемешивания при получении геля (аптечная технология). Тем самым нами был смоделирован процесс получения геля и оценена его способность к восстановлению или разрушению структуры. Временной интервал в 10 мин. был выбран исходя из особенностей стадии «Фасовка и упаковка продукции» в технологическом процессе, что позволяет проводить операцию фасовки до окончания процесса восстановления структуры. По истечении 60 мин. важно было оценить способность структуры к полному восстановлению.

Механическую стабильность (МС) рассчитывали как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (τ_1) к пределу прочности структуры разрушенной системы (τ_2) (методика Г.В. Михайловой) [70, 82, 83, 146].

В результате проведенных экспериментов были получены данные (Приложение 3), обработка которых позволила построить кривые вязкости, показывающие зависимость «скорость сдвига - вязкость» (рисунок 22).

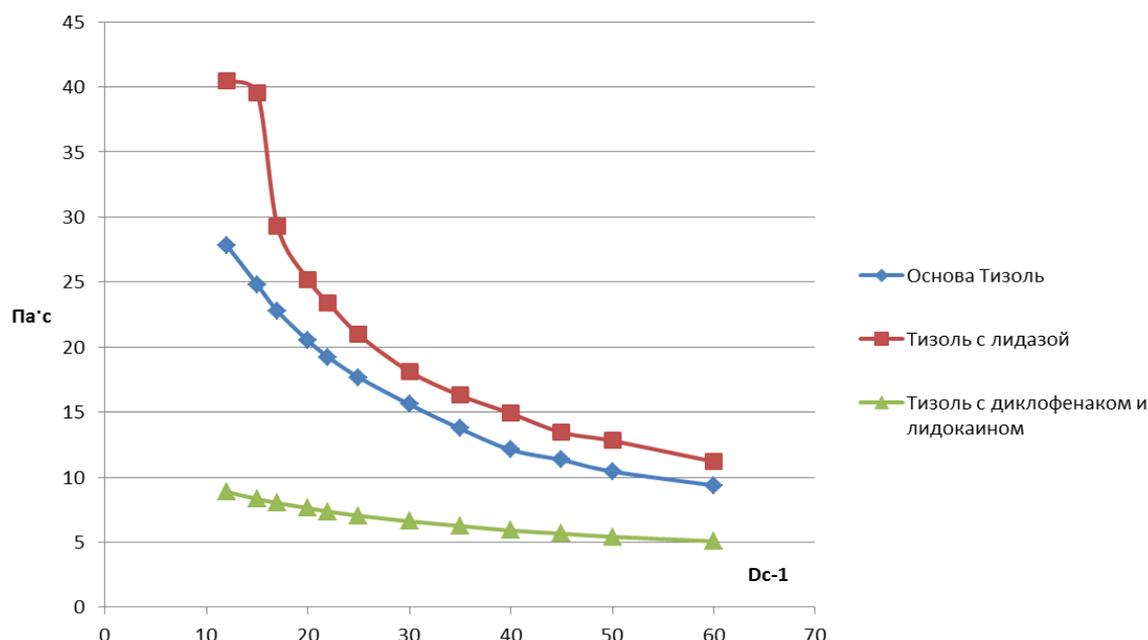


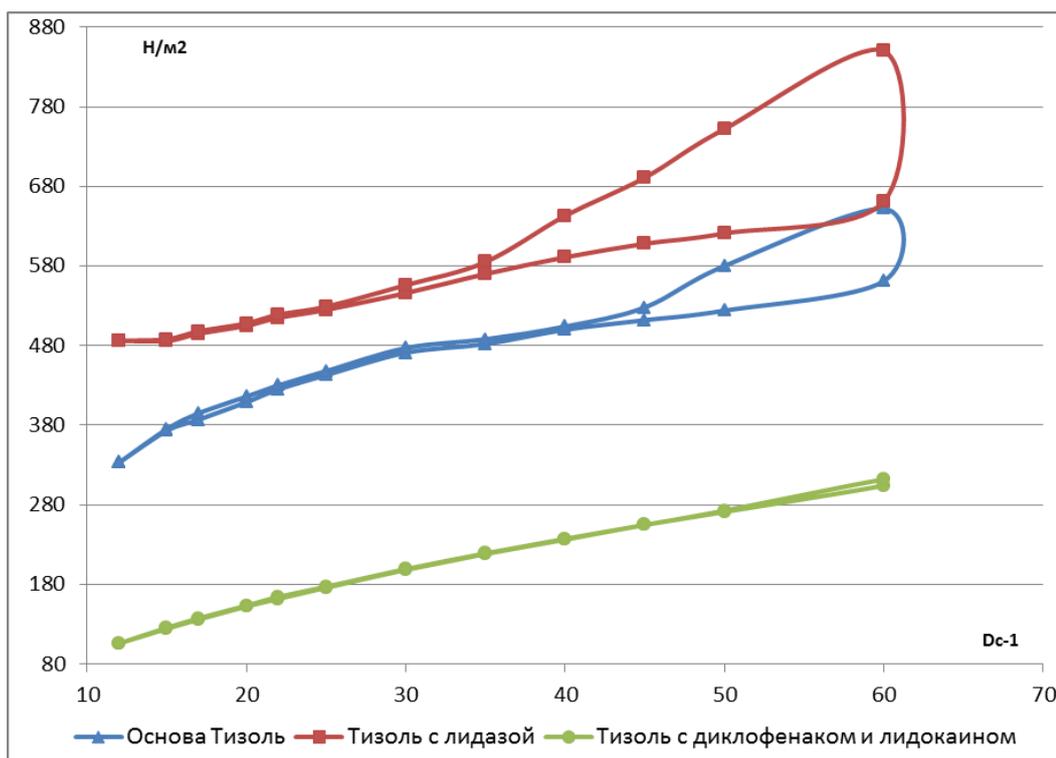
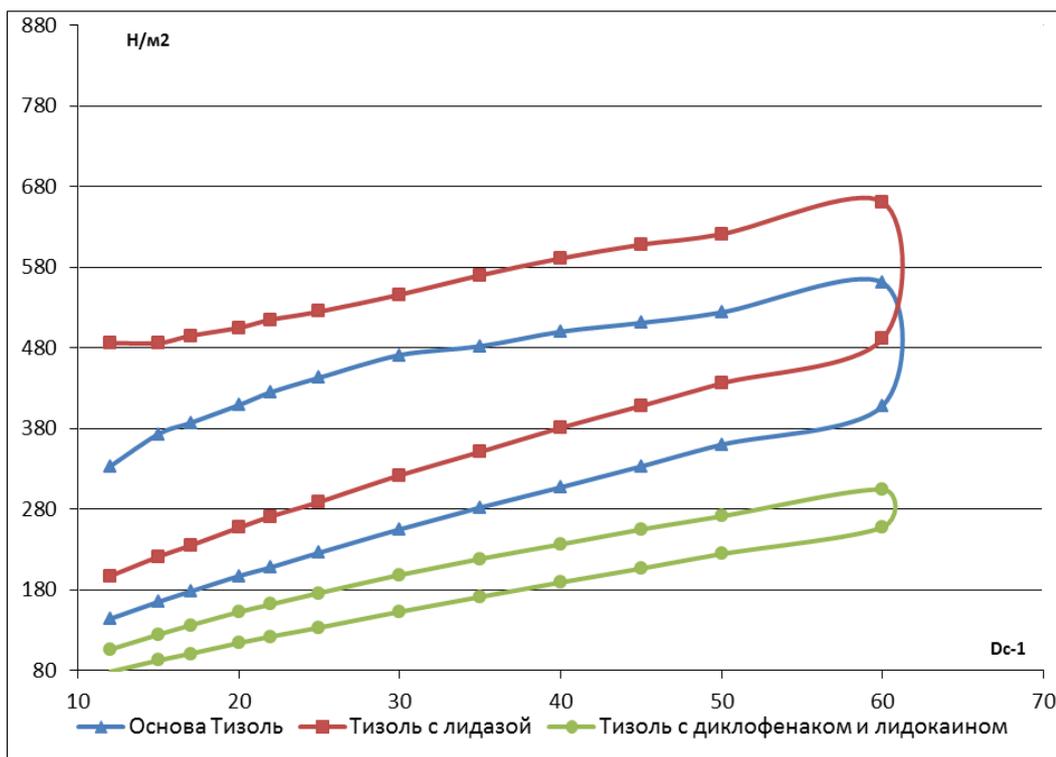
Рисунок 22 – Кривые вязкости образцов (температура 20 °С)

Анализ кривых вязкости (рисунок 22) показал, что изучаемые образцы имеют неньютоновский тип течения жидкости, т.е. являются псевдопластичными жидкостями с установленным пределом текучести.

При этом основа в исследуемом диапазоне скоростей (от 12 до 60 с⁻¹) обладает более выраженными значениями вязкости (от 27,83 Па·с до 9,37 Па·с) по сравнению с изучаемыми образцами рецептурных прописей (от 40,50 Па·с до 11,20 Па·с для Тизоля[®] с лидазой; от 8,87 Па·с до 5,07 Па·с для Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином). Наиболее высокая вязкость отмечена у Тизоля[®] с лидазой, благодаря чему эта пропись является более устойчивой к механическим разрушениям, о чем свидетельствует наличие горизонтального участка на кривой течения в начальном диапазоне скоростей сдвига (от 12 до 15 с⁻¹).

Кривые течения образцов, полученные через 10 мин. (рисунок 23, сверху) и через 60 мин. (рисунок 23, внизу) после механического разрушения позволили оценить тиксотропность изучаемых объектов. По данным кривых течения исследуемых образцов в период убывающего напряжения на 10 мин. эксперимента (рисунок 23, сверху) происходит лишь частичное восстановление исходной структуры, однако на 60 мин. (рисунок 23, внизу) наблюдается полное восстановление структуры образцов, о чем свидетельствует образование петель гистерезиса. Полное восстановление структуры Тизоля[®] с лидазой на 60 мин. эксперимента наблюдается в диапазоне скоростей 60-35 с⁻¹, что свидетельствует о более длительном ее восстановлении по сравнению с основой Тизоль[®] (60-45 с⁻¹).

Образец Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином (рисунок 23, внизу) наиболее полно восстанавливает структуру по сравнению с основой Тизоль[®] и с рецептурной прописью Тизоля[®] с лидазой, о чем свидетельствует наименьшая площадь петли гистерезиса, однако при этом происходит резкое снижение ее вязкости. Полное восстановление структуры данного образца на 60 мин. эксперимента происходит в диапазоне скоростей 60-45 с⁻¹, что характерно и для основы Тизоль[®].



**Рисунок 23 – Кривые течения образцов (температура 20°C):
вверху - восстановление 10 мин.; внизу - восстановление 60 мин.**

Динамический предел прочности текучести исследуемых образцов составил: 333 Н/м² для основы Тизоль[®], 486 Н/м² – для Тизоля[®] с лидазой и 106

H/M^2 – для Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином.

Результаты определения МС образцов (таблица 12) указывают на наличие коагуляционных связей в структуре исследуемых гелей [83]. Это обеспечивает тиксотропность их структуры и сохраняемость реологических свойств при длительном хранении.

Таблица 12 – Результаты определения МС исследуемых образцов

Показатель прочности структуры	Тизоль [®]	Тизоль [®] с лидазой	Тизоль [®] с диклофенаком и лидокаином
τ_1 (H/M^2)	471±2,3	546±1,8	198,4±0,8
τ_2 (H/M^2)	255±2,2	322±1,5	152,8±1,1
МС (τ_1 / τ_2)	1,85±0,01	1,7±0,01	1,3±0,01

При этом лучшим показателем механической стабильности обладает рецептурная пропись Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином.

Результаты проведенных исследований показали, что основа Тизоль[®] и рецептурные прописи на этой основе обладают приемлемыми технологическими свойствами (консистенция, намазываемость), тиксотропностью.

3.3.2. Исследование стабильности в процессе хранения

Согласно НД [140] стабильность основы Тизоль[®] сохраняется в течение 2-х лет. В связи с этим стояла задача определить способность Тизоля[®] сохранять стабильность у рецептурных прописей на его основе в процессе их хранения (при температурном режиме от 8 до 15 °С, в защищенном от света месте). Исследование стабильности проводили на примере 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

Микробиологическая стабильность

Ранее было установлено наличие стерильности Тизоля[®] и его антимикробной активности по отношению к тест-штаммам *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* при разведении 1:10 (Приложение 4).

Исследования микробиологической чистоты прописей проводили в испытательной лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств» (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты оценки микробиологической чистоты рецептурных прописей на основе Тизоля[®]

Состав прописи	Срок хранения, мес.	Общее количество аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 г (норма: до 100)	Бактерии семейств: Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (норма: отсутствуют)
Диклофенака натрия 0,05 Тизоля [®] до 10,0 г	0	0	Отсутствуют
	6	0	Отсутствуют
	12	Менее 10 ²	Отсутствуют
Диклофенака натрия 0,05 Лидокаина гидрохлорида 0,1г Тизоля [®] до 10,0 г	0	0	Отсутствуют
	6	Менее 10 ¹	Отсутствуют
	12	Менее 10 ²	Отсутствуют
Ацетилсалициловой кислоты 0,3 г 80% водного раствора Тизоля [®] до 10,0 г	0	0	Отсутствуют
	6	0	Отсутствуют
	12	Менее 10 ¹	Отсутствуют

По результатам испытаний (таблица 13) установлено, что рецептурные прописи на основе Тизоля[®] не подвержены микробной контаминации более 6 месяцев, что связано со способностью металлокомплексной структуры Тизоля[®] сохранять их микробиологическую чистоту. Данная способность Тизоля[®] ранее упоминается также в работах других авторов [29, 124].

Физическая и физико-химическая стабильность

Исследование физической и физико-химической стабильности прописей проводили в течение 9 месяцев по показателям: описание, подлинность, рН, коллоидная стабильность, количественное определение (Приложение 5).

Результаты оценки стабильности, приведенные в Приложении 5, свидетельствуют о соответствии внешнего вида, рН, подлинности и количественного содержания лекарственных средств в составе мазей, а также об отсутствии расслоения в образцах в течение всего срока исследования, что подтверждает стабильность физических и физико-химических свойств образцов более 6 месяцев.

Полученные данные 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.

Выводы по главе 3

1. По результатам исследования особенностей 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. Показано, что Тизоль[®] обладает комплексообразующей способностью, позволяющей ему образовывать с лекарственными средствами разной химической природы устойчивые комплексные соединения без добавления структурообразующих вспомогательных веществ (загустителей, эмульгаторов).

3. Методом равновесного диализа по Кривчинскому 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»). Максимальная биодоступность лекарственного средства достигается через 3-3,5 часа и составляет 36,6% для мази на основе Тизоля[®], 32,6% – для «Вольтарен[®] Эмульгеля», 16,5% – для мази «Диклофенак-Акри[®]».

4. По результатам исследования реологических характеристик основы Тизоль[®] и ее рецептурных прописей установлено, что они обладают приемлемыми технологическими свойствами (консистенция, намазываемость), механической стабильностью, тиксотропностью.

5. Подтверждена способность Тизоля[®] сохранять микробиологическую, физическую и физико-химическую стабильность рецептурных прописей на его основе в течение длительного времени (более 6 месяцев).

6. Результаты структурно-технологических исследований основы Тизоль[®] предполагают целесообразность тщательного изучения технологии изготовления рецептурных прописей.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛАССИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ®

Ранее в Главе 3 нами было показано, что Тизоль® обладает технологическими свойствами и стабильностью, необходимыми для получения препаратов в мягкой лекарственной форме. Вместе с тем Тизоль® формируется не путем поликонденсации, а посредством коагуляционного механизма в отличие от остальных гидрофильных основ ВМС, а также обладает комплексообразующей способностью, позволяющей ему образовывать комплексы с лекарственными средствами разной химической природы, стабильность которых сохраняется более 6 месяцев. Это предполагает наличие особенностей в технологии его рецептурных прописей.

Классическая аптечная технология мягких лекарственных форм на основе Тизоля® 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 (Приложения 6, 7).

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 (рисунок 24). Каждое направление имеет отличия в плане предварительной подготовки лекарственных ингредиентов и порядка введения их в основу.

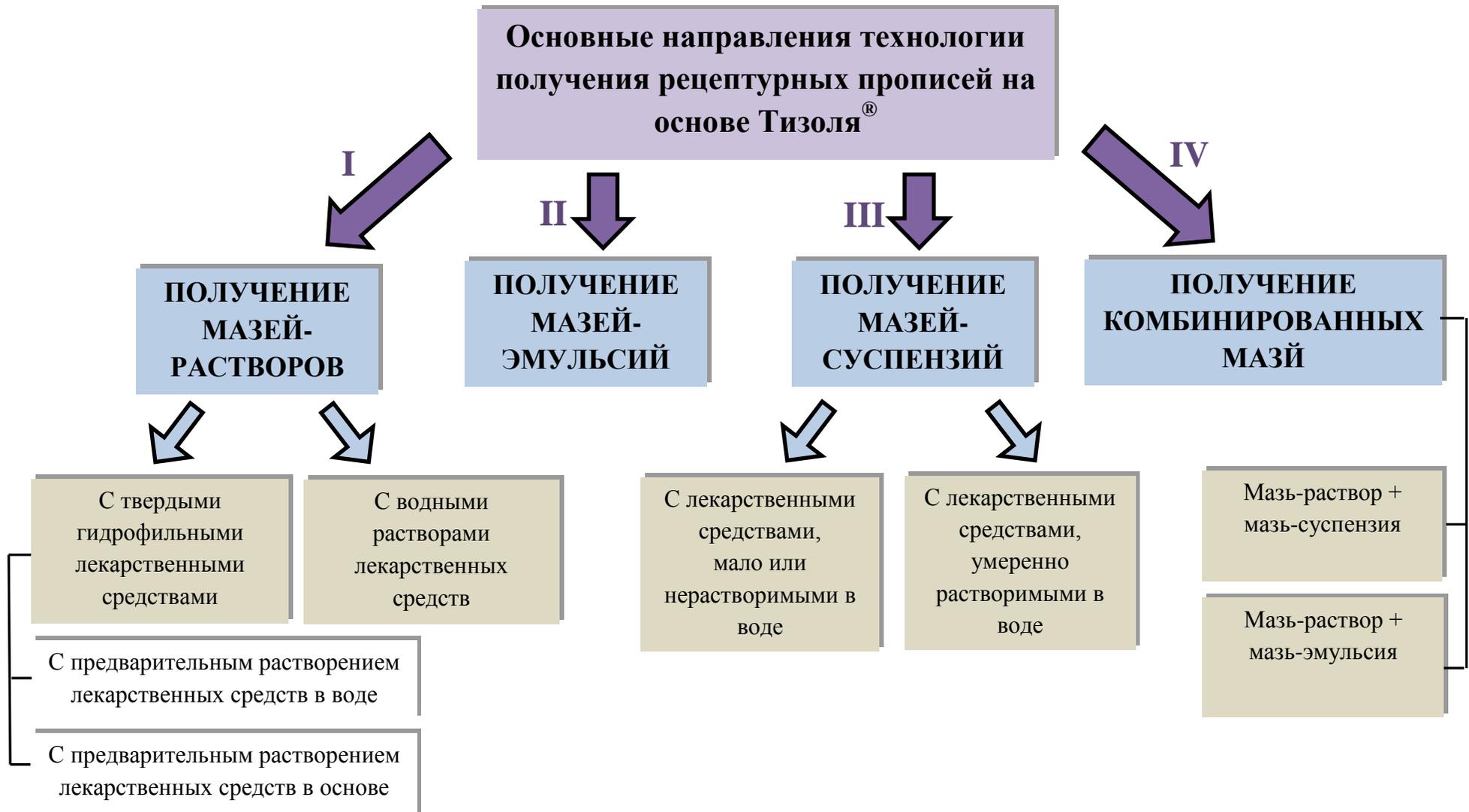


Рисунок 24 - Классификация направлений технологии получения рецептурных прописей на основе Тизоля®

Далее, исходя из общих правил и последовательности технологических операций, характерных для аптечного изготовления мазей на гидрофильных основах, нами проведена классическая технология изготовления прописей на основе Тизоль® по каждому направлению, описание которой изложено в разработанном мануале (Приложение 6). В результате выполненной работы нами составлена общая технологическая схема классического изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля® (рисунок 25).



Рисунок 25 - Общая технологическая схема классического изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля®

Общая технологическая схема включает следующие этапы: вспомогательные работы (санитарная подготовка к работе, подготовка банок и укупорочных средств, подготовка сырья); изготовление рецептурной прописи; фасовка и маркировка.

ВР 1. Санитарная подготовка к работе

Включает подготовку воздуха, рабочего места, персонала и технологической одежды.

ВР 2. Подготовка тары и укупорочных средств

Банки из стекломассы и укупорочные средства моют растворами СМС, ополаскивают водой водопроводной и водой очищенной, сушат.

ВР 3. Подготовка сырья

Основу Тизоль[®] взвешивают на 100-граммовых весах, лекарственные компоненты – на 1-граммовых (в случае порошкообразных веществ) или используют микропипетку для отмеривания жидких лекарственных компонентов.

ТП 4. Изготовление рецептурной прописи

В ступку вводят предварительно взвешенные основу и лекарственные средства, а затем проводят тщательное их смешивание и растирание до получения однородной массы.

Для экстемпоральных мягких лекарственных форм обязательным является технологический контроль качества, который включает:

- *Органолептический контроль.*
- *Письменный контроль.* Включает проверку правильности составления паспорта письменного контроля (ППК) и выполненных в нем расчетов ингредиентов прописи.
- *Физический контроль.*
- *Опросный контроль.* Применяется выборочно.

Химический контроль качества мазей аптечного изготовления не является обязательным согласно действующей НД [103, 104] и проводится выборочно.

УМО 5. Фасовка и маркировка

Изготовленную рецептурную пропись переносят в банку из стекломассы, укупоривают, наклеивают этикетки «Наружное» с указанием состава прописи, предупредительные надписи «Хранить в прохладном и защищенном от света месте» во избежание микробной контаминации, снижения стабильности прописи. Контроль при отпуске включает проверку правильности маркировки, соответствия оформления требованиям нормативной документации.

Приведенная технологическая схема классического изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля[®] соответствует общим правилам и последовательности технологических процессов, характерных для аптечной технологии мягких лекарственных форм на гидрофильных основах, однако имеет ряд особенностей (рисунок 26).

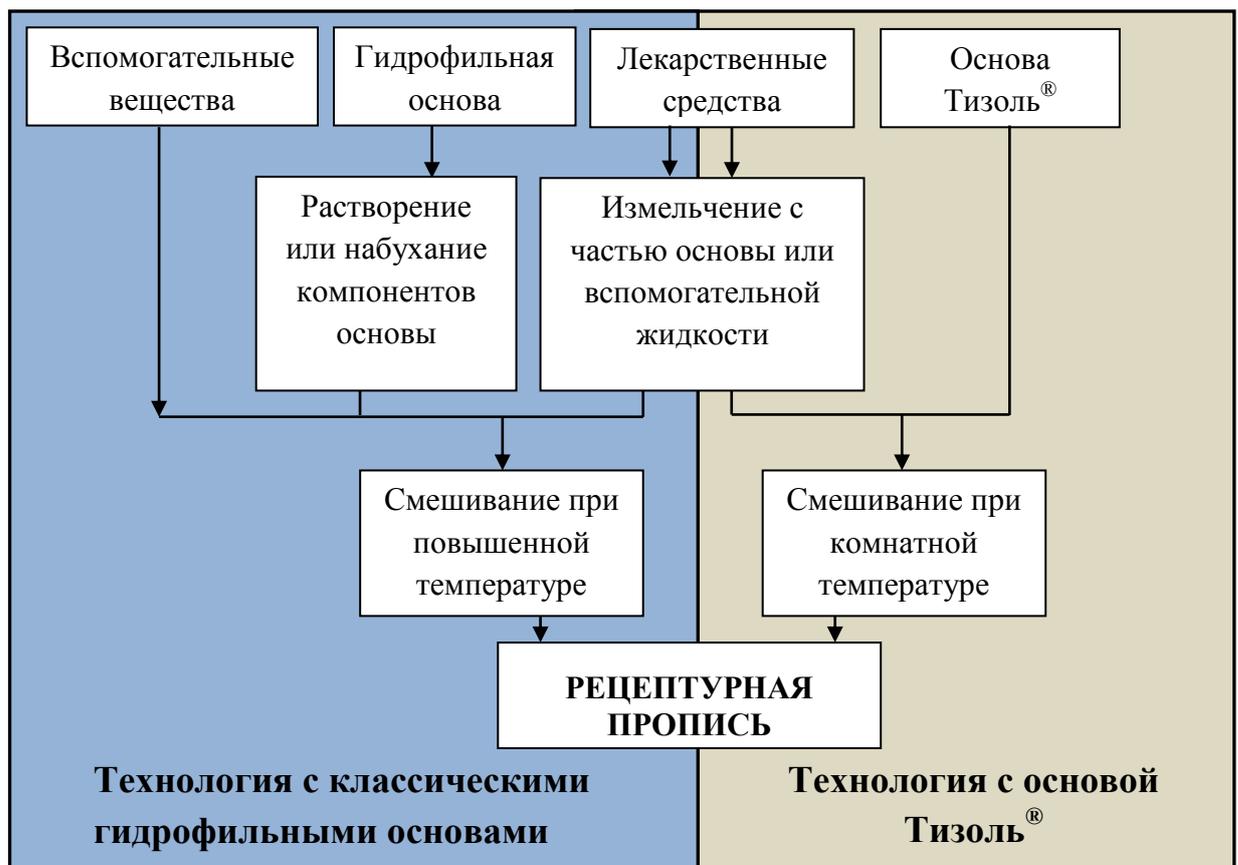


Рисунок 26. Сравнение классических технологий рецептурных прописей на основе Тизоля[®] и на гидрофильных основах

Во-первых, благодаря оптимальным физико-химическим свойствам и реологическим характеристикам отсутствует необходимость предварительной подготовки основы Тизоль® при изготовлении прописей в отличие от многих гидрофильных основ, компоненты которых, как правило, растворяют или подвергают набуханию с последующим их растворением.

Во-вторых, основа Тизоль® благодаря комплексообразованию с лекарственными компонентами разной химической природы позволяет получать мази путем их простого смешивания и растирания при комнатной температуре без использования структурообразующих вспомогательных веществ (эмульгаторов, стабилизаторов и т.д.). Получаемые рецептурные прописи на основе Тизоля® представляют собой однородные нерасслаивающиеся гели с цветом и запахом входящих в состав прописей компонентов.

В-третьих, благодаря способности металлокомплексной структуры Тизоля® сохранять микробиологическую чистоту получаемых на его основе мягких лекарственных форм, отсутствует необходимость введения в состав прописей консервантов для исключения микробной контаминации.

Таким образом, особенности классической технологии изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля® позволяют упростить состав получаемых препаратов, расширяют возможности получения мазей разных типов на гидрофильных основах, а также позволяют сократить время изготовления мази вследствие исключения технологических операций предварительной подготовки основы и введения вспомогательных веществ.

Вместе с тем классическая технология рецептурных прописей на основе Тизоля® характеризуется достаточно большими временными затратами на изготовление вследствие большого количества технологических операций, длительным процессом растирания компонентов в ступке на открытом воздухе, что повышает риск микробной контаминации получаемой мази. Решение вышеуказанных проблем представляется возможным благодаря совершенствованию данной технологии, что явилось следующим этапом работы.

Выводы по главе 4

1. Анализ классической аптечной технологии мягких лекарственных форм на основе Тизоля[®] позволил определить особенности этой технологии в сравнении с изготовлением мазей на других гидрофильных основах: отсутствие необходимости предварительной подготовки основы; возможность получения мазей путем их простого смешивания при комнатной температуре; отсутствие необходимости введения вспомогательных веществ.

2. Наличие особенностей в технологии мягких лекарственных форм на основе Тизоля[®] объясняется результатами структурно-технологических исследований этой основы.

3. Перспективность использования Тизоля[®] в качестве основы мягких лекарственных форм предполагает необходимость совершенствования технологии их аптечного изготовления.

ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ®

5.1. Описание способа усовершенствования технологии рецептурных прописей на основе Тизоля®

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. В основу способа усовершенствования классической технологии был положен принцип работы технологического оборудования для получения высококачественных экстемпоральных мазей Unguator®, разработанного фирмой Gako International GmbH (Германия) и широко используемого во всех производственных аптеках ряда европейских стран, Северной Америки, Японии и т.д. [167]

Система Unguator® состоит из оборудования для автоматического смешивания, набора емкостей разного объема, набора перемешивающих элементов с разными формами лопастей. Принцип работы системы Unguator® заключается в возможности загрузки основы и лекарственных компонентов в конечную упаковку, которая одновременно выполняет роль емкости для взвешивания и смешивания ингредиентов. Перемешивание компонентов прописи происходит благодаря автоматическому возвратно-поступательному и вращательному движению мешалки, лопасть которой образует плотный контакт с внутренней стенкой упаковки. Регулирование скорости вращения мешалки происходит автоматически или вручную в зависимости от модели Unguator®.

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 технологического оборудования 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 из полимерных материалов (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. Вместимость банок – 10, 30, 60, 100 мл.

Моделирование процесса получения мазей на основе Тизоля® было выполнено на примере работы системы с ручным управлением Unguator® В/Р (рисунок 27).



Рисунок 27 – Технологическое оборудование Unguator® В/Р, используемое в зарубежных производственных аптеках

Порядок загрузки компонентов прописи в емкость и параметры перемешивания, взятые нами из Краткого руководства по эксплуатации Unguator® В/Р, были проверены экспериментально. После введения ингредиентов прописи емкость закрывали крышкой, соединенной с перемешивающим элементом верхнеприводной мешалки и проводили процесс перемешивания массы, одной рукой регулируя скорость вращения мешалки, а другой – держа емкость и

совершая ею поступательные движения «вверх-вниз», моделируя тем самым процесс получения мази на Unguator[®] В/Р. Моделирование описанного процесса выполняли по каждому из 4-х направлений технологии получения рецептурных прописей на основе Тизоль[®], для оценки эффективности которого проводили сравнительные исследования с классической аптечной технологией изготовления препаратов на основе Тизоля[®] [71].

5.2. Технологические исследования мазей-растворов на основе Тизоля[®]

Мази-растворы на основе Тизоля[®] содержат в своем составе лекарственные средства, растворимые в воде и, следовательно, в гидрофильной основе. Перечень мазей-растворов на основе Тизоля[®] представлен в таблице 14.

Для технологических исследований мазей-растворов на основе Тизоля[®] нами были выбраны 3 рецептурные прописи следующих составов:

- Хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль[®] до 10,0 г
- Лидаза 64 УЕ; Тизоль[®] до 10,0 г
- Мочевина 0,3 г; Тизоль[®] до 10,0 г

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

Получение рецептурных прописей данных составов осуществляли классическим и предлагаемым способами, после чего проводили сравнительные исследования технологий изготовления мазей-растворов.

Таблица 14 – Перечень мазей-растворов на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи
1.	Актовегин 0,006 г; Тизоль® до 10,0 г
2.	Актовегин 0,025 г; Тизоль® до 10,0 г
3.	АСД 0,05 г; Тизоль® до 10,0 г
4.	Валерианы экстракт 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
5.	Гентамицина сульфат 0,05 г; Тизоль® до 10,0 г
6.	Гепарин 1000 ЕД; Тизоль® до 10,0 г
7.	Глюкозамин 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
8.	Диоксидин 0,01 г; Тизоль® до 10,0 г
9.	Диоксидин 0,01 г; 40 % водный раствор Тизоля® до 10,0 г
10.	Интерферон человеческий рекомбинантный; Тизоль® до 10,0 г
11.	Йод 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
12.	Йод 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
13.	Йод 0,5 г; Тизоль® до 10,0 г
14.	Кальция гидроксиапатит 0,5 г; Тизоль® до 10,0 г
15.	Кальция гидроксиапатит 0,2 г; хлоргексидина биглюконат 0,005г; Тизоль® до 10,0 г
16.	Кальция глюконат 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
17.	Кальция хлорид 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
18.	Карипазим 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
19.	Лидаза 128 УЕ; Тизоль® до 10,0 г
20.	Лидаза 64 УЕ; Тизоль® до 10,0 г
21.	Лидокаина гидрохлорид 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
22.	Мочевина 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
23.	Нитроглицерин 0,003 г; лидокаина гидрохлорид 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
24.	Прозерин 0,005 г; Тизоль® до 10,0 г
25.	Проспидин 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
26.	Проспидин 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
27.	Проспидин 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
28.	Проспидин 1,0 г; Тизоль® до 10,0 г
29.	Проспидин 2,0 г; Тизоль® до 10,0 г
30.	40% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
31.	Химопсин 0,01 г; Тизоль® до 10,0 г
32.	Химопсин 0,01г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль® до 10,0г
33.	Хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль® до 10,0 г
34.	Хлоргексидина биглюконат 0,005 г; 40% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
35.	Эуфиллин 0,144 г; 40% водный раствор Тизоля® до 10,0 г

Классическая технология мазей-растворов

Изготовление мазей-растворов проводили без предварительной подготовки основы, путем простого смешивания и растирания компонентов прописи при комнатной температуре. Последовательность смешивания компонентов прописи зависела от агрегатного состояния и физико-химических свойств лекарственных средств. Так, лекарственное средство в виде водного раствора добавляли к основе в несколько приемов и тщательно растирали до получения однородного геля. Твердые порошкообразные лекарственные средства предварительно растворяли в равном количестве воды или основы для лучшего распределения их в получаемой рецептурной прописи. В случаях, когда добавление воды к гидрофильному порошкообразному лекарственному компоненту может привести к потере его стабильности (антибиотики, ферменты и т.д.), предварительное растворение его проводили только в основе Тизоль[®].

Предлагаемая технология мазей-растворов

При изготовлении мазей-растворов по предлагаемой технологии загрузку компонентов прописей осуществляли в следующем порядке:

- При использовании водного раствора лекарственного средства в полимерную емкость вводили его, а затем добавляли всю основу.
- При использовании гидрофильных твердых лекарственных средств в полимерную емкость последовательно загружали 50% массы основы Тизоль[®], затем лекарственное средство и остальную массу основы.

Подробно сравнительное описание технологий изготовления мазей-растворов на основе Тизоля[®] представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительное описание технологий мазей-растворов на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Классическая технология	Предлагаемая технология
1.1. С водными растворами лекарственных средств			
1.	Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	В ступку с вошеной капсулы переносили всю массу Тизоля® (7,5 г), к которому по каплям с помощью микропипетки добавляли 2,5 мл (0,005 г) 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата. Массу в ступке смешивали, растирали до получения однородной массы.	В полимерную тару микропипеткой вводили 2,5 мл (0,005 г) 0,2% раствора хлоргексидина биглюконата, после чего добавляли основу Тизоль®, доводя массу до 10,0 г. Тару закрывали крышкой и перемешивали массу 2 минуты при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.
1.2. С твердыми лекарственными средствами			
2.	Мочевина 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	Возможны 2 варианта изготовления прописи. <i>Вариант 1.</i> На капсуле из вошеной бумаги взвешивали 9,7 г Тизоля® из расчёта: 10,0 – 0,3. В ступку вносили 0,3 г мочевины и растворяли ее в равном количестве воды очищенной. Далее в 3-4 приёма вносили Тизоль®, осторожно, но тщательно перемешивая содержимое.	В полимерную тару вносили около 50% основы Тизоль®, добавляли 0,3 г субстанции, после чего вводили остальную массу основы. Перемешивание массы проводили 3 минуты при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.

		<p><i>Вариант 2.</i> В ступку вносили 0,3 г субстанции, тщательно ее растирали и смешивали с первой частью Тизоля[®], взятой в количестве, примерно равном количеству действующего вещества. Далее в 3-4 приёма добавляли оставшуюся часть Тизоля[®], осторожно, но тщательно перемешивая содержимое.</p>	
3.	<p>Лидаза 64 УЕ Тизоль[®] до 10,0 г</p>	<p>На капсуле из вощенной бумаги взвешивали 9,9г Тизоля[®] из расчёта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Лидазы: 0,1 2) Тизоля[®]: $10,0 - 0,1 = 9,9$ <p>В ступку помещали 0,1 г лидазы, смешивали её с первой частью Тизоля[®] в количестве, равном количеству лидазы. Содержимое ступки растирали и частями вводили оставшийся Тизоль[®]. После каждого введения Тизоля[®] тщательно смешивали содержимое до получения гомогенного геля.</p>	<p>В полимерную тару вводили около 50% основы Тизоль[®], добавляли 0,1 г субстанции, после чего вводили остальную массу основы. Перемешивание массы проводили в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.</p>

Полимерную тару с полученными составами закрывали навинчивающимися крышками, наклеивали этикетки «Наружное» с указанием состава прописи и убирали в холодильник для стабилизации структуры полученной массы.

Технологическая схема изготовления мазей-растворов на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии приведена на примере прописи состава: лидаза 64 УЕ, Тизоль[®] до 10,0 г (Приложение 11).

Сравнительные исследования способов получения рецептурных прописей на основе Тизоля[®], представленные в виде схемы на рисунке 28, показали, что предлагаемая технология мазей-растворов на основе Тизоля[®] позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить ряд технологических операций, характерных для классического способа, а именно: предварительное растворение лекарственного средства в воде или основе, взвешивание компонентов прописи во вспомогательной таре, фасовку в конечную тару.

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении мазей-растворов на основе Тизоля[®] классическим и предлагаемым способами, показали, что предлагаемая технология позволяет сократить трудозатраты на 28-37% по сравнению с классическим способом получения (таблица 16).

Полученные результаты свидетельствует об эффективности и целесообразности применения предлагаемого способа в аптечной технологии мазей-растворов на основе Тизоля[®].

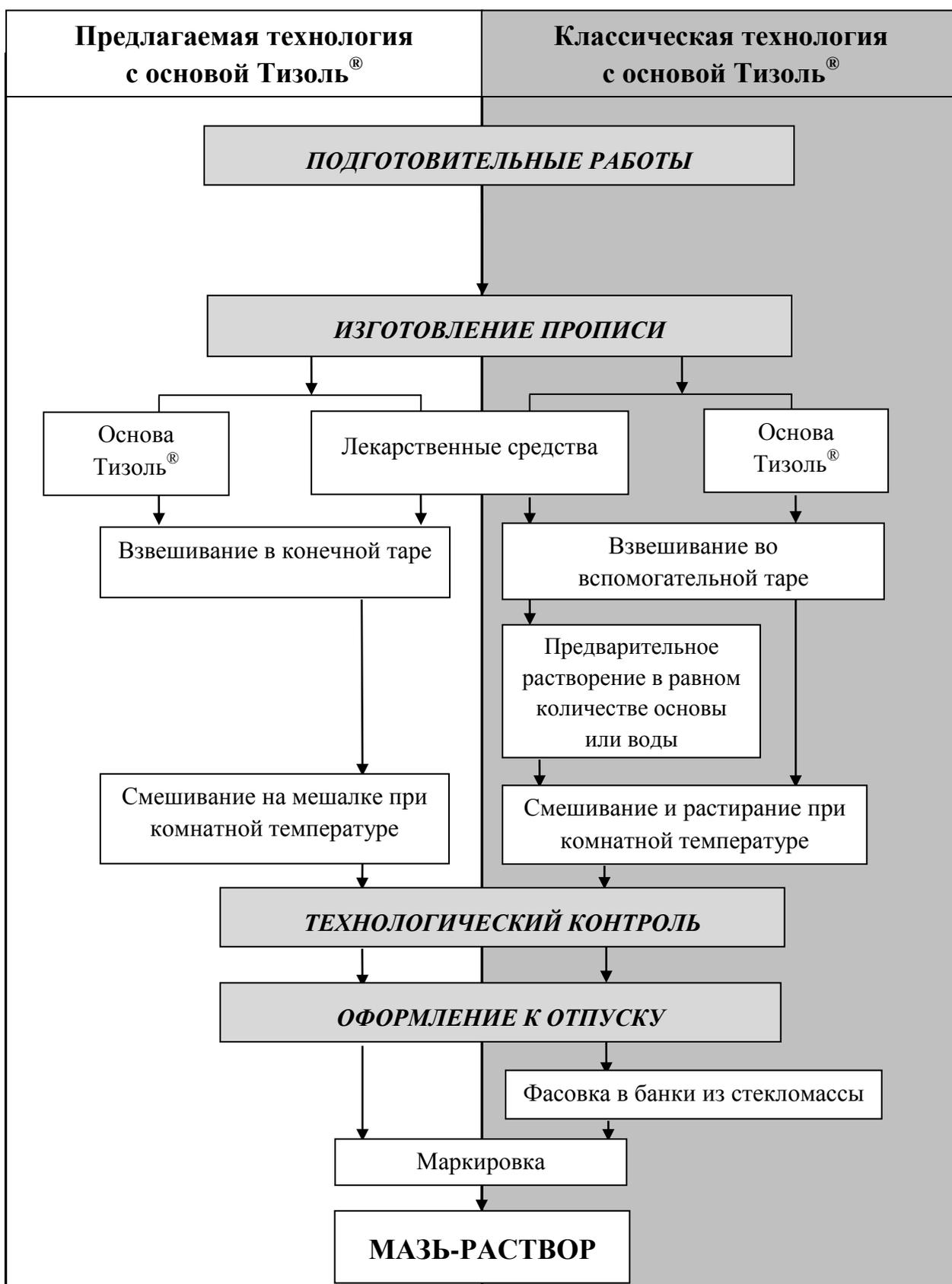


Рисунок 28 – Сравнение технологий изготовления мазей-растворов на основе Тизоля®

Таблица 16 – Сравнение трудозатрат при изготовлении мазей-растворов на основе Тизоля®

Состав прописи	Способ изготовления	Время, мин					Общее время, мин
		Подготовка рабочего места, тары, материалов	Изготовление прописи		Контроль качества	Оформление к отпуску	
			Взвешивание компонентов	Смешивание компонентов			
Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	1÷2	4÷6	5÷7	10÷12	30÷39
	Предлагаемый способ	8÷10	1÷2	2÷3	5÷7	3÷5	19÷27
Лидаза 64 УЕ Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	2÷3	6÷8	6÷8	10÷12	34÷43
	Предлагаемый способ	8÷10	3÷4	3÷4	6÷8	3÷5	23÷31
Мочевина 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	3÷4	6÷9	5÷7	10÷12	34÷44
	Предлагаемый способ	8÷10	3÷5	3÷4	5÷7	3÷5	22÷31

5.3. Технологические исследования мазей-эмульсий на основе Тизоля[®]

Мази-эмульсии на основе Тизоля[®] содержат в своем составе масляные растворы или растворимые в масле лекарственные средства, которые образуют с гидрофильной основой Тизоль[®] эмульсии типа м/в.

Перечень мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Перечень мазей-эмульсий на основе Тизоля[®]

№ п/п	Состав прописи
1.	Аекол 0,5 г; Тизоль [®] до 10,0 г
2.	Аекол 0,5г; вазелин 1,9 г; Тизоль [®] до 10,0 г
3.	Дёготь берёзовый 0,3 г; вазелин 1,0 г; Тизоль [®] до 10,0 г
4.	Масло облепиховое 0,2 г; Тизоль [®] до 10,0 г
5.	Масло чайного дерева 0,2 г; Тизоль [®] до 10,0 г
6.	Токоферола ацетат 0,6 г; Тизоль [®] до 10,0 г

Для технологических исследований мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] нами были выбраны 3 рецептурные прописи следующих составов:

- Аекол 0,5 г; Тизоль[®] до 10,0 г
- Масло чайного дерева 0,2 г; Тизоль[®] до 10,0 г
- Токоферола ацетат 0,6 г; Тизоль[®] до 10,0 г

Выбор указанных прописей обусловлен необходимостью исследования технологии изготовления мазей-эмульсий, включающих лекарственное средство как большой, так и малой концентрации. Получение мазей-эмульсий осуществляли классическим и предлагаемым способами, после чего проводили сравнительные исследования технологий их изготовления.

Классическая технология мазей-эмульсий

Изготовление мазей-эмульсий проводили без предварительной подготовки основы, путем простого смешивания и растирания компонентов прописи при комнатной температуре. Лекарственные средства в несколько приемов добавляли в углубление, сделанное в массе основы Тизоль[®], с последующим проведением тщательной гомогенизации компонентов прописи.

Предлагаемая технология мазей-эмульсий

При изготовлении мазей-эмульсий по предлагаемой технологии загрузку компонентов прописи осуществляли в следующем порядке: в полимерную тару вводили масляный раствор лекарственного средства, а затем добавляли всю основу Тизоль[®].

Подробно сравнительное описание технологий изготовления мазей-растворов на основе Тизоля[®] представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительное описание технологий мазей-эмульсий на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Классическая технология	Предлагаемая технология
1.	Аекол 0,5 г Тизоль® до 10,0 г	На капсуле из вощенной бумаги взвешивали 9,5 г Тизоля®, а аекол отмеривали микропипеткой. В ступку вводили всю массу Тизоля®, растирали ее пестиком и добавляли в 2-3 приема 0,5 г аекола, осторожно и тщательно перемешивая и растирая массу после добавления каждой части аекола.	В полимерную тару вводили 0,5 г аекола, после чего добавляли основу Тизоль®, доводя массу до 10,0 г. Тару с загруженными компонентами закрывали крышкой, закрепленной на перемешивающем элементе верхнеприводной мешалки, и перемешивали массу в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.
2.	Масло чайного дерева 0,2 г Тизоль® до 10,0 г	На капсуле из вощенной бумаги взвешивали 9,8 г Тизоля®, а масло чайного дерева отмеривали микропипеткой. В ступку вводили всю массу Тизоля®, растирали ее пестиком и добавляли в 2-3 приема 0,2 г масла чайного дерева, осторожно и тщательно перемешивая и растирая массу.	В полимерную тару вводили 0,2 г масла чайного дерева и добавляли всю основу Тизоль®, доводя массу до 10,0 г. Перемешивание массы проводили в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.

Продолжение таблицы 18

3.	Токоферола ацетат 0,6 г Тизоль [®] до 10,0 г	На капсуле из вощенной бумаги взвешивали 9,4 г Тизоля [®] , а токоферола ацетат отмеривали микропипеткой. В ступку вводили всю массу Тизоля [®] , растирали ее пестиком и добавляли в 2-3 приема 0,6 г токоферола ацетата, осторожно и тщательно перемешивая и растирая массу.	В полимерную емкость вводили 0,6 г токоферола ацетата и добавляли всю основу Тизоль [®] , доводя массу до 10,0 г. Перемешивание массы проводили в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.
----	-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Полимерную тару с полученными составами закрывали навинчивающимися крышками, наклеивали этикетки «Наружное» с указанием состава прописи и убирали в холодильник для стабилизации структуры полученной массы.

Технологическая схема изготовления мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии приведена на примере прописи состава: токоферола ацетат 0,6 г, Тизоль[®] до 10,0 г (Приложение 12).

Сравнительные исследования классического и предлагаемого способов получения мазей-эмульсий на основе Тизоля[®], представленные в виде схемы на рисунке 29, свидетельствуют о том, что предлагаемая технология позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить ряд технологических операций, характерных для классического способа, таких как взвешивание компонентов прописи во вспомогательной таре, фасовку в конечную тару.

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении мазей-эмульсий на основе Тизоля[®] классическим и предлагаемым способами, приведено в таблице 19. Предлагаемая технология позволяет сократить трудозатраты при изготовлении мазей-эмульсий на 31-37% по сравнению с классическим способом получения.

Данные рисунка 29 и таблицы 19 свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения предлагаемого способа в аптечной технологии мазей-эмульсий на основе Тизоля[®].

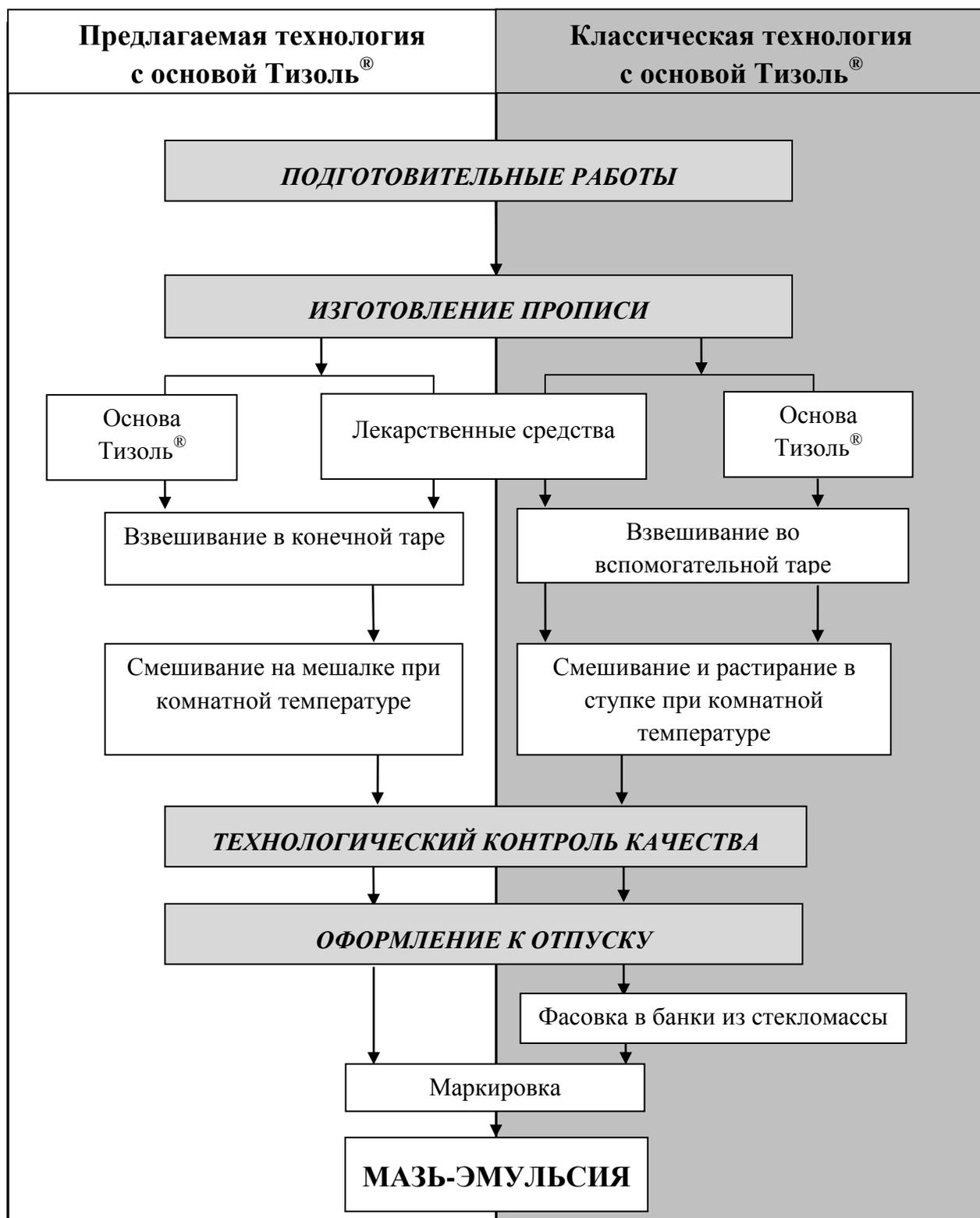


Рисунок 29 – Сравнение технологий изготовления мазей-эмульсий на основе Тизоля®

Таблица 19 – Сравнение трудозатрат при изготовлении мазей-эмульсий на основе Тизоля®

Состав прописи	Способ изготовления	Время, мин					Общее время, мин
		Подготовка рабочего места, тары, материалов	Изготовление прописи		Контроль качества	Оформление к отпуску	
			Взвешивание компонентов	Смешивание компонентов			
Аекол 0,5 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	2÷3	5÷7	5÷7	10÷12	32÷41
	Предлагаемый способ	8÷10	2÷3	2÷3	5÷7	3÷5	20÷28
Масло чайного дерева 0,2 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	1÷2	4÷6	5÷7	10÷12	30÷39
	Предлагаемый способ	8÷10	1÷2	2÷3	5÷7	3÷5	19÷27
Токоферола ацетат 0,6 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	2÷3	5÷7	5÷7	10÷12	32÷41
	Предлагаемый способ	8÷10	2÷3	2÷3	5÷7	3÷5	20÷28

5.4. Технологические исследования мазей-суспензий на основе Тизоля®

Мази-суспензии на основе Тизоля® содержат твердые, измельченные до наимельчайших размеров лекарственные средства, не растворимые или малорастворимые в основе и распределенные в ней по типу суспензий. Перечень рецептурных прописей на основе Тизоля®, получаемых в виде мазей-суспензий представлен в таблице 20.

Для технологических исследований мазей-суспензий на основе Тизоля® нами были выбраны 3 рецептурные прописи следующих составов:

- Анестезин 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
- Ацетилсалициловая кислота 0,3 г;
80% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
- Метилурацил 0,5 г; Тизоль® до 10,0 г

Выбор приведенных прописей обусловлен разными вариантами их изготовления в зависимости от растворимости лекарственных средств в воде.

Получение рецептурных прописей данных составов осуществляли классическим и предлагаемым способами, после чего проводили сравнительные исследования технологий изготовления мазей-суспензий.

Таблица 20 – Перечень мазей-суспензий на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи
1.	Анестезин 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г
2.	Ацетилсалициловая кислота 0,3 г; 40 % водный раствор Тизоля® до 10,0 г
3.	Ацетилсалициловая кислота 0,3 г; 60 % водный раствор Тизоля® до 10,0 г
4.	Ацетилсалициловая кислота 0,3 г; 80% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
5.	Ацетилсалициловая кислота 0,5 г; 80% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
6.	Венорутон 0,2 г; гепарин 1000 ЕД; лидаза 128 УЕ; Тизоль® до 10,0 г
7.	Гидрокортизон 0,0025 г; Тизоль® до 10,0 г
8.	Гидрокортизон 0,0025 г; 60 % водный раствор Тизоля® до 10,0 г
9.	Гидрокортизон 0,0025 г; ксероформ 0,1 г; борная кислота 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
10.	Диакارب 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
11.	Диклофенак натрия 0,05 г; Тизоль® до 10,0 г
12.	Диклофенак натрия 0,05 г; гидрокортизон 0,005 г; Тизоль® до 10,0 г
13.	Кеналог 40 мг; Тизоль® до 10,0 г
14.	Ламизил 0,5 г; Тизоль® до 10,0 г
15.	Ламизил 1,0 г; Тизоль® до 10,0 г
16.	Метилурацил 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
17.	Метилурацил 0,5 г; Тизоль® до 10,0 г
18.	Метронидазол 1,0 г; Тизоль® до 10,0 г
19.	Нистатин 500 000 ЕД; Тизоль® до 10,0 г
20.	Нифедипин 0,03 г; метронидазол 0,05 г; Тизоль® до 10,0 г
21.	Овестин 0,001 г; Тизоль® до 10,0 г
22.	Прогестерон 0,025 г; Тизоль® до 10,0 г
23.	Сера осажденная 1,0 г; Тизоль® до 10,0 г
24.	Сера осажденная 2,0 г; Тизоль® до 10,0 г
25.	Сера осажденная 0,2 г; 85% водный раствор Тизоля® до 10,0 г
26.	Синэстрол 0,02 г; Тизоль® до 10,0 г
27.	Синэстрол 0,02 г; прогестерон 0,025 г; Тизоль® до 10,0 г
28.	Экзифин 0,3 г; Тизоль® до 10,0 г

Классическая технология мазей-суспензий

Изготовление мазей-суспензий проводили без предварительной подготовки основы, путем простого смешивания и растирания компонентов прописи при комнатной температуре.

В случае, когда лекарственное средство нерастворимо или мало растворимо в воде и, следовательно, в основе, его предварительное измельчение в основе проводили по правилу оптимального диспергирования, согласно которому лекарственное средство растирают с половинным от массы лекарственного средства количеством основы Тизоль[®] или вспомогательной жидкости, родственной основе (например, вода очищенная).

В случае, когда лекарственное средство умеренно растворимо в воде и, следовательно, в основе, его измельчение проводили в основе Тизоль[®] в количестве, приблизительно равном количеству лекарственного средства.

Предлагаемая технология мазей-суспензий

Поскольку терапевтическая активность суспензионных мазей зависит от степени дисперсности лекарственного средства, то максимальное измельчение твердой фазы является наиболее важным технологическим моментом.

Согласно Краткому руководству по эксплуатации Unguator[®] В/Р [167] для изготовления мазей-суспензий загрузку лекарственных средств осуществляют без предварительного их измельчения исходя из того, что используются мелкокристаллические лекарственные компоненты. Для изготовления таких мазей в полимерную емкость последовательно загружают 50% массы основы, порошок лекарственного средства, остальную основу и перемешивают содержимое тары в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.

После проведения описанной технологии нами были получены составы, которые сравнивали по степени дисперсности лекарственных средств с мазями,

изготовленными классическим способом. Степень дисперсности оценивали на микроскопе монокулярном МС-10 (Австрия) в темном поле при увеличении 100х (рисунки 30 и 31).

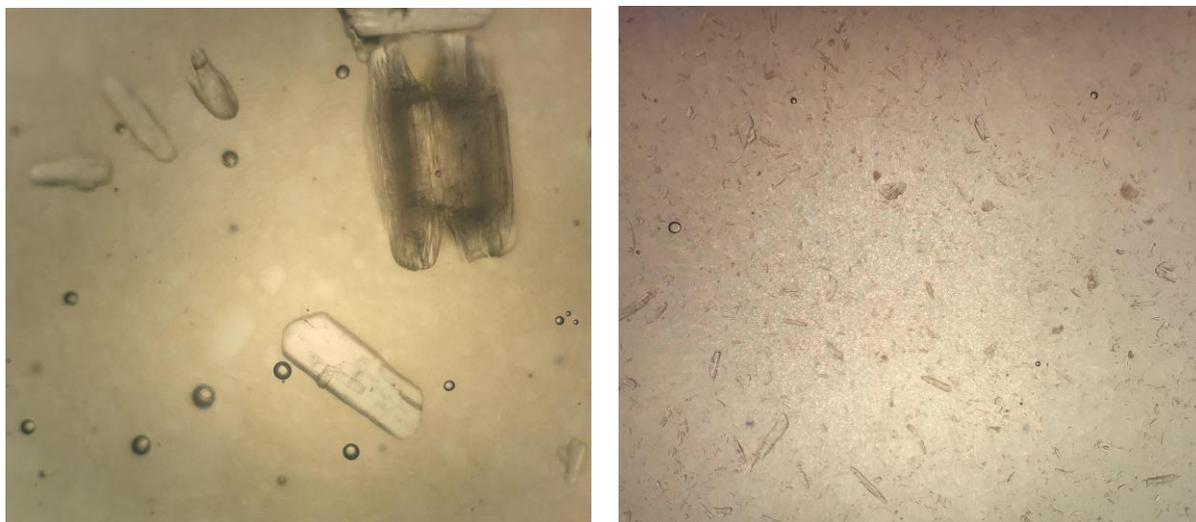


Рисунок 30 – Микроскопическое исследование степени дисперсности 80% водного раствора Тизоля® с ацетилсалициловой кислотой (увеличение x100), изготовленного разными способами: слева – предлагаемым способом без предварительного измельчения субстанции; справа – классическим способом

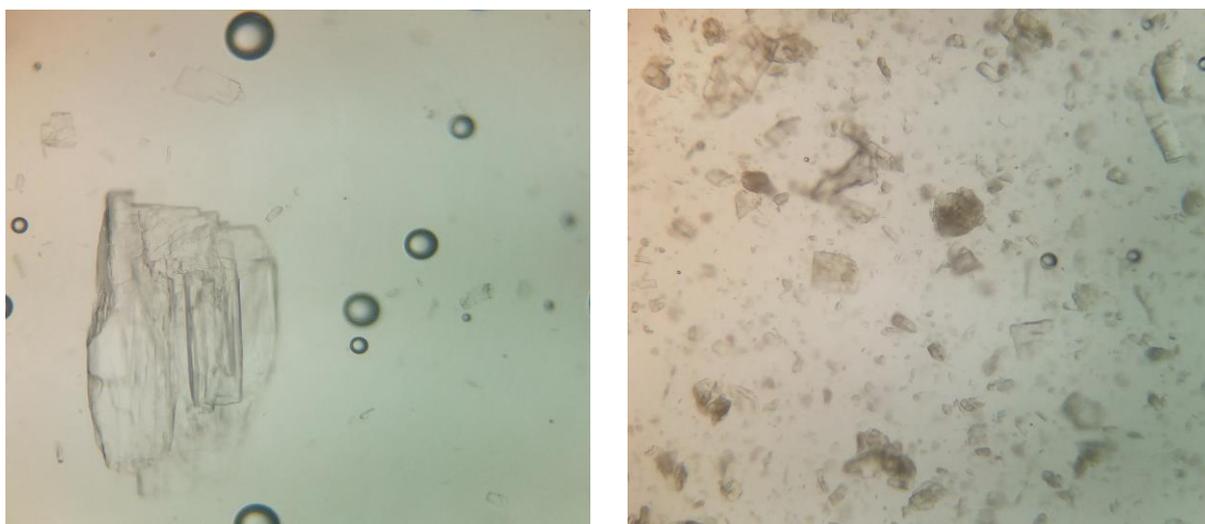


Рисунок 31 – Микроскопическое исследование степени дисперсности прополиса Тизоля® с анестезином (увеличение x100), изготовленной разными способами: слева – предлагаемым способом без предварительного измельчения субстанции; справа – классическим способом

Анализ рисунков 30 и 31 показал, что изготовление мазей-сuspензий без предварительного измельчения лекарственных средств не позволяет получать составы с необходимой степенью дисперсности лекарственных средств.

Далее нами была определена возможность изготовления гомогенных мазей путем предварительного растворения лекарственных средств в органических растворителях: спирт этиловый 95% и ДМСО. Лекарственные средства растворяли в равном количестве органического растворителя (в спирте этиловом 95% – при нагревании, в ДМСО – при комнатной температуре), вводили в конечную тару, после чего добавляли основу Тизоль® и получали мази аналогично изготовлению мазей-растворов по предлагаемой технологии.

Исследование степени дисперсности полученных мазей, приведенное на рисунках 32 и 33, показало, что после предварительного растворения в органических растворителях лекарственных средств и добавления к основе, происходит их обратная кристаллизация в получаемых мазях. При этом распределение кристаллов в мазях имеет неравномерный характер по сравнению с мазями, полученными классическим способом (рисунки 30 и 31, справа).

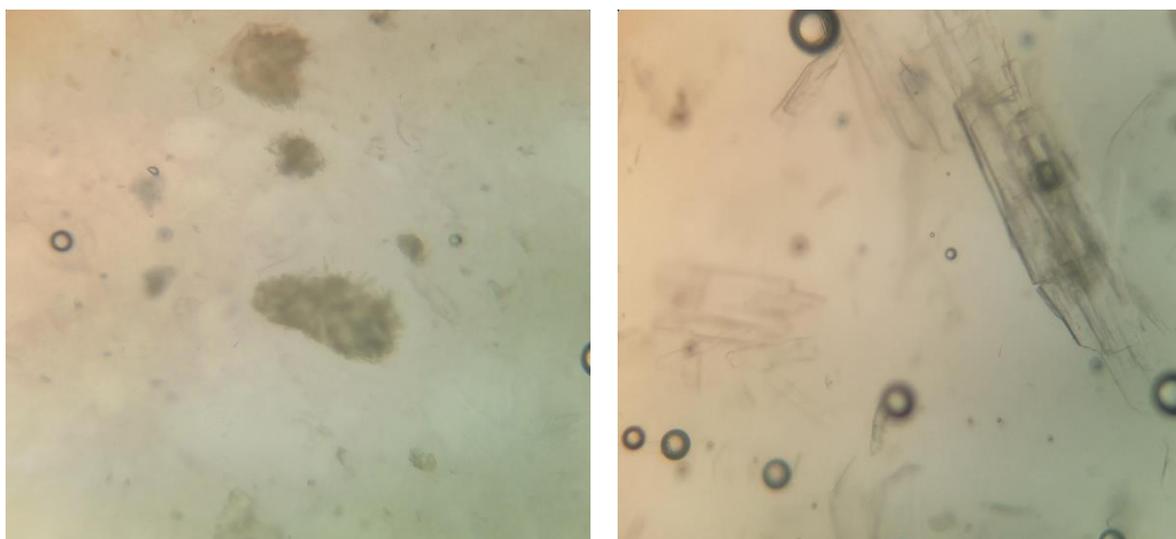


Рисунок 32 – Микроскопическое исследование степени дисперсности 80% водного раствора Тизоля® с ацетилсалициловой кислотой с предварительным растворением субстанции (увеличение x100): слева – в спирте этиловом 95%; справа – в ДМСО.

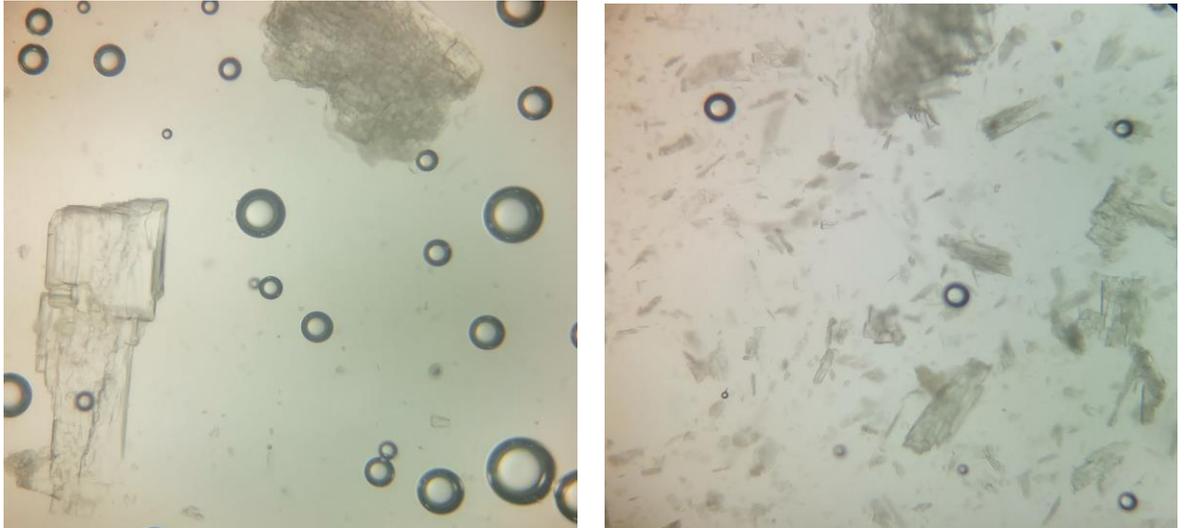


Рисунок 33 – Микроскопическое исследование степени дисперсности Тизоля[®] с анестезином с предварительным растворением субстанции (увеличение $\times 100$): слева – в спирте этиловом 95%; справа – в ДМСО.

Таким образом, исключить стадию предварительного измельчения лекарственных субстанций в ступке нам не удалось.

Подробно сравнительное описание технологий изготовления мазей-супензий на основе Тизоля[®] представлено в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительное описание технологий мазей-суспензий на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Классическая технология	Предлагаемая технология
1.1. С мало или нерастворимыми в основе лекарственными средствами			
1.	Анестезин 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	Тизоль® в количестве 9,7 г заранее взвешивали на капсуле. В ступку помещали анестезин и проводили его измельчение с частью Тизоля® в количестве около 50% массы анестезина по правилу оптимального диспергирования. Затем в 2-3 приёма вводили оставшийся Тизоль®, каждый раз хорошо смешивая его с содержимым ступки.	В ступке измельчали 0,3 г анестезина и добавляли Тизоль® в количестве около 50% массы анестезина, тщательно растирая субстанцию. В полимерную тару вводили приблизительно 50% Тизоля®, добавляли из ступки измельченный порошок анестезина, после чего вводили остальную часть основы Тизоль®, доводя массу до 10,0 г. Перемешивание массы проводили 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.

2.	<p>Ацетилсалициловая кислота 0,3 г 80% водный раствор Тизоля[®] до 10,0 г</p>	<p>В составе прописи имеется вода очищенная в количестве 1,94 мл из расчёта:</p> <p>1) $10,0 - 0,3 = 9,7$ г водного раствора Тизоля[®];</p> <p>2) $9,7 - 100$ $x - 80$; $x = 7,76$ г Тизоля[®]</p> <p>3) $9,7 - 7,76 = 1,94$ воды очищенной.</p> <p>В ступку помещали ацетилсалициловую кислоту и проводили её измельчение, после чего порошок растирали с частью воды, в количестве около 50% массы ацетилсалициловой кислоты по правилу оптимального диспергирования, после чего добавляли остальную воду. В 2-3 приёма вводили Тизоль[®], каждый раз смешивая его с содержимым ступки.</p>	<p>В ступке измельчали 0,3 г ацетилсалициловой кислоты, добавляя часть воды очищенной в количестве около 50% массы по правилу оптимального диспергирования.</p> <p>В полимерную тару вводили приблизительно 50% основы Тизоль[®], добавляли из ступки измельченный порошок субстанции, после чего вводили остальную часть основы Тизоль[®] и остальную воду очищенную.</p> <p>Перемешивание массы проводили в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.</p>
----	--------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.2. С умеренно растворимыми в основе лекарственными средствами			
1.	Метилурацил 0,5 г Тизоль [®] до 10,0 г	<p>На капсуле из вощенной бумаги взвешивали 9,5 г Тизоля[®] из расчёта: 10,0 – 0,5.</p> <p>Поскольку метилурацил умеренно растворим в воде, в ступку вносили 0,5 г субстанции, тщательно ее растирали и смешивали с первой частью Тизоля[®] в количестве, примерно равном количеству действующего вещества, растирая до полного его распределения.</p> <p>Далее в 3-4 приёма добавляли оставшуюся часть Тизоля[®], тщательно перемешивая содержимое.</p>	<p>Поскольку метилурацил умеренно растворим в воде, в ступку вносили 0,5 г субстанции, тщательно ее растирали и смешивали с первой частью Тизоля[®] в количестве, примерно равном количеству действующего вещества, растирая до полного его распределения.</p> <p>В полимерную тару вводили приблизительно 50% основы Тизоль[®], добавляли из ступки измельченный порошок метилурацила, после чего вводили остальную часть основы Тизоль[®]. Перемешивание массы проводили в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.</p>

Емкости с полученными составами закрывали навинчивающимися крышками, наклеивали этикетки «Наружное» с указанием состава прописи и убирали в холодильник для стабилизации структуры полученной массы.

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 (Приложение 13).

Сравнительные исследования классического и предлагаемого способов получения рецептурных прописей на основе Тизоля[®] представлены в виде схемы на рисунке 34. Приведенная схема свидетельствует о том, что предлагаемая технология мазей-суспензий на основе Тизоля[®] позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить фасовку в конечную тару, характерную для классического способа, а также ускорить процесс гомогенизации суспензионной мази.

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении мазей-суспензий классическим и предлагаемым способами, приведенные в таблице 22, свидетельствуют о том, что предлагаемая технология позволяет сократить трудозатраты при их изготовлении на 22-27% по сравнению с классическим способом получения.

Данные рисунка 34 и таблицы 22 свидетельствуют о целесообразности применения предлагаемой технологии для изготовления мазей-суспензий на основе Тизоля[®].

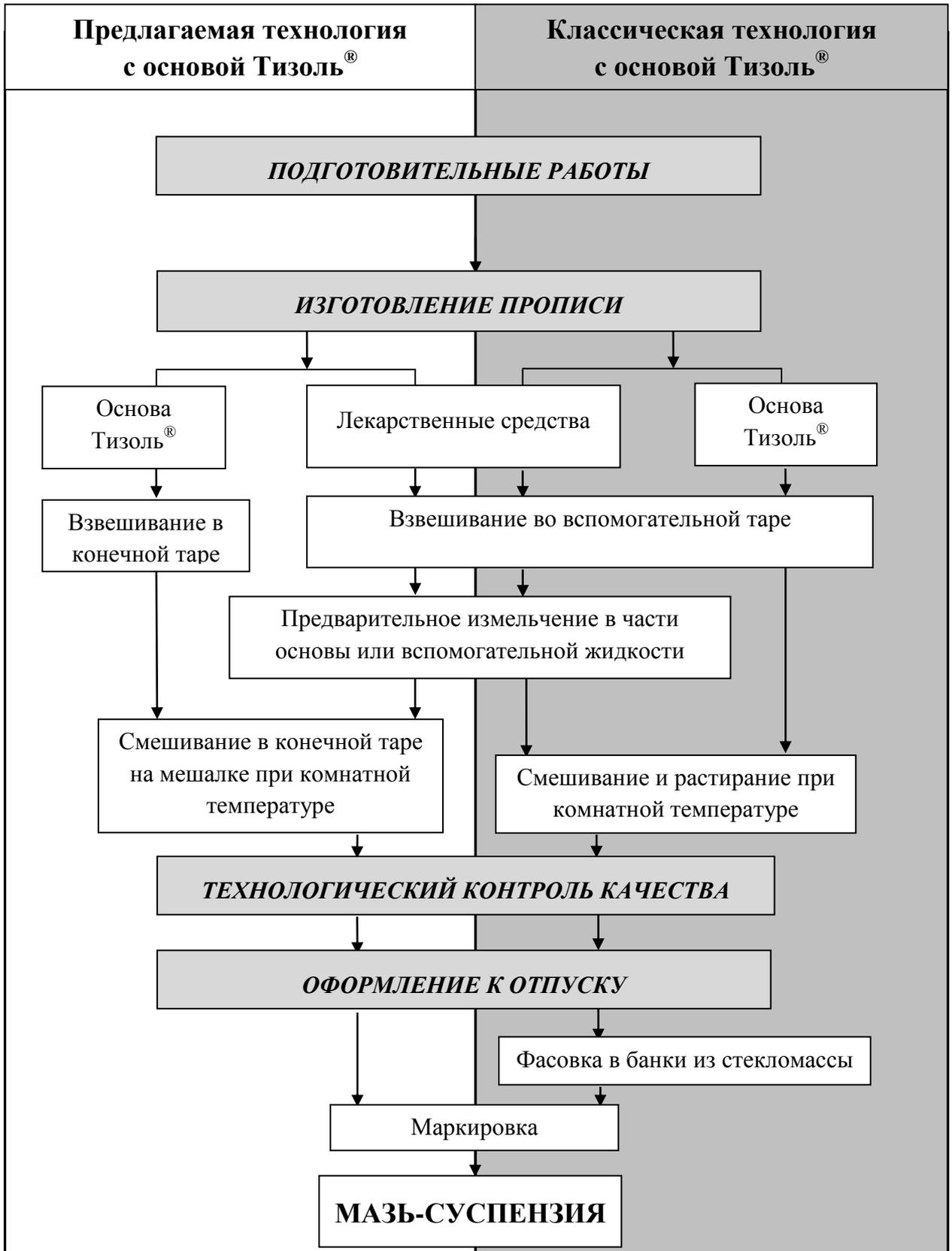


Рисунок 34 – Сравнение технологий изготовления мазей-сuspензий на основе

Тизоля®

Таблица 22 – Сравнение трудозатрат при изготовлении мазей-суспензий на основе Тизоля®

Состав прописи	Способ изготовления	Время, мин					Общее время, мин
		Подготовка рабочего места, тары, материалов	Изготовление прописи		Контроль качества	Оформление к отпуску	
			Взвешивание компонентов	Смешивание компонентов			
Анестезин 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	3÷4	10÷12	8÷10	10÷12	41÷50
	Предлагаемый способ	10÷12	3÷4	6÷8	8÷10	3÷5	30÷39
Ацетилсалициловая кислота 0,3 г 80% водный р-р Тизоля® до 10,0 г	Классический способ	11÷13	4÷5	12÷14	8÷10	10÷12	45÷54
	Предлагаемый способ	11÷13	4÷5	7÷9	8÷10	3÷5	33÷42
Метилурацил 0,5г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	10÷12	3÷4	10÷12	8÷10	10÷12	41÷50
	Предлагаемый способ	10÷12	3÷4	6÷8	8÷10	3÷5	30÷39

5.5. Технологические исследования комбинированных мазей на основе Тизоля®

Комбинированные мази на основе Тизоля® содержат в своем составе несколько лекарственных средств, отличающихся по физико-химическим свойствам, которые требуют изготовления различных типов мазей: суспензий, эмульсий или растворов.

Перечень получаемых комбинированных мазей на основе Тизоля® представлен в таблице 23.

Для технологических исследований комбинированных мазей на основе Тизоля® нами было выбрано 4 состава: 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. Получение рецептурных прописей данных составов осуществляли классическим и предлагаемым способами, после чего проводили сравнительные исследования технологий изготовления комбинированных мазей.

Таблица 23 – Перечень комбинированных мазей на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи
1.	Гентамицина сульфат 0,05г; нистатин 500000 ЕД; Тизоль® до 10,0 г
2.	Гидрокортизон 0,0025 г; диоксидин 0,01 г; Тизоль® до 10,0 г
3.	Гидрокортизон 0,0025 г; диоксидин 0,01 г; борная кислота 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
4.	Гидрокортизон 0,0025 г; диоксидин 0,01 г; токоферола ацетат 0,6 г; Тизоль® до 10,0 г
5.	Гидрокортизон 0,0025 г; лидокаина гидрохлорид 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
6.	Диклофенак натрия 0,05 г; лидаза 64 УЕ; Тизоль® до 10,0 г
7.	Диклофенак натрия 0,05 г; лидокаина гидрохлорид 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
8.	Диклофенак натрия 0,05 г; токоферола ацетат 0,6 г; лидокаина гидрохлорид 0,1 г; Тизоль® до 10,0 г
9.	Лидаза 128 УЕ; токоферола ацетат 0,6 г; Тизоль® до 10,0 г
10.	Лидаза 64 УЕ; гидрокортизон 0,005 г; Тизоль® до 10,0 г
11.	Масло чайного дерева 0,2 г; хлоргексидина биглюконат 0,0025 г; Тизоль® до 10,0 г
12.	Метронидазол 0,5 г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; Тизоль® до 10,0 г
13.	Нифедипин 0,02 г; актовегин 0,025 г; лидокаина гидрохлорид 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
14.	Сера осажденная 0,2 г; вазелин 1,0 г; Тизоль® до 10,0 г
15.	Токоферола ацетат 0,6г; хлоргексидина биглюконат 0,005г; Тизоль® до 10,0г
16.	Токоферола ацетат 0,6 г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; лидокаина гидрохлорид 0,2 г; Тизоль® до 10,0 г
17.	Токоферола ацетат 0,6 г; хлоргексидина биглюконат 0,005 г; химопсин 0,01 г; Тизоль® до 10,0 г

Классическая технология комбинированных мазей

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 операций. Изготовление комбинированных мазей на основе Тизоля[®] 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, целесообразнее было первой в ступке изготовить мазь-суспензию. Если в состав комбинированной мази входили лекарственные средства, образующие эмульсионный тип мази, то данную мазь готовили, получая первой мазь-раствор, к которой затем добавляли гидрофобные лекарственные средства с дальнейшим получением комбинированной мази.

Предлагаемая технология комбинированных мазей

При изготовлении комбинированных мазей по предлагаемой технологии загрузку компонентов прописи осуществляли в следующем порядке:

- Для прописей типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» в полимерной таре изготавливали сначала мазь-раствор, после чего добавляли масляный раствор лекарственного средства с последующим получением комбинированной мази;
- Для прописей типа «мазь-раствор + мазь-суспензия» в полимерной таре получали сначала мазь-суспензию с последующим добавлением гидрофильного лекарственного компонента и изготовлением комбинированной мази.

Подробно сравнительное описание технологий изготовления комбинированных мазей на основе Тизоля[®] представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительное описание технологий комбинированных мазей на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Классическая технология	Предлагаемая технология
Комбинированные мази типа «мазь-раствор + мазь-суспензия»			
1.	<p>Диклофенак натрия 0,05 г Лидокаина гидрохлорид 0,1 г Тизоль® до 10,0 г</p>	<p>Для получения прописи использовали приём отдельного смешивания. Взвешенный на капсуле из воощенной бумаги Тизоль® условно делили на 2 части. В ступку вносили 0,05 г диклофенака натрия, тщательно его растирали и смешивали с первой частью Тизоля® в количестве, примерно равном количеству субстанции, затем добавляли следующие части Тизоля®, растирая и смешивая массу. Полученный гель с помощью целлулоидной пластинки убирали на стенку ступки. В эту же ступку вносили лидокаина гидрохлорид и</p>	<p>В ступку вносили 0,05 г диклофенака натрия, тщательно его растирали и смешивали с частью Тизоля® в количестве, примерно равном количеству действующего вещества. Затем в полимерную тару вводили половину основы, добавляли из ступки порошок диклофенака натрия, после чего вводили остальную часть основы Тизоль®. Полимерную тару с загруженными лекарственными средствами закрывали крышкой, закрепленной на перемешивающем элементе верхнеприводной мешалки и проводили перемешивание массы в</p>

Продолжение таблицы 24

		изготавливали вторую часть препарата, используя те же приёмы, что и для предыдущей части. Затем обе части прописи объединяли и тщательно перемешивали.	течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин. После этого в полимерную тару добавляли 0,1 г лидокаина гидрохлорида и получали комбинированную мазь в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин.
2.	Метронидазол 0,5 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль [®] до 10,0 г	На капсуле из воценой бумаги взвешивали 8,55 г Тизоля [®] из расчёта: $10 - [2,5 (0,2 \% \text{ раствора хлоргексидина биглюконата}) + 0,5 \text{ метронидазола}] = 7,0$. Поскольку субстанция метронидазола мало растворима в воде, в ступку вносили 0,5 г субстанции, тщательно ее растирали и смешивали с первой частью Тизоля [®] в количестве, примерно равном количеству действующего вещества. Далее в 3-4 приёма добавляли	В ступку вносили 0,5 г метронидазола, тщательно его растирали и смешивали с частью Тизоля [®] в количестве, примерно равном количеству метронидазола. Затем в полимерную тару вводили приблизительно 50% основы, добавляли из ступки метронидазол, после чего вводили остальную часть основы. Перемешивание массы проводили в течение 3 мин. при скорости вращения мешалки 1700 об/мин. После этого в

Продолжение таблицы 24

		оставшуюся часть Тизоля [®] , тщательно перемешивая. Полученный гель собирали в центр ступки и вводили частями 2,5 мл 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата.	емкость добавляли 2,5 мл 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата и получали комбинированную мазь в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.
Комбинированные мази типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия»			
1.	Масло чайного дерева 0,2 г Хлоргексидина биглюконат 0,0025 г Тизоль [®] до 10,0 г	На капсуле из воценой бумаги взвешивали 8,55 г Тизоля [®] из расчёта: $10 - [1,25 (0,2 \% \text{ раствора хлоргексидина биглюконата}) + 0,2 \text{ масла чайного дерева}] = 8,55$. В центр ступки вносили 8,55 г Тизоля [®] , к которому добавляли 1,25 мл 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата, тщательно перемешивая содержимое. Полученный гель собирали в центр ступки и по каплям вводили масло чайного дерева, растирая и смешивая.	В полимерную тару вводили 1,25 мл 0,2% раствора хлоргексидина биглюконата и 8,55 г основы Тизоль [®] . Перемешивание массы проводили в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин., после чего в емкость добавляли масло чайного дерева и получали комбинированную мазь в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.

Продолжение таблицы 24

2.	<p>Токоферола ацетат 0,6 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль[®] до 10,0 г</p>	<p>На капсуле из вощеной бумаги взвешивали 5,5 г Тизоля[®] из расчёта: 10 – [2,0 (30% раствора токоферола ацетата) + 2,5 (0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата)] = 5,5. Всю массу Тизоля[®] помещали в центр ступки. В него частями (по каплям) с помощью микропипетки вводили 0,2% раствор хлоргексидина биглюконата. Содержимое смешивали, растирая до однородной, нерасплаивающейся массы. С помощью целлулоидной пластинки в центр ступки собирали полученный гель, в который по каплям добавляли раствор токоферола ацетата.</p>	<p>В полимерную тару вводили 2,5 мл 0,2% раствора хлоргексидина биглюконата и 5,5 г основы Тизоль[®]. Перемешивание массы проводили в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин., после чего в тару добавляли токоферола ацетат и получали комбинированную мазь в течение 2 мин. при скорости вращения мешалки 2000 об/мин.</p>
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Емкости с полученными составами закрывали навинчивающимися крышками, наклеивали этикетки «Наружное» с указанием состава прописи и убирали в холодильник для стабилизации структуры полученной массы.

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 (Приложение 14).

Сравнительные исследования классического и предлагаемого способов получения комбинированных мазей на основе Тизоля[®], представленные в виде схем на рисунках 35 и 36, свидетельствуют о том, что предлагаемая технология позволяет изготавливать составы более высокого качества, исключить фасовку в конечную тару, характерную для классического способа, а также ускорить процесс получения комбинированной мази.

Сравнительные исследования трудозатрат при изготовлении рецептурных прописей на основе Тизоля[®] в виде комбинированных мазей классическим и предлагаемым способами приведено в таблицах 25 и 26. Предлагаемая технология комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» позволяет сократить трудозатраты при их изготовлении на 28-38%, а комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-суспензия» на 21-30% по сравнению с классическим способом получения.

Данные рисунков 35 и 36, таблиц 25 и 26 свидетельствуют о целесообразности применения предлагаемого способа в аптечной технологии комбинированных мазей на основе Тизоля[®].

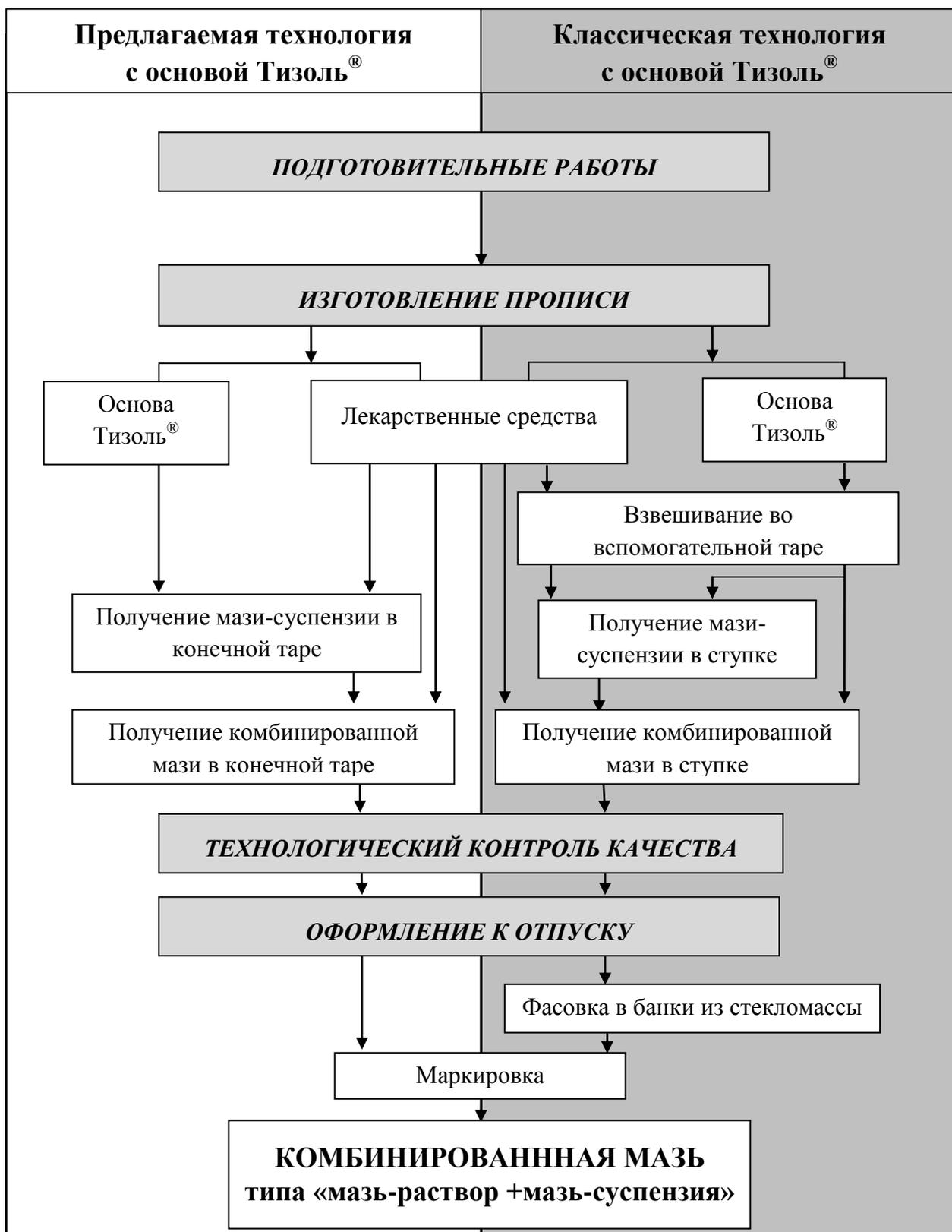


Рисунок 35 – Сравнение технологий изготовления комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-суспензия» на основе Тизоля®

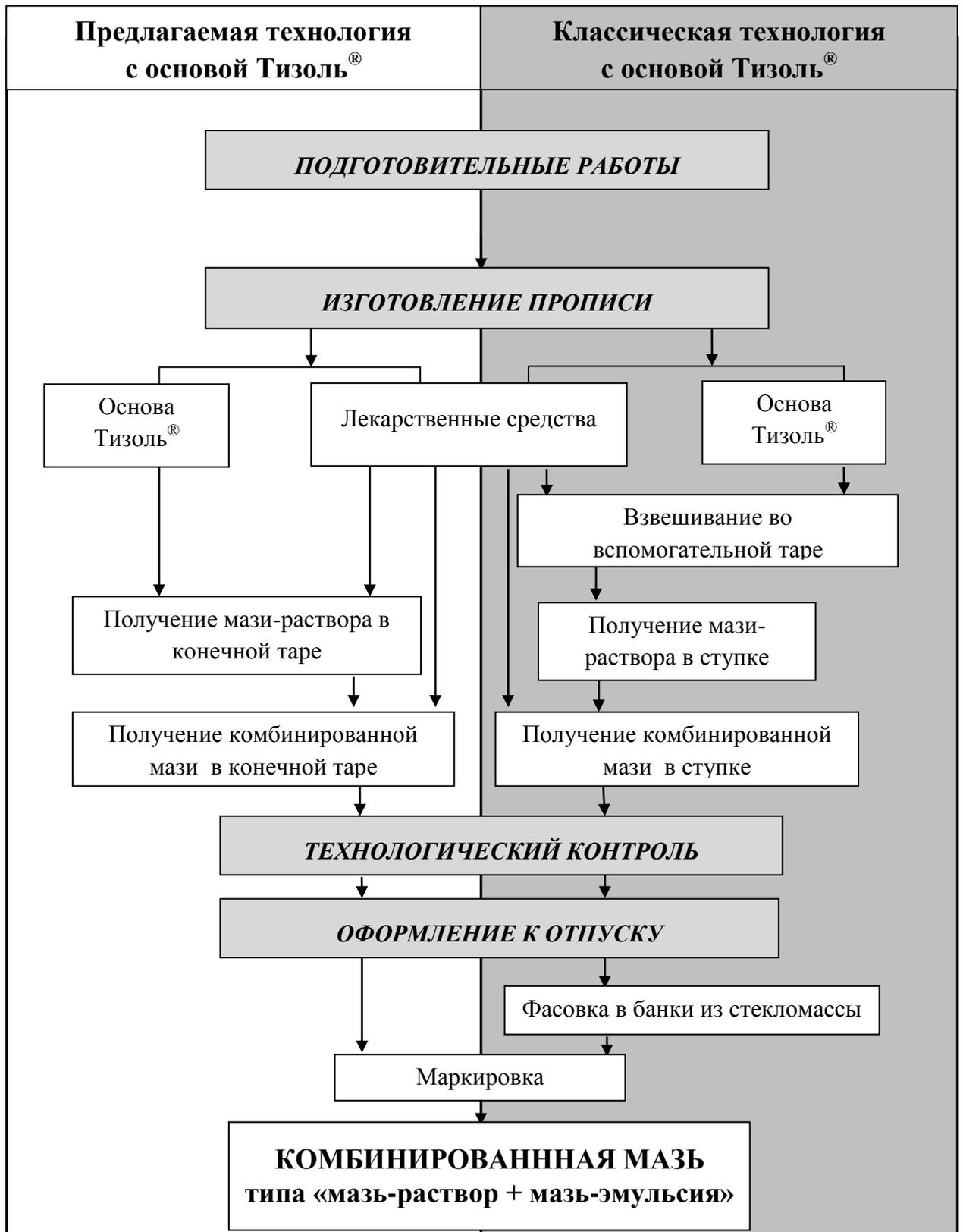


Рисунок 36 – Сравнение технологий изготовления комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» на основе Тизоля®

**Таблица 25 – Сравнение трудозатрат при изготовлении комбинированных мазей на основе Тизоля®
типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия»**

Состав прописи	Способ изготовления	Время, мин					Общее время, мин
		Подготовка рабочего места, тары, материалов	Изготовление прописи		Контроль качества	Оформление к отпуску	
			Взвешивание компонентов	Смешивание компонентов			
Токоферола ацетат 0,6 г Хлоргексидина биглюконат 0,005г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	12÷15	3÷4	10÷14	5÷7	10÷12	40÷52
	Предлагаемый способ	10÷14	3÷4	4÷6	5÷7	3÷5	25÷36
Масло чайного дерева 0,2 г Хлоргексидина биглюконат 0,0025 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	12÷15	2÷4	10÷12	5÷7	10÷12	39÷50
	Предлагаемый способ	10÷14	2÷4	4÷6	5÷7	3÷5	24÷36

**Таблица 26 – Сравнение трудозатрат при изготовлении комбинированных мазей на основе Тизоля[®]
типа «мазь-раствор + мазь-суспензия»**

Состав прописи	Способ изготовления	Время, мин					Общее время, мин
		Подготовка рабочего места, тары, материалов	Изготовление прописи		Контроль качества	Оформление к отпуску	
			Взвешивание компонентов	Смешивание компонентов			
Диклофенак натрия 0,05 г Лидокаина гидрохлорид 0,1 г Тизоль [®] до 10,0 г	Классический способ	12÷15	4÷6	16÷18	8÷10	10÷12	50÷61
	Предлагаемый способ	12÷15	4÷6	8÷12	8÷10	3÷5	35÷48
Метронидазол 0,5г Хлоргексидина биглюконат 0,005г Тизоль [®] до 10,0 г	Классический способ	12÷14	3÷5	14÷16	8÷10	10÷12	47÷57
	Предлагаемый способ	12÷14	3÷5	8÷10	8÷10	3÷5	34÷44

5.6. Сравнительный анализ мазей на основе Тизоля®

Для оценки соответствия требуемому качеству мазей, изготовленных по предлагаемой технологии, нами проведен сравнительный анализ их с рецептурными прописями, полученными по классической технологии, который включал оценку показателей их качества и коллоидной стабильности.

Согласно Приказа №751н от 26.10.15 г. [104] срок годности мазей аптечного изготовления составляет 10 суток. В связи с этим контроль качества прописей включал проверку показателей сразу после их изготовления и спустя 10 суток хранения при температурном режиме от 8 до 15°C в защищенном от света месте.

5.6.1. Сравнительный анализ показателей качества

Для всех типов мазей на основе Тизоля® проводили органолептический и физический контроль качества. У рецептурных прописей, содержащих мазь суспензионного типа, дополнительно определяли размер частиц (таблицы 27-31).

Данные таблиц 27-31 свидетельствуют о полной идентичности показателей качества исследуемых мазей, полученных классическим и предлагаемым способами.

5.6.2. Сравнительный анализ коллоидной стабильности

Коллоидную стабильность рецептурных прописей на основе Тизоля®, исследовали по ГОСТ 29188.3-91 [17] сразу после их изготовления и спустя 10 суток хранения (таблица 32).

Данные таблицы 32 свидетельствуют об отсутствии расслоения в образцах рецептурных прописей на основе Тизоля®, изготовленных классическим и предлагаемым способами, в течение всего срока их исследования, что доказывает стабильность их состава и структурных свойств.

Таблица 27 – Контроль качества мазей-растворов на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Срок хранения, суток	Органолептический контроль		Физический контроль	
			Классический способ	Предлагаемый способ	Классический способ	Предлагаемый способ
1.	Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля® и хлоргексидина биглюконата	Однородный белый гель с запахом Тизоля® и хлоргексидина биглюконата	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Лидаза 64 УЕ Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный гель золотисто-желтого цвета с запахом Тизоля® и лидазы	Однородный гель золотисто-желтого цвета с запахом Тизоля® и лидазы	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3.	Мочевина 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный белый с сероватым оттенком гель с запахом Тизоля® и мочевины	Однородный белый с сероватым оттенком гель с запахом Тизоля® и мочевины	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Таблица 28 – Показатели качества мазей-эмульсий на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Срок хранения, суток	Органолептический контроль		Физический контроль	
			Классический способ	Предлагаемый способ	Классический способ	Предлагаемый способ
1.	Аекол 0,5 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и аекола	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и аекола	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Масло чайного дерева 0,2 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный светло-желтый гель с запахом масла чайного дерева	Однородный светло-желтый гель с запахом масла чайного дерева	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3.	Токоферола ацетат 0,6 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и токоферола ацетата	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и токоферола ацетата	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Таблица 29 – Показатели качества мазей-суспензий на основе Тизоля®

№ п/п	Состав прописи	Способ изготовления	Срок хранения	Органолептические показатели	Физический контроль	Размер частиц
1.	Анестезин 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
		Предлагаемый способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Ацетилсалициловая кислота 0,3 г 80% водный р-р Тизоля® до 10,0 г	Классический способ	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
		Предлагаемый способ	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Продолжение таблицы 29

3.	Метилурацил 0,5 г Тизоль [®] до 10,0 г	Классический способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля [®] и метилурацила	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
		Предлагаемый способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля [®] и метилурацила	Допустимое отклонение в общей массе не превышает $\pm 10\%$	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует

**Таблица 30 – Показатели качества комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-суспензия» на основе
Тизоля®**

№ п/п	Состав прописи	Способ изготовления	Срок хранения	Органолептические показатели	Физический контроль	Размер частиц
1.	Диклофенак натрия 0,05 г Лидокаина гидрохлорид 0,1 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
		Предлагаемый способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Метронидазол 0,5 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	Классический способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует
		Предлагаемый способ	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Не более 100 мкм
			10	Соответствует	Соответствует	Соответствует

**Таблица 31 – Показатели качества комбинированных мазей типа «мазь-раствор + мазь-эмульсия» на основе
Тизоля®**

№ п/п	Состав прописи	Срок хранения, суток	Органолептический контроль		Физический контроль	
			Классический способ	Предлагаемый способ	Классический способ	Предлагаемый способ
1.	Токоферола ацетат 0,6 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и токоферола ацетата	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и токоферола ацетата	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.	Масло чайного дерева 0,2 г Хлоргексидина биглюконат 0,0025 г Тизоль® до 10,0 г	0	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и масла чайного дерева	Однородный светло-желтый гель с запахом Тизоля® и масла чайного дерева	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%	Допустимое отклонение в общей массе не превышает ±10%
		10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Таблица 32 – Результаты сравнения коллоидной стабильности рецептурных прописей на основе Тизоля®

Образец исследования	Срок хранения, суток	Коллоидная стабильность (по ГОСТ 29188.3-91)	
		Для прописей, полученных классическим способом	Для прописей, полученных предлагаемым способом
Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Лидаза 64 УЕ Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Мочевина 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Аекол 0,5 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Масло чайного дерева 0,2 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Токоферола ацетат 0,6 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Анестезин 0,3 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Ацетилсалициловая кислота 0,3 г 80% водный р-р Тизоля® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Метилурацил 0,5 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Диклофенак натрия 0,05 г Лидокаина гидрохлорид 0,1 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Метронидазол 0,5 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Токоферола ацетат 0,6 г Хлоргексидина биглюконат 0,005 г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует
Масло чайного дерева 0,2 г Хлоргексидина биглюконат 0,0025г Тизоль® до 10,0 г	0	Соответствует	Соответствует
	10	Соответствует	Соответствует

Выводы по главе 5

1. В результате технологических исследований доказано, что предлагаемый способ позволяет повысить качество получаемых мазей, существенно ускорить 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%.
2. Сравнительный анализ рецептурных прописей на основе Тизоля[®], изготовленных классическим и предлагаемым способами, подтвердил идентичность показателей качества и стабильность в течение всего срока хранения, регламентируемого для экстемпоральных мазей (10 суток).
3. Доказана эффективность и целесообразность применения предлагаемой технологии изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля[®] в практике производственных аптечных организаций.

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 рецептурных прописей (Тизоля[®] с лидазой 64 УЕ; Тизоля[®] с диклофенаком и лидокаином). 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 срока 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 (мазь-раствор, мазь-эмульсия, мазь-суспензия, комбинированная мазь).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании представленных результатов исследования можно рекомендовать Тизоль[®] в качестве основы для создания высокоэффективных и безопасных мягких лекарственных форм.

Разработанный справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль» (Приложение 6) можно рекомендовать для использования в учебном процессе образовательных учреждений с фармацевтическим профилем (Приложения 8-10), а также в работе фармацевтов, провизоров медицинских и аптечных организаций, врачей и научных сотрудников.

Разработанная программа по выписке рецептурных прописей на основе Тизоля[®] (Приложение 7) может быть рекомендована для практического использования врачами разного профиля.

Усовершенствованная технология рецептурных прописей на основе Тизоля[®] может быть рекомендована к внедрению в практику производственных аптечных организаций (Приложение 15-17), а рецептурные прописи, получаемые таким способом, могут быть использованы в медицинской практике (Приложения 18-20).

Разработанные аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля[®] по предлагаемой технологии (Приложения 11-14) рекомендуются к применению в практике производственных аптечных организаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль» : методические рекомендации / А. И. Сичко, Т. А. Кобелева, Т. А. Смагина, К. И. Илиев. – Тюмень : ТюмГМА, 2016. – 44 с.
2. Аравийская, Е. Р. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 135–140.
3. Аретинский, В. Б. Особенности восстановительного лечения пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда / В. Б. Аретинский, В. Ф. Артюфьев // Современные технологии восстановительной медицины. Медицинская реабилитация пациентов с болезнями сосудов сердца и мозга. – Екатеринбург, 2004. – С. 61–65.
4. Аюпова, Г. В. Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм / Г. В. Аюпова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5 (65). – С. 87–90.
5. Багишев, Р. А. Эффективность препарата «Тизоль» при колите отключенных отделов толстой кишки / Р. А. Багишев, Е. В. Кривигина, Г. Ф. Жигаев // Колопроктология. – 2014. – № 1. – С. 3–8.
6. Барсукова, К. В. Гистохимическая оценка процесса регенерации костной ткани при использовании препарата «Тизоль» / К. В. Барсукова, О. М. Горшкова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 58–60.
7. Беляева, О. Н. Аквакомплекс глицеросольвата титана как стабилизатор активности ферментативных систем в суспензионной среде диоксида кремния / О. Н. Беляева, А. Ю. Кривова, А. П. Нечаев // Хранение и

- переработка сельхозсырья. – 2011. – № 6. – С. 34–36.
8. Береговых, В. В. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств / В. В. Береговых, Ю. А. Прудкевич, С. А. Кедик // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 17–22.
 9. Бражник, Е. А. Тизоль в комплексном лечении рожистого воспаления / Е. А. Бражник // Материалы X-й юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, 26–27 февраля 2016. – Курск, 2016. – С. 99–101.
 10. Бычковская, Т. В. Изучение высвобождения димедрола из мазей на основе макрогидрогелей / Т. В. Бычковская, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2011. – № 4 (54). – С. 59–64.
 11. Васильев, А. Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А. Е. Васильев, И. И. Краснюк, С. Равикумар // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29–42.
 12. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) / П. Г. Мизина, В. А. Быков, Ю. И. Настина, Е. А. Фоменко // Вестник Воронежского государственного университета. – 2007. – № 1. – С. 176–178.
 13. Взаимодействие желатины с κ-каррагинаном по данным ИК-спектроскопии / А. А. Маклакова [и др.] // Вестник МГТУ. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 53–60.
 14. Возможности лекарственного препарата Тизоль для фармацевтической технологии / И. В. Емельянова [и др.] // Актуальные вопросы фармации : материалы конференции. – Тюмень, 2011. – С. 46–47.
 15. Галимзянов, Ф. В. Применение Тизоля и его лекарственных композиций при гнойных воспалительных заболеваниях / Ф. В. Галимзянов // Аллергические заболевания населения промышленного мегаполиса :

сборник материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 10-летию Свердловской области отделения Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. – Екатеринбург, 2010. – вып. 2. – С. 107–110.

16. Гидрогели на основе комплексов поликарбонновых кислот с агар-агаром / В. Ю. Барановский [и др.] // Коллоидный журнал. – 2012. – Т. 74, № 6. – С. 675.
17. ГОСТ 29188.3–91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. Введ. 1993–01–01. – Москва : Издательство стандартов, 1992. – 4 с.
18. ГОСТ Р 8.777–2011 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Дисперсный состав аэрозолей и взвесей. Определение размеров частиц по дифракции лазерного излучения. Введ. 2013–01–01. – Москва : Стандартинформ, 2012. – 8 с.
19. Государственная Фармакопея РФ [Электронный ресурс] – 13 изд. – Режим доступа: <http://www.193.232.7.107/feml>.
20. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
21. Грашин, Р. А. Коррекция пролиферации кератиноцитов с использованием липосом и ее клинико-лабораторная оценка как направление в наружной терапии псориаза : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.10 / Грашин Роман Арикович. – Санкт–Петербург, 2010. – 220 с.
22. Гуляев, В. Ю. Комплексная реабилитация с включением ультрафонофореза лидазы и токоферола ацетата в среде Тизоля при врожденной челюстно-лицевой патологии / В. Ю. Гуляев, А. А. Федоров // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 128–132.

23. Демина, Н. Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н. Б. Демина, С. А. Скатков, А. И. Тенцова // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 47–50.
24. Домкин, К. И. Оптические методы определения размеров мелкодисперсных материалов / К. И. Домкин, В. А. Трусов, В. Г. Недорезов // Надежность и качество : труды международного симпозиума. – 2011. – Т. 2. – С. 154–158.
25. Дьячкова, Л. В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ / Л. В. Дьячкова, Т. В. Трухачева, А. И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2012. – № 3. – С. 23–28.
26. Егорова, С. Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С. Н. Егорова, Е. В. Неволина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 6. – С. 36–38.
27. Единая информационная система в сфере закупок [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.zakupki.gov.ru>.
28. Еловикова, Т. М. Тизоль как система локальной доставки лекарственных веществ в лечении пародонтита: опыт применения / Т. М. Еловикова, А. С. Емельянов // Проблемы стоматологии. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 12–15.
29. Емельянов, А. С. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации / А. С. Емельянов, Е. А. Филатова, И. В. Емельянова // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 7–19.
30. Емельянова, И. В. Антимикробная активность композиции Тизоль с металлическим йодом *in vitro* / И. В. Емельянова, С. А. Воробьев, М. А. Рубинов // Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль : сборник материалов межобластной научно-практической конференции, 15 марта 2001. – Екатеринбург, 2001. – С. 70–72.

31. Жигаев, Г. Ф. Влияние препарата «Тизоль» на колонизационную резистентность толстой кишки у колостомированных больных / Г. Ф. Жигаев, Е. В. Кривигина, Р. А. Багишев // Колопроктология. – 2015. – № S1. – С. 115–116.
32. Жигалова, Ю. В. Рентгеноструктурный анализ и его применение [Электронный ресурс] / Ю. В. Жигалова // Белгород, 2015. – Режим доступа: <http://www.scienceforum.ru/2015>.
33. Жолнин, А. В. О биогенности титана, биологическом действии соединений титана (IV) и возможностях их применения в медицине / А. В. Жолнин, Р. Л. Носова, Л. Н. Василенко // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сборник трудов. – Челябинск, 1995. – С. 146.
34. Задымова, Н. М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) / Н. М. Задымова // Коллоидный журнал. – 2013. – Т. 75, № 5. – С. 543–556.
35. Заливская, А. В. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита / А. В. Заливская, Е. Т. Жиликова // Научный результат. Серия : Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, № 1 (7). – С. 53–58.
36. Замятин, А. В. Совершенствование адьювантной внутрипузырной химиотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / Замятин Александр Викторович. – Екатеринбург, 2008. – 139 с.
37. Зеленцова, В. Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы : автореферат дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / Зеленцова Вера Леонидовна. – Екатеринбург, 2003. – 46 с.
38. Изучение антимикробной активности in vitro лекарственной композиции Тизоля с йодом (1%, 3%, 5%) / Л. А. Блатун [и др.] // Фундаментальные науки и практика : материалы V-й международной телеконференции. – Томск, 2011. – Т. 2, № 1. – С. 20.

39. Изучение нанокапсул кремнийорганической природы, используемых для трансдермальной доставки активных субстанций / И. А. Базиков [и др.] // Вестник РАЕН. – 2012. – № 1. – С. 84–83.
40. Инагамов, С. Я. Поликомплексные гели на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – новые пролонгаторы лекарственных препаратов / С. Я. Инагамов, М. Ю. Мухамеджанова, Г. И. Мухамедов // Химия растительного сырья. – 2011. – № 2. – С. 51–56.
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизоль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tisolium.ru/about-tisolium/instruktsiya/>.
42. Использование композиции Тизоль с диоксидином в лечении хронических циститов у детей / А. Е. Пигарева [и др.] // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 78–81.
43. Использование полимерных основ в мазях для лечения и профилактики патологии «диабетическая стопа» / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. Ф. Дзюба, Е. В. Морозова // Научные ведомости. Серия : Медицина. Фармация. – 2010. – № 22 (93). – Вып. 12/2. – С. 5–9.
44. Использование силативита в терапии тяжелой формы хронического афтозного стоматита / Н. Д. Чернышева, Т. Г. Хонина, Г. И. Ронь, О. Н. Чупахин // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 5 (59). – С. 69–71.
45. Исследование водных растворов лекарственного препарата Тизоль геля / Е. С. Филатов [и др.] // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегодной конференции, 19 мая 2011. – Екатеринбург, 2011. – С. 61–63.
46. 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. – Т. 38, № 12 (261). – С. 112–119.
47. Исследование реологических характеристик лекарственного препарата Тизоль геля для местного и наружного применения / Б. Б. Сысуев [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. – Волгоград, 2013. – С. 207–209.
48. 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.
49. К вопросу о проводниковых свойствах лекарственного препарата для местного и наружного применения Тизоль / А. В. Замятин [и др.] // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегодной конференции, 19 мая 2011. – Екатеринбург, 2011. – С. 36–38.
50. Казицына, Л. А. Применение УФ–, ИК– и ЯМР–спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – Москва : Высшая школа, 1971. – 264 с.
51. Каракулова, Ю. В. Потенцирование эффекта бальнеогрязелечения при неспецифических болях в нижней части спины / Ю. В. Каракулова, Е. В. Владимирский, Е. А. Муллаянова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 34–39.
52. Касенов, К. Ж. Трансдермальные терапевтические системы – чрескожная доставка лекарственных веществ (обзор) / К. Ж. Касенов // Клиническая медицина Казахстана. – 2012. – Т. 24, № 1 (24). – С. 110–115.
53. Каячев, А. П. Применение эфтипелоида в комплексном лечении атопического дерматита у детей / А. П. Каячев, Е. В. Владимирский, С. Н. Киппер // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – № 1. – С. 7.

54. Китаева, Т. А. Совершенствование лекарственных препаратов, применяемых в стоматологии при адаптации пациентов к съемным протезам / Т. А. Китаева, Н. М. Ахмедов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 43–47.
55. Клинико-экспериментальное исследование эффективности применения новой фармакологической композиции на основе силативита с триазирином в комплексном лечении пациентов с простым герпесом губ / Е. А. Ваневская [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 1. – С. 71–74.
56. Клиническое изучение эффективности препарата Тизоль для разработки схемы профилактики отдаленных последствий местных лучевых поражений при местном применении препарата Тизоль и его лекарственных композиций : отчет о НИР (заключ.) / Клиническая больница № 6 им. А. И. Бурназяна ; рук. Бушманов А. Ю., Надежина Н. М. ; исполн.: Галстян И. А., Шаляпина А. В., Кретов А. С., Мухамедзянов Р. Ш. – Москва, 2007. – 35 с.
57. Кобелева, Т. А. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе : монография / Т. А. Кобелева, А. И. Сичко, К. И. Илиев // – Тамбов : Издательство ООО «Консалтинговая компания Юком». – 2017. – 88 с.
58. Козин, В. А. Фармакотерапевтическая эффективность геля «Тизоль» при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Козин Владимир Александрович. – Улан-Удэ, 2007. – 17 с.
59. Коломийцева, М. Г. Микроэлементы в медицине / М. Г. Коломийцева, Р. Д. Габович. – Москва : Медицина, 1970. – 288 с.
60. Комарова, С. Ю. Хирургическая реабилитация мальчиков и подростков со стриктурами уретры / С. Ю. Комарова, С. Г. Сысоев, А. Л. Чиликов // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных

- статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 65–70.
61. Крелевец, А. А. Применение нано и микрокапсулирования в фармацевтике и пищевой промышленности. Часть 2. Характеристика инкапсулирования / А. А. Крелевец, Ю. А. Тырсин, Е. Е. Быковская // Вестник РАЕН. – 2013. – № 1. – С. 77–84.
62. Крупенникова, В. Е. Определение динамической вязкости на ротационном вискозиметре Brookfield RVDV–II + Pro : методическое указание / В. Е. Крупенникова, В. Д. Раднаева, Б. Б. Танганов. – Улан-Удэ : ВСГТУ, 2011. – 48 с.
63. Кузякова, Л. М. Инновационный проект создания нового поколения липосомальных косметических средств лечебно-профилактического действия / Л. М. Кузякова, М. А. Черницова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2–22. – С. 4940–4945.
64. Кузякова, Л. М. Состав косметических средств и инновационные технологии эффективной доставки в организм человека известных активных веществ / Л. М. Кузякова, М. А. Черницова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2 / часть 3. – С. 437–440.
65. Кулаев, Ю. А. Анализ процесса внутриаптечного изготовления лекарственных средств / Ю. А. Кулаев // Аспирантские чтения : материалы докладов Всероссийской конференции, 20 октября 2010. – Самара, 2010. – С. 250–252.
66. Кулешов, С. М. Использование гелей в медицине и ветеринарии / С. М. Кулешов, Т. Г. Кулешова // Аграрный вестник Приморья. – 2016. – № 2 (2). – С. 15–16.
67. Ларионов, Л. П. О химическом элементе титане и биогенности его соединений / Л. П. Ларионов, И. В. Емельянова // Новые технологии в медицине. Тизоль : сборник научных статей. – Екатеринбург, 2003. – С.

11–18.

68. Ларионова, К. Д. Патогенетическое обоснование местного применения лекарственных композиций с высокой транскутанной активностью в лечении ожоговых ран : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03, 14.01.15 / Ларионова Ксения Даниловна. – Нижний Новгород, 2014. – 158 с.
69. Леонова, М. В. Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств (часть 2) / М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 62–69.
70. Лосенкова, С. О. Реологические исследования пластырной массы с мексидолом / С. О. Лосенкова, М. А. Огай, А. В. Пантюхин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – Т. 4, № 13. – С. 187–189.
71. 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.
72. Методы оптической спектроскопии : методическое пособие к задачам спецпрактикума кафедры химии нефти и органического катализа / О. А. Федорова [и др.]. – Москва : МГУ, 2015. – 117 с.
73. Михайлова, Г. В. Экстемпоральное изготовление лекарств, как важное звено совершенствования фармацевтического обеспечения населения / Г. В. Михайлова, М. М. Астраханова, А. С. Гаврилов // Развитие систем фармацевтического обеспечения нужд Российского здравоохранения : материалы конференции в рамках XIX-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 23–27 апреля 2012. – Москва, 2012. – С. 157–160.
74. Михейкина, Н. И. Характеристика проницаемости эмали зубов под

- воздействием транскутанного проводника – препарата «Тизоль» / Н. И. Михейкина, Т. М. Еловикова // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : сборник трудов национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016», Минск, 5–6 мая 2016. – Минск : БГУ, 2016. – С. 628.
75. Насыбулина, Н. М. Создание лекарственных форм противовоспалительных и антимикотических средств на основе липосом для наружного применения / Н. М. Насыбулина // Здоровье – основа человеческого потенциала : проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 370.
76. Нелюбова, О. И. Применение нанотехнологий в дерматологии и косметологии / О. И. Нелюбова, А. В. Давыдова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 168.
77. Никитина, Н. В. Использование липосом для создания трансдермальной лекарственной формы с левомецетином и препаратом тамбуканской лечебной грязи / Н. В. Никитина, С. Н. Степанюк // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2013. – Вып. 68. – С. 189–190.
78. О механизме взаимодействия титансодержащего металлокомплекса Тизоль геля с лекарственными веществами / И. В. Емельянова [и др.] // Человек и лекарство : тезисы докладов XIX-го Российского национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 373.
79. Оригинальный лекарственный препарат Тизоль гель для аппликационного способа введения препаратов / И. В. Емельянова [и др.] // Актуальные достижения европейской науки : материалы II-й международной научно-практической конференции. – София, 2011. – С. 43–45.

80. 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.
81. Осипова, М. В. Применение Тизоля и его композиций для лечения и профилактики воспалительных заболеваний лор–органов в амбулаторной практике / М. В. Осипова, Г. М. Григорьев // Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль : сборник материалов межобластной научно-практической конференции, 15 марта 2001. – Екатеринбург, 2001. – С. 59–62.
82. Пантюхин, А. В. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии / А. В. Пантюхин. – Саратов : Саратовский государственный технический университет, 2010. – 124 с.
83. Пантюхин, А. В. Экспериментально-теоретические аспекты использования поверхностно-активных веществ при создании лекарственных форм в виде гетерогенных систем : дис. ... докт. фармац. наук : 14.04.01 / Пантюхин Андрей Валерьевич. – Саратов, 2014. – 298 с.
84. Пархач, М. Е. Современное состояние и перспективы развития экстемпоральных лекарственных средств / М. Е. Пархач, Н. Д. Яранцева // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь : сборник трудов 9-го съезда фармацевтических работников Республики Беларусь. – 2016. – С. 60–63.
85. Пат. 2042683 Российская Федерация, МПК C07F7/28, A61K9/10. Водно–глицериновый комплекс (2,3–диоксипропил)–ортотитанат гидрохлорид и фармацевтическая гелесодержащая композиция на его основе [Электронный ресурс] / Киппер С. Н. – патентообладатель Киппер

- Светлана Николаевна. – № 93031251/04 ; заявл. 23.06.93 ; опубл. 27.08.95. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2042683>.
86. Пат. 2214815 Российская Федерация, МПК А61К6/00. Способ введения препаратов в ткани зубов [Электронный ресурс] / Ронь Г. И. [и др.]. – заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «ОЛИМП». – № 2002108311/14 ; заявл. 01.04.02 ; опубл. 27.10.03. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2214815>.
87. Пат. 2236844 Российская Федерация, МПК А61К9/06, А61К9/127, А61К35/78, А61Р29/00. Противовоспалительное средство наружного применения и способ его получения [Электронный ресурс] / Кузякова Л. М. [и др.] – патентообладатель Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс». – № 2002110189/15 ; заявл. 17.04.2002 ; опубл. 27.09.2004. – Режим доступа: <http://bd.patent.su/2236000-2236999/pat/servlet/servlet962e.html>.
88. Пат. 2236845 Российская Федерация, МПК А61К9/06, А61К9/127, А61К35/78, А61К7/42, А61Р17/02. Противоожоговый гель и способ его получения [Электронный ресурс] / Кузякова Л. М. [и др.] – патентообладатель Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс». – № 2002110190/15 ; заявл. 17.04.2002 ; опубл. 27.09.2004. – Режим доступа: <http://bd.patent.su/2236000-2236999/pat/servlet/servlet6083.html>.
89. Пат. 2341302 Российская Федерация, МПК А61N2/04. Способ лечения реактивных синовитов и гемартрозов [Электронный ресурс] / Гюльназарова С. В., Нестеров С. И., Мамаев В. И. – патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2007131166/14 ; заявл. 15.08.07 ; опубл. 20.12.08. – Режим

доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2341302>.

90. Пат. 2348415 Российская Федерация, МПК А61К33/24, А61К38/47, А61К31/60, А61К9/06, А61N1/30, А61P29/00. Способ противоспаечной терапии после хирургического вмешательства на органах грудной и брюшной полостей [Электронный ресурс] / Цап Н. А. [и др.]. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов». – № 2006134062/14 ; заявл. 25.09.06 ; опубл. 10.03.09. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2348415>.
91. Пат. 2376974 Российская Федерация, МПК А61К8/02, А61К8/892, А61К8/98. Трансдермальный гель для лица «Стволин» [Электронный ресурс] / Базиков И. А. Омелянчук П. А. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «Клеточные технологии». – № 2007124939/15 ; заявл. 02.07.2007 ; опубл. 27.12.2009. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2376974>.
92. Пат. 2377975 Российская Федерация, МПК А61К9/16, А61К36/835, А61К36/484, А61К36/54, А61К36/68, А61К36/28, А61К36/38, А61К36/48, А61P17/02. Гель для лечения, профилактики образования келоидных и гипертрофических рубцов кожи и способ его получения [Электронный ресурс] / Левченко А. В. [и др.] – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение "ЛЕКОМЕД". – № 2008110804/15 ; заявл. 24.03.2008 ; опубл. 10.01.2010. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2377975>.
93. Пат. 2383328 Российская Федерация, МПК А61К8/04, А61К8/98, А61Q19/08. Трансдермальный гель для области вокруг глаз «Silky touch» [Электронный ресурс] / Базиков И. А. Омелянчук П. А. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «Клеточные технологии». – №

- 2007124940/15 ; заявл. 02.07.2007 ; опубл. 10.03.2010. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2383328>.
94. Пат. 2417097 Российская Федерация, МПК А61К38/46, А61К9/02, А61Р13/08. Фармацевтическая композиция, содержащая гиалуронидазу и липосомы для наружного применения [Электронный ресурс] / Багирова В. Л., Глазова Н. В., Иванов В. Н., Дулькис М. Д. – патентообладатели Багирова Валерия Леонидовна, Глазова Наталья Владимировна, Иванов Владимир Николаевич, Дулькис Мария Дмитриевна. – № 2008115908/15 ; заявл. 24.04.2008 ; опубл. 27.04.2011. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2417097>.
95. Пат. 2443423 Российская Федерация, МПК А61К33/00, А61К31/407, А61К31/704, А61Р35/00. Способ послеоперационной терапии немышечно–инвазивного рака мочевого пузыря [Электронный ресурс] / Берзин С. А., Замятин А. В., Шаманский В. Б. – патентообладатели Областное государственное учреждение здравоохранения Свердловский областной онкологический диспансер, ГОУ ВПО УГМА Росздрава. – № 2009106404/15 ; заявл. 24.02.09 ; опубл. 27.02.12. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2443423>.
96. Пат. 2450808 Российская Федерация, МПК А61К31/137, А61К31/57, А61К31/7036, А61К47/02, А61К47/08, А61К47/10, А61К47/18, А61К47/22, А61К47/34, А61К9/00, А61Р31/04, А61Р31/10. Стабилизированная фармацевтическая композиция антимикробного и антифунгального действия для лечения кожных заболеваний [Электронный ресурс] / Омелянчук П. А., Сергеев А. А. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью фирма «Вита». – № 2011119720/15 ; заявл. 16.05.2011 ; опубл. 20.05.2012. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2450808>.
97. Пат. 2450811 Российская Федерация, МПК А61К31/192, А61К47/02, А61К47/08, А61К47/10, А61К47/18, А61К47/22, А61К47/34, А61К9/00,

- A61P29/00. Стабилизированный фармацевтический гель с обезболивающим и противовоспалительным действием [Электронный ресурс] / Омелянчук П. А., Сергеев А. А. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью фирма «Вита». – № 2011116357/15 ; заявл. 25.04.2011 ; опубл. 20.05.2012. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2450811>.
98. Пат. 2473349 Российская Федерация, МПК А61К31/721, А61К31/136, А61К31/045, А61К31/4164, А61К31/685, А61Р17/02. Фармацевтическая композиция для лечения ожогов [Электронный ресурс] / Шкурупий В. А., Лузгина Н. Г., Троицкий А. В. – патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «Перспектива». – № 2012109527/15 ; заявл. 13.03.12 ; опубл. 27.01.13. – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2473349>.
99. Пестрикова, Н. В. Современные аспекты создания лекарственных форм как предпосылка разработки новых фармакотерапевтических технологий (обзор литературы) / Н. В. Пестрикова, Е. М. Карпова, Н. К. Мазина // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 2–4. – С. 26–30.
100. Петрова, О. Г. Применение лекарственного препарата «Тизоль» при инфицированных ранах у мелких домашних животных / О. Г. Петрова, Н. А. Кольберг, А. В. Молокова // Агропродовольственная политика России. – 2012. – № 2. – С. 84–85.
101. Пигарева, А. Е. Место морфологии и эмиссионного спектрального анализа биоптата слизистой мочевого пузыря у детей / А. Е. Пигарева, Н. А. Цап // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 5. – С. 63–69.
102. Позднякова, Т. А. Основные направления совершенствования технологии изготовления и контроля качества мазей / Т. А. Позднякова // Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения: сборник

- статей по материалам международной научно-практической конференции. – 2016. – № 3 (24), ч. 4. – С. 153–155.
103. Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.1997. О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-16071997-n-214/>.
104. Приказ МЗ РФ № 751/н от 26.10.2015. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71285104/>.
105. Прилепо, Н. М. Эффективность фармацевтической композиции силативит и веторон при гиперкератозе сосков молочной железы коров / Н. М. Прилепо // Молодежь и наука. – 2012. – № 1. – С. 88–90.
106. Применение водорастворимого лекарственного геля Тизоль и его лекарственных композиций в местном лечении хирургической инфекции : методические рекомендации для врачей / Н. Л. Кузнецова [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2007. – 26 с.
107. Применение гелевого препарата Тизоль и его лекарственных композиций в лечении термических поражений и их последствий : методические рекомендации для врачей / А. К. Штукатуров [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2007. – 17 с.
108. Применение гелевого препарата Тизоль и его лекарственных композиций в онкологии, радиологии и маммологической практике : методические рекомендации для врачей / С. А. Берзин [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2007. – 13 с.
109. Применение гелевого препарата Тизоль и его лекарственных композиций при лечении хирургических заболеваний детского возраста :

- методические рекомендации для врачей / Н. А. Цап [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2009. – 33 с.
110. Применение гидрофильного геля Тизоль и его специализированных композиций в местном лечении гинекологических заболеваний : методические рекомендации для врачей / А. П. Булах [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2001. – 9 с.
111. Применение наночастиц в биомедицине / П. Г. Телегеева, Д. С. Ефременко, Г. Д. Телегеев, С. С. Малюта // *Biotechnologia Acta*. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 21–32.
112. Проведение клинических исследований гидрофильного геля Тизоль и его композиций в лечении термических поражений и их последствий : отчет о НИР / ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий ; рук. Перетягин С. П. ; исполн. : Докукина Л. Н. – Нижний Новгород, 2007. – 28 с.
113. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи / Л. И. Мусабаева [и др.] // *Онкохирургия*. – 2013. – № 2. – С. 76–81.
114. Разработка и валидация методик количественного определения ципрофлоксацина и окситоцина в новой фармацевтической композиции для лечения гнойных ран / М. В. Иваненко [и др.] // XX-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : тезисы докладов конференции, 26–30 сентября. – Екатеринбург, 2016. – С. 498.
115. Регистрационное удостоверение № ФС–2007/218 от 02.03.2007. Профилактика местных лучевых реакций при лучевой терапии злокачественных новообразований у больных раком различных локализаций : медицинская технология. – Пятигорск : Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Росздрава, 2007. – 2 с.
116. Регистрационное удостоверение № ФС–2007/218 от 22.10.2007. Лечение больных остеоартрозом с применением радоновых ванн и местной медикаментозной терапии : медицинская технология. –

Екатеринбург : Общество лабораторных исследований медицинских препаратов, 2007. – 2 с.

117. Решение проблемы целенаправленной доставки лекарственных веществ в патологический очаг [Электронный ресурс] / А. С. Емельянов [и др.] // Передовые научные разработки – 2011 : материалы II-й международной научно-практической конференции. – Прага, 2011. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/22_PNR_2011/Chimia/4_91157.doc.htm.
118. Ронь, Г. И. Повышение эффективности местного лечения при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 338–340.
119. Ронь, Г. И. Применение гелевого препарата Тизоль и его лекарственных композиций в комплексной терапии заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта : методические рекомендации для врачей / Г. И. Ронь, Т. М. Еловицова. – Екатеринбург : УГМА, 2007. – 12 с.
120. Сабиржан, Р. Р. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры / Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – вып. 18/2, № 10. – С. 31–35.
121. Самойлов Д. С. Экспериментальное обоснование применения Тизоль-ультрафонофореза для коррекции восстановительных процессов : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Самойлов Денис Станиславович. – Екатеринбург, 2009. – 23 с.
122. Светлакова, Е. Н. Эффективность применения новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля после лазерной обработки пародонтальных карманов у

- пациентов с пародонтитом / Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, Т. Н. Стати // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 3. – С. 30–32.
123. Серебрение разработанных кремнийорганических наноконтейнеров (ниосом) для адресной доставки лекарственных средств / И. А. Базиков, М. А. Селимов, В. В. Лукинова, Н. И. Малинина // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 3–2 (24). – С. 36–38.
124. Смагина, Т. А. Тизоль – лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей / Т. А. Смагина, И. В. Емельянова, М. В. Чепис // Современная фармацевтика : потенциал роста в долгосрочной перспективе : сборник международной научной конференции, 26–27 ноября 2013. – Киров, 2013. – С. 71–74.
125. 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.
126. Современное состояние исследований и перспективы в области создания трансдермальных лекарственных форм на базе фитокомплексов / Ю. А. Морозов, М. С. Макиева, В. А. Морозов, Г. И. Молчанов // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики : сборник трудов конференции, 19–20 декабря. – Владикавказ, 2014. – С. 260–267.
127. Современные аспекты применения нанотехнологий при разработке лекарственных форм нового поколения / Б. Б. Сысуев [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 11. – С. 88–96.
128. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств / Ю. В. Шикова [и др.] // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 39–42.
129. Создание липосомного препарата для лечения витилиго / Т. С. Саатов, О. И. Умеров, Б. Т. Саатов, С. С. Арифов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2012. – № 1. – С. 45.
130. Соколова, Л. А. Тизоль и его применение для локальной терапии

- воспалительных заболеваний суставов / Л. А. Соколова // Новые технологии в медицине. Тизоль : сборник научных статей. – Екатеринбург, 2003. – С. 110–115.
131. Соколова, Л. А. Реактивный и ревматоидный артриты; триггерная роль инфекционных факторов и новые подходы к диагностике, оценке тяжести и лечению : автореферат дис. ... докт. мед. наук : 14.00.39 / Соколова Людмила Александровна. – Ярославль, 2002. – 55 с.
132. Солянова, Л. А. Комплексное лечение эндокринной офтальмопатии с применением Тизоля / Л. А. Солянова, С. А. Коротких // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 115–120.
133. Сравнительный анализ фармакологической активности липосомальной дерматологической мази / Н. В. Никитина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 291.
134. Сысуев, Б. Б. Технологические и фармакологические исследования минерала бишофит как источника магнийсодержащих лекарственных средств: автореферат дис. ... докт. фармацевт. наук : 14.04.01, 14.03.06 / Сысуев Борис Борисович. – Пятигорск, 2012. – 49 с.
135. Темкин, Э. С. Перспективы применения геля на основе минерала бишофита в комбинации с препаратом аквакомплекса титана глицеросольвата при лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Э. С. Темкин, Б. Б. Сысуев, Н. А. Крючкова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 43–45.
136. Тизоль-ультрафонофорез – новый способ лечения спондилогенных дорсопатий : пособие для врачей / Д. С. Самойлов, Я. Ю. Захаров, П. И. Щеколдин, И. В. Емельянова. – Екатеринбург : УГМА, 2009. – 15 с.
137. Тихонов, А. И. Современное состояние и перспективы экстемпорального приготовления лекарств в условиях аптек / А. И.

- Тихонов, Т. Г. Ярних // Фармацевтический журнал. – 2004. – № 5. – С. 40–46.
138. Третьякова, Е. А. Комплексное санаторно-курортное лечение больных поясничной дорсопатией / Е. А. Третьякова, Ю. В. Каракулова // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 45, № 2.1. – С. 253–260.
139. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства Тизоля / Л. П. Ларионов [и др.] // Новые технологии в медицине. Тизоль : сборник научных статей. – Екатеринбург, 2003. – С. 19–28.
140. ФСП 42–3157–06. Тизоль [Электронный ресурс] – 2006. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
141. Хатков, Э. М. Создание трансдермального ниосомального геля для лечения акне / Э. М. Хатков, И. А. Базиков, В. В. Чеботаев // Современная медицина : актуальные вопросы. – 2014. – № 32. – С. 84–90.
142. Хишова, О. М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О. М. Хишова, Т. В. Бычковская, А. А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009. – № 4 (46). – С. 97–105.
143. Черницова, М. А. Инновационный подход к разработке косметических средств лечебно-профилактического назначения / М. А. Черницова, Л. М. Кузякова // Наука. Инновации. Технологии. – 2015. – № 4. – С. 215–224.
144. Черницова, М. А. Разработка модели системы управления качеством производства липосомальных косметических трихологических средств / М. А. Черницова, Л. М. Кузякова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 4. – С. 152–156.
145. Чиркова, Л. В. К вопросу о применении Тизоля с лидазой в лечении синихий у девочек / Л. В. Чиркова // Новые технологии в медицине. Тизоль : сборник научных статей. – Екатеринбург, 2003. – С. 152.

146. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм. – Москва : КолосС, 2003. – 321 с.
147. Штольц, А. К. Рентгеновский фазовый анализ : учебное электронное текстовое издание [Электронный ресурс] / А. К. Штольц, А. И. Медведев, Л. В. Курбатов. – Екатеринбург : УГТУ–УПИ, 2005. – Режим доступа: <http://window.edu.ru/resource/728/28728/files/ustu335.pdf>.
148. Эффективность использования композиции на основе «Силативита» при гнойно-некротических поражениях копытцев высокопродуктивных коров / А. В. Елесин [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 12–2 (92). – С. 17–18.
149. Эффективность стоматологического лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта / Ю. А. Македонова, Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 61–64.
150. Ягодкин, Ю. Д. Применение электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа для определения размеров структурных элементов в нанокристаллических материалах (обзор) / Ю. Д. Ягодкин, С. В. Добаткин // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2007. – Т. 73, № 1. – С. 38–49.
151. Ярных, Т. Г. Анализ ассортимента мазевых основ / Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129). – Вып. 18/3. – С. 16–22.
152. Baboota, S. Nanocarrier-based hydrogel of betamethasone dipropionate and salicylic acid for treatment of psoriasis / S. Baboota, M. S. Alam, S. Sharma // International Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2011. – № 1. – P. 139–147.
153. Date, A. A. Novel drug delivery systems: potential in improving topical delivery of antiacne agents / A. A. Date, B. Naik, M. S. Nagarsenker // Skin

- Pharmacol Physiol. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 2–16.
154. Dayan, N. Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview / N. Dayan // Handbook for Personal Care and Cosmetic Products : Technology, Applications, and Formulations. – Norwich, 2005. – P. 101–118.
155. Dermal and transdermal Drug Delivery systems: Current and future prospects / M. B. Brown [et al.] // Drug Delivery. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 175–187.
156. Hench, L. L. The Sol–Gel Process / L. L. Hench, J. K. West // Chemical Reviews. – 1990. – Vol. 90, № 1. – P. 33–72.
157. Inaki, T. Ointments for antiinflammatory drugs / T. Inaki // In Gels Handbook, The Fundamentals. – 2001. Vol. 3, Section 7. – P. 211–220.
158. Mechanism of structural networks in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T. G. Khonina [et al.] // J. Colloid Interface Science. – 2012. – Vol. 365, № 1. – P. 81–89.
159. Mozafari, M. Nanoliposomes and Their Applications in Food Nanotechnology / M. Mozafari // Journal of Liposome Research. – 2008. – № 18. – P. 309–327.
160. Peppas, N. A. Hydrogels in medicine and Pharmacy / N. A. Peppas. – Boca Raton : CRC Press, 1987. – 182 p.
161. Пупань, Л. І. Вивчення структури матеріалів методом електронної мікроскопії : методичні вказівки до виконання лабораторної роботи для студентів машинобудівних спеціальностей денної та заочної форм навчання / Л. І. Пупань. – Харків : ХІІІ, 2011. – 35 с.
162. Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System / D. Bhowmik [et al.] // The pharma innovation. – 2012. – Vol. 1, № 9. – P. 12–31.
163. Shelke Usha, Y. Review on: an Ointmen / Y. Shelke Usha, A. Mahajan

Ashish // *Ijppr. Human.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 170–192.

164. Tanner, T. Delivering drugs by the transdermal route: Review and comment / T. Tanner, R. Marks // *Skin Res. Technol.* – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 249–260.
165. Titanium is a highly thrombogenic biomaterial: possible implications for osteogenesis / J. Hong [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 58–64.
166. Troy, D. B. Remington: The Science and Practice of Pharmacy / D. B. Troy, P. Beringer. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 2393 p.
167. Unguator Technology – Competence from the Start : quick guide [Electronic resource]. – 2009. – URL.: <https://www.unguator.com/product/unguator-br>.
168. Wong, L. K. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide / L. K. Wong, E. L. Reinertson // *Iowa State Veterinarian.* – 1984. – Vol. 46, № 2. – P. 89–95.
169. Yutaka, O. Review on: Low–Molecular–Weight Gelators as Base Materials for Ointments / O. Yutaka // *Gels.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

В/М – вода/масло

ВМС – высокомолекулярное соединение

ВР – вспомогательные работы

ГЛФ – готовая лекарственная форма

ГОСТ – государственный стандарт

ГФ – Государственная фармакопея

ДМСО – диметилсульфоксид

ИК – инфракрасный

КОЕ – колонеобразующие единицы

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛС – лекарственное средство

М/В – масло/вода

МЗ – Министерство здравоохранения

МЛФ – мягкая лекарственная форма

МС – механическая стабильность

НД – нормативная документация

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

ОФС – общая фармакопейная статья

ППК – паспорт письменного контроля

ПЭО – полиэтиленоксид

РПО – рецептурно-производственный отдел

РСФА – рентгеноструктурный фазовый анализ

РФ – Российская Федерация

РЭМ – растровая электронная микроскопия

СМС – синтетические моющие средства

ТП – технологический процесс

ТТС – трансдермальные терапевтические системы

УФ – ультрафиолетовый

ФС – фармакопейная статья

ПРИЛОЖЕНИЯ

Анализ продаж композиций с тизолью
по ЕМУП «ГЦА» С/П АПТЕКА № 329 за 2016 – 2017 годы.

Наименование ЛП	2016	2017	2016-2017
	Экстемпоральная рецептура	Экстемпоральная рецептура	Стационар
Тизоль + проспидин 1%	18		
Тизоль + диклофенак 1%	55	62	75
+ глюкозамин	20	1	
+ проспидин 30%	79	118	
+ масло чайного дерева	41	20	255
+ масло чайного дерева + ХГБ	31	24	
+ проспидин 10%	49		
+ эуфиллин 0,05%	62	57	
+ гепарин	43	41	
+ токоферол	72	82	257
+ проспидин 3%	134	120	
+ интерферон	72	26	
+ мочевины	58	73	
+ метронидазол + ХГБ	83	99	
+ проспидин 2%	105	151	
+ деринат	39		
+ диоксидин	89	42	
+ диклофенак 0,5	10		
+ лидокаин	24	20	107
+ лидокаин + диклофенак 0,05	161	281	810
+ прозерин 0,005	24	37	
+ нифедипин + лидокаин + актовегин	9	38	
+ гидрокортизон	50	42	396
+ гидрокортизон + диоксидин + борная кислота	21	13	97
+ мидокалм	1		10
+ эуфиллин 0,5	73		

Анализ продаж композиций с тизолью
по ЕМУП «ГЦА» С/П АПТЕКА № 329 за 2016 – 2017 годы.

+ ХГБ	84	55	400
+ диклофенак + токоферол + лидокаин	2	11	250
+ токоферол + ХГБ	25	37	
+ ацетилсалициловая кислота	64	89	
+ диклофенак 0,05	28	75	212
+ лидокаин + нифедипин	6	6	
+ проспидин 15%	1	48	
+ метронидазол	58	55	67
+ аекол	38	20	37
+ проспидин 0,5	22	85	
тизоль + лидаза	706	547	1011
+ тизоль + кеналог	8	15	
+ нитроглицерин + лидокаин	6	6	
+ нифедипин + актовегин + лидокаин	7	25	
+ аспирин	1	7	
+ эуфиллин 1%	130	95	1
+ метилурацил	20	29	11
+ йод	53	31	
+ нистатин	3	3	
+ актовегин	172	134	207
+ карипазим	279	141	
+ хондроитин	2		
+ нифедипин		5	
+ нифедипин + метронидазол + лидокаин		43	
+ токоферол + лидокаин		3	
+ токоферол + лидаза 64		10	
+ гентамицин		10	
+ глюкозамин + хондраитин		3	

Анализ продаж композиций с тизолью
по ЕМУП «ГЦА» С/П АПТЕКА № 329 за 2016 – 2017 годы.

+ проспедин 20%		1	
+линкомицин			3
+ диклофенак + витамин Е			1
+анестезин			200



ЕМУП-ГЦА
ЗАВ. С/П
НОВОСЕЛОВА Т.С.

ЕМУП ЗДОРОВЬЕ
АПТЕКА № 231
ГАГАРИНА 22

СПРАВКА
об изготовлении экстенпоральных лекарственных
форм на основе тизоля в аптеке № 231 ЕМУП «Здоровье»
за 2017 г

Пропись	Количество
Актовегин 0,025 Тизоль до 10,0	480
Диклофенак 0,05 Тизоль до 10,0	960
Диклофенак 0,05 Лидокаин г/х 0,1 Тизоль до 10,0	90
Лидаза 64 УЕ Тизоль до 10,0	500
Лидаза 128 УЕ Тизоль до 10,0	1200
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой 1000 МЕ Тизоль до 10,0	25
Эуфилин 0,1 Тизоль до 10,0	1260
Диоксидин 0,01 Тизоль до 10,0	80
Масло чайного дерева 0,2 Тизоль до 10,0	20
Йод 0,3 Тизоль до 10,0	20
Ацетилсалициловая к-та 0,3 Тизоль до 10,0	15
Токоферола ацетат 0,6 Тизоль до 10,0	10
Аскокол 0,5 Тизоль до 10,0	10
Гидрокортизон 0,0025 Тизоль до 10,0	60
Гепарин 1000 ед Тизоль до 10,0	20
Хлоргексидин 0,005 Тизоль до 10,0	10
Диоксидин 0,01 40% водный р-р тизоля до 10,0	100
Прозерин 0,05% 1 мл Тизоль до 10,0.	30
Мидокалм 0,3 Тизоль до 10,0	20
Лидокаин 0,2 Тизоль до 10,0	12
Нифедипин 0,2	60

Тизоль до 10,0	
Нифедипин 0,2 Метронидазол 0,05 Лидокаин 0,2 Тизоль до 10,0	80
Метронидазол 0,25 Тизоль до 10,0	20
Нифедипин 0,2 Актовегин 0,025 Лидокаин 0,2 Тизоль до 10,0	100
Кеналог 0,04 Тизоль до 10,0	30

Заместитель заведующей аптекой № 231:  Гнетова Е.М.



Результаты определения реологических характеристик образцов

Таблица 1 – Результаты определения реологических характеристик основы Тизоль® (температура 20 °С)

№ п/п	Разрушение структуры			Восстановление 10 минут			Восстановление 60 минут		
	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с
1.	12	333	27,83	60	408	6,80	60	652	10,60
2.	15	373	24,80	50	360	7,16	50	580	11,28
3.	17	387	22,77	45	333	7,42	45	550	11,30
4.	20	409	20,50	40	307	7,67	40	520	12,12
5.	22	425	19,23	35	282	8,06	35	500	13,76
6.	25	443	17,68	30	255	8,50	30	480	15,64
7.	30	471	15,60	25	226	9,04	25	448	17,70
8.	35	482	13,73	22	208	9,46	22	430	19,27
9.	40	500	12,10	20	197	9,85	20	412	20,80
10.	45	511	11,33	17	178	10,55	17	391	22,78
11.	50	524	10,44	15	165	11,00	15	375	25,0
12.	60	561	9,37	12	144	12,00	12	333	27,83

Таблица 2 – Результаты определения реологических характеристик Тизоля® с лидазой (температура 20 °С)

№ п/п	Разрушение структуры			Восстановление 10 минут			Восстановление 60 минут		
	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с
1.	12	486	40,50	60	491	8,10	60	850	14,17
2.	15	486	39,50	50	436	8,72	50	752	14,80
3.	17	495	29,30	45	408	9,04	45	691	15,33
4.	20	505	25,20	40	381	9,53	40	643	16,03
5.	22	515	23,40	35	351	10,06	35	585	16,71
6.	25	525	20,96	30	322	10,67	30	556	18,66
7.	30	546	18,13	25	289	11,54	25	529	21,42
8.	35	570	16,29	22	271	12,27	22	519	23,85
9.	40	591	14,90	20	257	12,80	20	508	25,60
10.	45	608	13,44	17	235	13,88	17	498	29,41
11.	50	621	12,80	15	221	14,77	15	488	39,63
12.	60	661	11,20	12	197	16,42	12	486	40,50

Таблица 3 – Результаты определения реологических характеристик Тизоля® с диклофенаком и лидокаином (температура 20 °С)

№ п/п	Разрушение структуры			Восстановление 10 минут			Восстановление 60 минут		
	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с	D, с ⁻¹	Напряжение сдвига, Н/м ²	Вязкость, Па·с
1.	12	106,0	8,87	60	257,6	4,29	60	312,0	5,20
2.	15	124,4	8,32	50	224,4	4,49	50	272,8	5,46
3.	17	136,0	8,02	45	206,4	4,59	45	251,6	5,60
4.	20	152,4	7,62	40	189,2	4,73	40	239,4	5,91
5.	22	162,0	7,36	35	171,2	4,89	35	222,1	6,27
6.	25	176,0	7,04	30	152,8	5,11	30	199,3	6,60
7.	30	198,4	6,61	25	133,2	5,33	25	177,2	7,06
8.	35	218,4	6,25	22	122,0	5,55	22	164,3	7,39
9.	40	236,4	5,90	20	114,0	5,68	20	153,6	7,64
10.	45	254,8	5,66	17	100,8	5,98	17	137,5	8,12
11.	50	271,2	5,42	15	92,4	6,16	15	125,5	8,38
12.	60	304,4	5,07	12	78,4	6,53	12	106,0	8,87

Микробиологические исследования Тизоля®



Муниципальное учреждение

"Станция переливания крови г. Екатеринбурга "САНГВИС"

МУ СПК г. Екатеринбурга "САНГВИС", Россия, 620086, г. Екатеринбург, ул. П. Тольятти, 8
 Тел. 23-95-98, факс 23-65-10, ИНН 6658144570, Банк ОАО «Екатеринбургский муниципальный банк»
 Р/с 40703810800012000410, БИК 046577904, Кор. счет 3010181050000000904,
 Код ОКОНХ 91515, 19310, 71212, 72200, 84500, 95300, Код ОКПО 12323872

Аттестат аккредитации
 МЗ РФ № 42-3-109-01
 Действителен до 11.05.2003г.

ПРОТОКОЛ от 07.05.02г.
определения антимикробного действия препарата
«Тизоль» гель

- I. *Наименование предприятия организации (заявитель):* ООО «ОЛИМП»
 (Общество лабораторных исследований медицинских препаратов); 620075,
 г. Екатеринбург, ул. Бажова, д. 79, к. 315
- II. *Время и дата отбора проб:* 14.00; 27.04.2002г.
- III. *Доставка проб:* автотранспорт
- IV. *Образец:* «Тизоль» гель, 30г, сер. 90202, годен до III.04г.; упаковка—
 оригинальная изготовителя
- V. *Дата начала лабораторных испытаний:* 27.04.2002г.
 Испытание проводилось в разведениях препарата 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200,
 1:500, 1:1000
- VI. *Результаты лабораторных испытаний представлены в таблице:*

Использованные тест-микроорганизмы	Разведения препарата						
	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000
Bacillus cereus ATCC 10702	+	+	+	+	+	+	+
Escherichia coli ATCC 259224	-	-	+/-	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa ГИСК 4533	+	+	+	+	+	+	+
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	-	+	+	+	+	+	+
Candida albicans ATCC 885-6535	+	+	+	+	+	+	+
Контроль	+	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» наличие такого же роста тест-микроорганизмов, как в контроле
 «-» отсутствие роста, «+/-» замедленный рост

Заключение. Разведение препарата «Тизоль» гель 1:100 при его исследованиях по разделу «Микробиологическая чистота» не обладает антимикробным действием и является достаточным для испытаний.

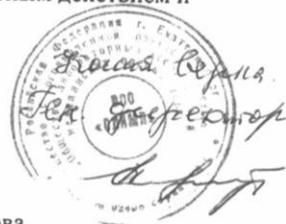
Ф.,И.,О., должность лица ответственного
 за оформление протокола
 и.о. зав. бактериологической
 лабораторией

Зав. ОТК



П.Г. Раков

А.Н. Майорова





Муниципальное учреждение «Станция переливания крови города Екатеринбурга «САНГВИС»
 Россия, 620086, Екатеринбург, ул.П.Тольятти, 8 Телефон:(3432)239598, 234206 Телефакс:(3432)236510
 р/сч № 40206810500010000329 ОАО «Екатеринбургский муниципальный банк»
 Кор.счет № 3010181050000000904
 БИК 046577904 ИНН 6658144570 Код по ОКОНХ 91515 Код по ОКПО 12323872

Аттестат аккредитации
 МЗ РФ № 42-3-109-01
 Действителен с 03.04.2003г. по 03.04.2008г.
 Лицензия ГСЭН МЗ РФ
 № 1.69.89
 Действительна с 14.11.2003г. по 14.11.2008г.

ПРОТОКОЛ ЛАБОРАТОРНЫХ ИСПЫТАНИЙ
 (к договору 11-04 от 01.01.2004г.)
 от 15. 11. 2004г.

- I. *Наименование предприятия организации (заявитель):* ООО «Олимп», г. Екатеринбург, ул. Бажова, д.79, офис 315.
- II. *Изготовитель – он же.*
- III. *Наименование образцов (проб):* тизоль-гель, серии 40802, 51102 (2 флакона по 10 г).
- IV. *Время и дата отбора проб:* 12.00; 29.10.2004г.
- V. *Доставка проб:* автотранспорт.
- VI. *Вид исследований:* посевы на стерильность.
- VII. *Дата начала лабораторных испытаний:* 29.10.2004г.
- VIII. *Дата окончания исследований:* 12.11.2004г.
- IX. *Результаты лабораторных исследований:*
 - исследованные образцы препаратов стерильны.

Заключение: исследованные образцы тизоля-геля (серии 40802, 51102) соответствует требованиям Государственной Фармакопеи, изд. XI, выпуск 2, раздел «Стерильность лекарственных препаратов».

Ф.,И.,О., должность лица, ответственного
 за оформление протокола:
 Зав. бактериологической
 лабораторией

Нач. ОКК



Зубринская И.Э.

Майорова А.Н.



Таблица 1 – Результаты определения показателей стабильности рецептурных прописей на основе Тизоля®

Образец исследования	Срок хранения, мес.	Описание	pH	Коллоидная стабильность (ГОСТ 29188.3-91)
Диклофенака натрия 0,05 Тизоля® до 10,0 г	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	5,95	Соответствует
	3	Соответствует	5,91	Соответствует
	6	Соответствует	5,87	Соответствует
	9	Соответствует	5,85	Соответствует
Диклофенака натрия 0,05 Лидокаина гидрохлорида 0,1 Тизоля® до 10,0 г	0	Однородный белый гель с запахом Тизоля®	5,39	Соответствует
	3	Соответствует	5,34	Соответствует
	6	Соответствует	5,30	Соответствует
	9	Соответствует	5,28	Соответствует
Ацетилсалициловой кислоты 0,3 80% водного раствора Тизоля® до 10,0 г	0	Однородный гель оранжево-желтого цвета с запахом Тизоля®	3,35	Соответствует
	3	Соответствует	3,34	Соответствует
	6	Соответствует	3,32	Соответствует
	9	Соответствует	3,30	Соответствует

Таблица 2 – Результаты химического контроля качества Тизоля® с диклофенаком натрия (0,5%)

Срок хранения, мес.	Подлинность	Количественное определение диклофенака натрия (спектрофотометрический метод) <i>Допустимые пределы: ± 20%</i>			
		Качественная реакция на диклофенак	Масса навески, г	Масса, г	Отклонение, %
0	Положительная		1,0013	0,053	+ 6,0
			1,0020	0,051	+ 2,0
			1,0006	0,049	- 2,0
3	Положительная		1,0016	0,052	- 4,0
			1,0014	0,050	0
			1,0009	0,048	- 4,0
6	Положительная		1,0024	0,048	- 4,0
			1,0017	0,050	0
			1,0019	0,048	- 4,0
9	Положительная		1,0011	0,049	- 2,0
			1,0026	0,047	- 2,0
			1,0015	0,047	- 6,0

Таблица 3 – Результаты химического контроля качества Тизоля® с диклофенаком (0,5%) и лидокаином (1%)

Срок хранения, мес.	Подлинность (Качественные реакции)		Количественное определение (спектрофотометрический метод) <i>Допустимые пределы: диклофенака ± 20%; лидокаина ± 15%</i>				
			Масса навески, г	Диклофенак натрия		Лидокаина гидрохлорид	
	Реакция на диклофенак	Реакция на лидокаин		Масса, г	Отклонение, %	Масса, г	Отклонение, %
0	Положительная	Положительная	1,0005	0,052	+ 4,0	0,104	+ 4,0
			0,9998	0,054	+ 8,0	0,099	- 1,0
			1,0010	0,050	0	0,101	+ 1,0
			1,0006	0,052	+ 4,0	0,103	+ 3,0
			1,0001	0,051	+ 2,0	0,100	0
3	Положительная	Положительная	1,0008	0,051	+ 2,0	0,102	+ 2,0
			1,0006	0,049	- 2,0	0,098	- 2,0
			1,0001	0,049	- 2,0	0,99	- 1,0
			1,0010	0,052	+ 4,0	0,103	+ 3,0
			1,0008	0,050	0	0,103	+ 3,0
6	Положительная	Положительная	1,0011	0,051	+ 2,0	0,102	+ 2,0
			0,9998	0,048	- 4,0	0,097	- 3,0
			1,0015	0,050	0	0,101	+ 1,0
			1,0003	0,049	- 2,0	0,099	- 1,0
			1,0007	0,049	-2,0	0,101	+ 1,0
9	Положительная	Положительная	1,0002	0,047	- 6,0	0,096	- 4,0
			1,0010	0,049	- 2,0	0,099	- 1,0
			1,0006	0,048	- 4,0	0,101	+ 1,0
			1,0005	0,051	+ 2,0	0,99	- 1,0
			0,9999	0,048	- 4,0	0,97	- 3,0

Таблица 4 – Результаты химического контроля качества 80% водного раствора Тизоля[®] с ацетилсалициловой кислотой (3%)

Срок хранения, мес.	Подлинность (Качественные реакции)	Количественное определение (спектрофотометрический метод) <i>Допустимый предел: ± 12%</i>		
		Реакция на ацетилсалициловую кислоту	Масса навески, г	Масса, г
0	Положительная	0,1011	0,303	+ 1,0
		0,1007	0,313	+ 4,3
		0,0998	0,302	+ 0,67
3	Положительная	0,0999	0,301	+ 0,33
		0,1004	0,306	+ 2,0
		0,1015	0,309	+ 3,0
6	Положительная	0,1005	0,275	- 8,33
		0,1012	0,301	+ 0,33
		0,0997	0,274	- 8,67
9	Положительная	0,1017	0,271	- 9,67
		0,1005	0,285	- 5,0
		0,1025	0,279	- 7,0

**Мануальные прописи
на основе лекарственного геля
ТИЗОЛЬ**

Справочник



**Екатеринбург
2016**

Доступ к электронной базе данных по выписке рецептурных прописей на основе Тизоля®: <http://tisolium.ru/medicine/>

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК	
Министерство здравоохранения Российской Федерации	Код формы по ОКУД 3108805 Медицинская документация Форма № 107/у Утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н
Наименование (штамп) медицинской организации	
РЕЦЕПТ	
(Взрослый, детский - нужное подчеркнуть)	
«__» _____ 20__ г.	
(Дата выписки рецепта)	
Ф.И.О. пациента:	<input type="text"/>
(Полностью)	
Возраст:	<input type="text"/>
Ф.И.О. лечащего врача:	<input type="text"/>
(Полностью)	
Регион проживания:	<input type="text"/>
Руб. Коп. Rp:	
Подпись и личная печать лечащего врача: М.П	
Рецепт действителен в течение 2 месяцев, до года (_____) (ненужное зачеркнуть)	
(указать количество месяцев)	
<input type="button" value="Печать"/>	



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001
23-03-18 № 376
на № _____ от _____

Утверждаю:
Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
Член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

Ю.В. Мандра О.П. Ковтун
« _____ » _____ 20 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии результатов диссертационного исследования Махотиной М.В. на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль®.

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Мандра Ю.В. – проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

Члены комиссии:

Мельникова О.А. – профессор кафедры УЭФ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент;

Ларионов Л.П. – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор.

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль® внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

Председатель комиссии:

Ю.В. Мандра д-р мед. наук, проф. Мандра Ю.В.

Члены комиссии:

О.А. Мельникова д-р фарм. наук, доцент Мельникова О.А.

Л.П. Ларионов д-р мед. наук, профессор Ларионов Л.П.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001
23.03.18 № 575
на № _____ от _____

Утверждаю:
Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
Член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

О.П. Ковтун
« _____ » _____ 20 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры фармации результатов диссертационного исследования Махотиной М.В. на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль®.

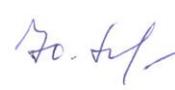
Комиссия в составе:

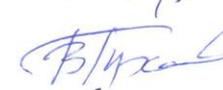
Председатель комиссии: Мандра Ю.В. – проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

Члены комиссии:

Тхай В.Д. – зав. кафедрой химии фармфакультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор химических наук, профессор;

Зырянов В.А. - доцент кафедры фармации, кандидат химических наук, доцент; составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль® внедрены в учебный процесс кафедры фармации.

Председатель комиссии:  д-р мед. наук, проф. Мандра Ю.В.

Члены комиссии:  д-р хим. наук, проф. Тхай В.Д.

 канд. хим. наук, доцент Зырянов В.А.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
**«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)
Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgma@tyumsma.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

17 НОЯ 2017

№

1807/25.7.14

На № _____ от _____ г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по учебно-методической работе,
доктор медицинских наук, доцент

Татьяна Николаевна Василькова



2017 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтических дисциплин результатов диссертационного исследования Махотиной М.В. на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль®.

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Кныш О.И. - заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин, доктор фармацевтических наук, профессор

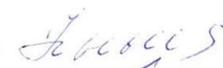
Члены комиссии:

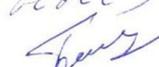
Бекетов Б.Н. – профессор кафедры фармацевтических дисциплин, доктор фармацевтических наук;

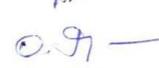
Русакова О.А. – профессор кафедры фармацевтических дисциплин, доктор биологических наук;

Смагина Т.А. – доцент кафедры фармацевтических дисциплин, кандидат фармацевтических наук

составили настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль® внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтических дисциплин.

Председатель комиссии:  д-р фарм. наук, проф. Кныш О. И.

Члены комиссии:  д-р фарм. наук, проф. Бекетов Б. Н.

 д-р биол. наук, проф. Русакова О. А.

 канд. фарм. наук, доц. Смагина Т. А.

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий аптекой
ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329»
Новоселова Т.С.
« 24 » 04 2017 г.



АПТЕЧНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на изготовление лекарственной прописи Тизоля с лидазой 64 УЕ

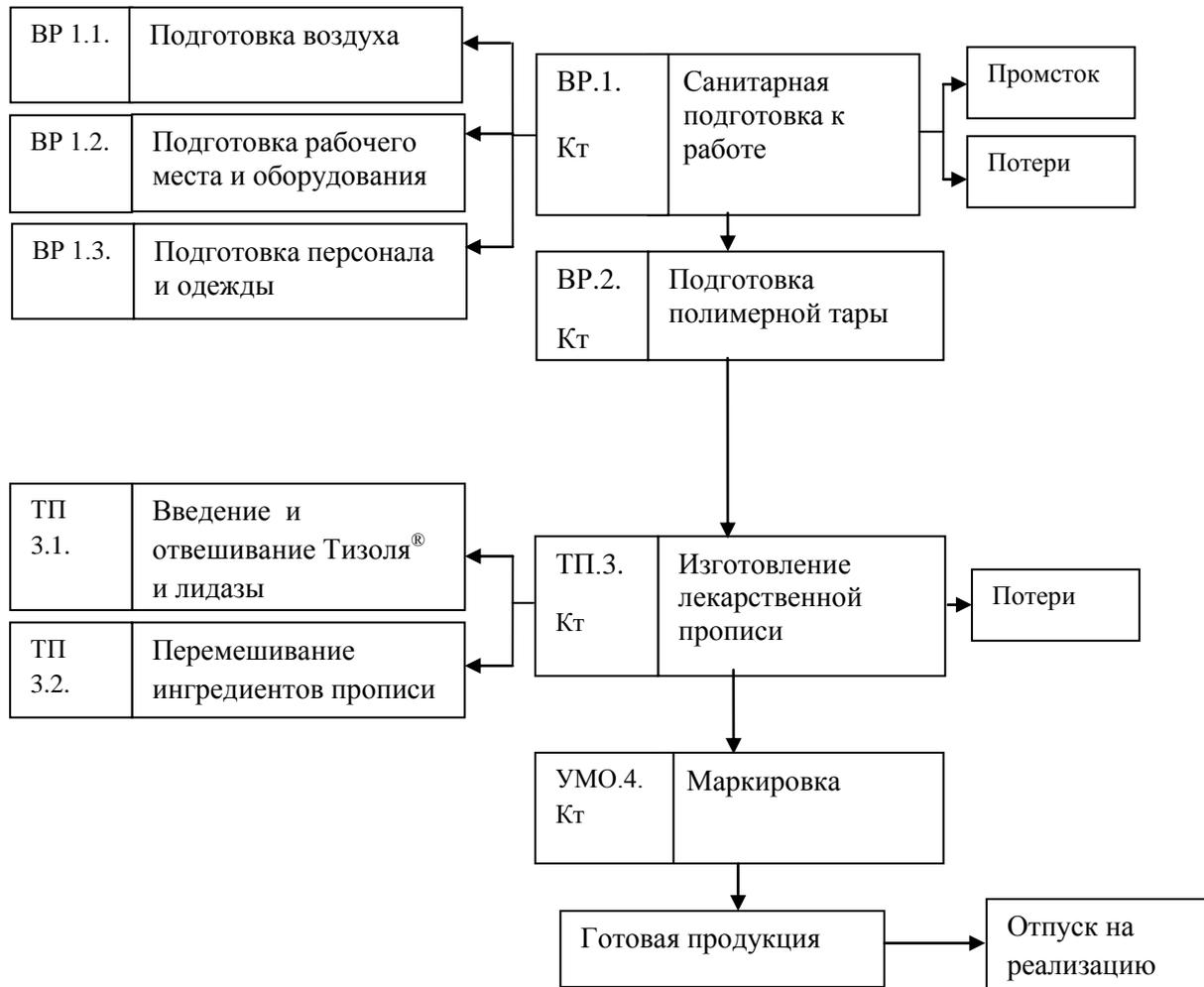
СОГЛАСОВАНО

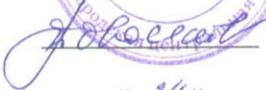
Заведующий кафедрой фармации
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
д-р фармацевт. наук, профессор
Петров А.Ю.



Екатеринбург 2017

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОПИСИ ТИЗОЛЯ® С ЛИДАЗОЙ 64 УЕ



УТВЕРЖДАЮ
Для Заведующий аптекой
документов
ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329»

Новоселова Т.С.
« 24 » 04 2017 г.

АПТЕЧНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на изготовление лекарственной прописи Тизоля с токоферола ацетатом

СОГЛАСОВАНО

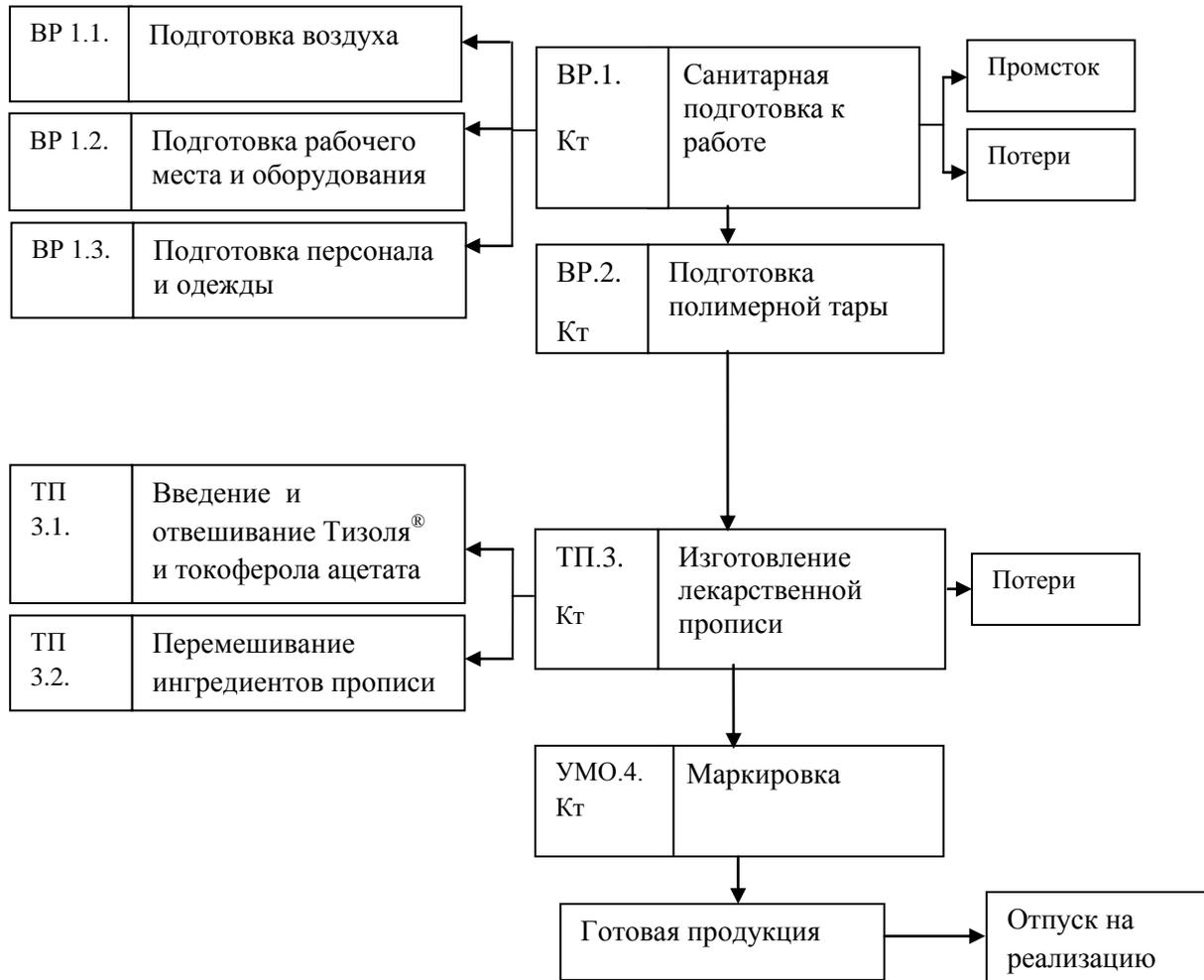
Заведующий кафедрой фармации
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

д-р фармацевт. наук, профессор

 Петров А.Ю.

Екатеринбург 2017

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОПИСИ ТИЗОЛЯ® С ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТОМ**



УТВЕРЖДАЮ



Заведующий аптекой

ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329»

Новоселова Т.С.

«24» 04 2017 г.

АПТЕЧНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на изготовление лекарственной прописи 80% водного раствора Тизоля с ацетилсалициловой кислотой

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой фармации

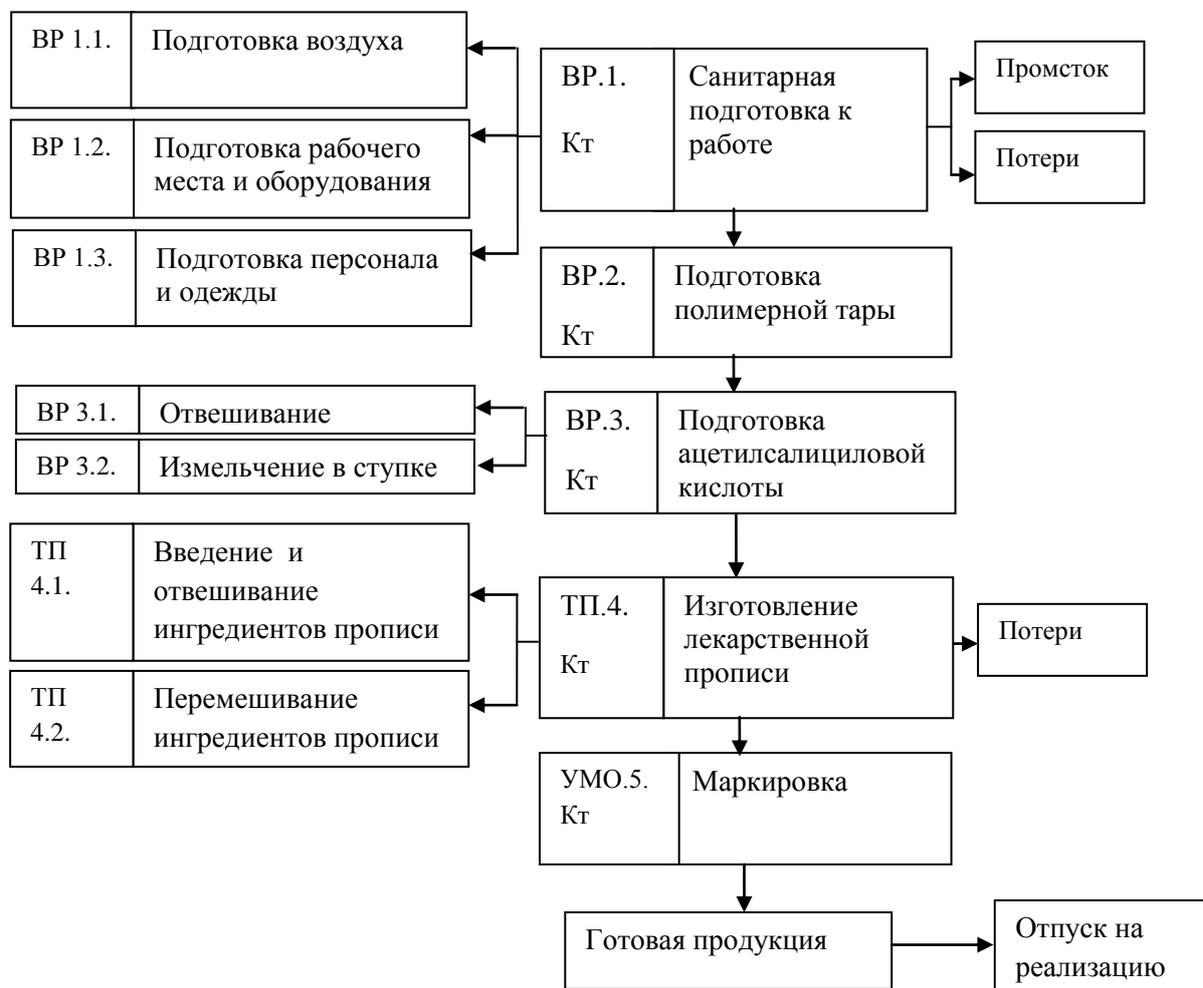
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

д-р фармацевт. наук, профессор

Петров А.Ю.

Екатеринбург 2017

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОПИСИ 80% ВОДНОГО РАСТВОРА ТИЗОЛЯ® С
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ**



УТВЕРЖДАЮ

Заведующий аптекой
ЕМУП «ГЦА», «Аптека №329»
Новоселова Т.С.
«24» мая 2017 г.

**АПТЕЧНЫЙ РЕГЛАМЕНТ**

на изготовление лекарственной прописи Тизоля с диклофенаком и
лидокаином

СОГЛАСОВАНО

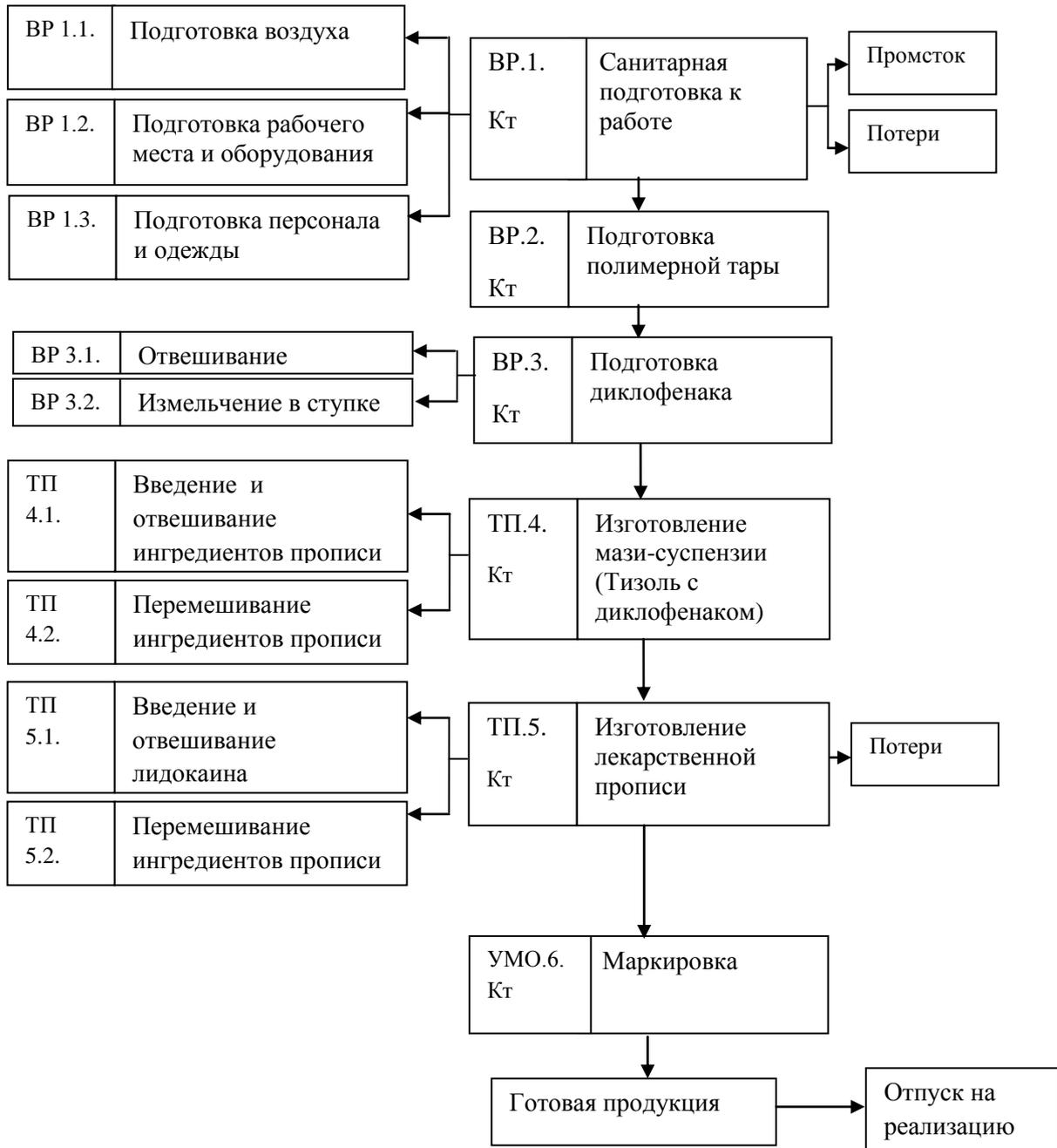
Заведующий кафедрой фармации
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

д-р фармацевт. наук, профессор

 Петров А.Ю.

Екатеринбург 2017

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОПИСИ ТИЗОЛЯ® С ДИКЛОФЕНАКОМ И
ЛИДОКАИНОМ**



Утверждаю:
Зав.с/п ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329»



Т.С. Новоселова

« 27 » 04 2017 г.

АКТ

внедрения в практику ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль®.

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Стриганова Е.В. - старший провизор;

Члены комиссии: Щербакова С.В. - провизор-аналитик;

Колос Н.М. – провизор

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль®, внедрена в практику ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329» с целью оптимизации технологии получения экстенпоральных препаратов на основе Тизоля®.

Председатель комиссии:

Стриганова Е.В.

Члены комиссии:

Щербакова С.В.

Колос Н.М.

Подписи Е.В. Стригановой, С.В. Щербаковой, Н.М. Колос заверяю.



ЕМУП-ГЦА
ЗАВ. С/П
НОВОСЕЛОВА Т.С.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Екатеринбургское муниципальное
унитарное предприятие
«ЗДОРОВЬЕ»
№ 231
« » 20 г.
620078, г. Екатеринбург,
ул. Коминтерна, 18
тел. (343) 374-41-97

Утверждаю:
Зав. аптекой №231
ЕМУП «Здоровье»
И.А. Оборина



АКТ

внедрения в практику аптеки № 231 ЕМУП «Здоровье» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль®.

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Гнетова Е.М. – зам. зав. аптекой;

Члены комиссии:

Силачева Г.А. – зам. зав. рецептурно-производственного отдела аптеки;

Акимова Н.В. – фармацевт

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль® внедрена в практику аптеки №231 ЕМУП «Здоровье» с целью оптимизации технологии получения экстенпоральных препаратов на основе Тизоля®.

Председатель комиссии:

Гнетова Е.М.

Члены комиссии:

Силачева Г.А.

Акимова Н.В.

Подписи Е.М.Гнетовой, Г.А.Силачевой, Н.В.Акимовой заверяю:

Зав. аптекой № 231: И.А. Оборина



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Екатеринбургское муниципальное
унитарное предприятие
«ЗДОРОВЬЕ»
№ 421
« » 20 г
620078, г. Екатеринбург,
ул. Коминтерна, 18
тел. (343) 374-41-97



Утверждаю:
Зав. аптекой №421
ЕМУП «Здоровье»
М.И. Бабкина

« » 2017 г.

АКТ

внедрения в практику аптеки № 421 ЕМУП «Здоровье» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль®.

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Бабкина М.И. – зав. аптекой;

Члены комиссии:

Санникова З.И. – зам. зав. аптекой;

Савина Н.В. – провизор-аналитик

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно предлагаемая технология изготовления рецептурных прописей на основе лекарственного геля Тизоль® внедрена в практику аптеки №421 ЕМУП «Здоровье» с целью оптимизации технологии получения экстенпоральных препаратов на основе Тизоля®.

Председатель комиссии:

Бабкина М.И.

Члены комиссии:

Санникова З.И.

Савина Н.В.

Подписи заверяю:





Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Свердловской области
«Свердловский областной онкологический
диспансер»

(ГБУЗ СО «СООД»)
ул. Соболева, 29, г. Екатеринбург, 620036
Тел. (343) 356-15-05
E-mail: cood@uralonco.ru

№ _____
на № _____ от _____

Утверждаю:
Заместитель главного врача
по лечебной работе ГБУЗ СО «СООД»,
врач высшей категории,
кандидат медицинских наук
Д.Е. Емельянов

« 28 » _____ 2017 г.



АКТ

внедрения в практику радиологического отделения №1 ГБУЗ СО «СООД» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля»

Комиссия в составе:

Председатель: Бенцион Д.Л. - заведующий радиологическим отделением №1, врач высшей категории, кандидат медицинских наук;

Члены комиссии: Махнев В.В. - врач-радиотерапевт высшей категории, кандидат медицинских наук;

Дугинова О.Ф. - врач-радиотерапевт высшей категории

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно рецептурные прописи составов:

- гидрокортизона 0,0025 г, Тизоля до 10,0 г;
- гидрокортизона 0,0025 г, диоксидаина 0,01 г, Тизоля до 10,0 г;
- гидрокортизона 0,0025 г, лидокаина гидрохлорида 0,2 г, Тизоля до 10,0 г;
- проспидина 1,0 г, Тизоля до 10,0 г,

изготовленные по предлагаемой технологии, внедрены в практику радиологического отделения №1 ГБУЗ СО «СООД» с целью повышения эффективности лучевой терапии, достижения более быстрой регрессии опухоли, защиты здоровых органов и тканей от повреждающего действия радиации, уменьшения количества и степени тяжести лучевых реакций.

Председатель комиссии:

Бенцион Д.Л.

Члены комиссии:

Махнев В.В.

Дугинова О.Ф.

Подписи заверяю:



Управление здравоохранения
Администрации города Екатеринбурга

**МУНИЦИПАЛЬНОЕ АВТОНОМНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
“ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 9”
(МАУ ДГКБ № 9)**

Решетская ул., 51, Екатеринбург 620134
тел.(343) 323-05-98, факс (343) 323-05-89
E-mail: dmb9@mail.ru
ОГРН 1026602971592
ИНН 6659007680 КПП 667801001

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МАУ «ДГКБ № 9»

А.А.Карлов
А.А.Карлов


№ 1431 от «30» 03 2018г.

На № _____ от « _____ » _____ 2018г.

Акт

Внедрения в практику ожогового отделения МАУ «ДГКБ№9» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему : «Совершенствования технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль®геля».

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Салистый П.В.- заведующий ожоговым отделением, врач травматолог-ортопед высшей категории;

Члены комиссии: Сайдгалин Г.З. - врач травматолог- ортопед высшей категории;
Бикташев В.С.- детский хирург.

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствования технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль®геля», а именно рецептурной прописи составов:

- Актовегина 0,025г, Тизоля до 10,0 г;
- Гидрокартизона 0,0025 г, диоксида 0,01г, борной кислоты 0,1г, Тизоля до 10,0г;
- Лидазы 64УЕ, Тизоля до 10,0г;
- Токоферола ацета 0,6г, Тизоля до 10,0г

полученные по предполагаемой технологии, внедрены в практику ожогового отделения МАУ «ДГКБ№9» с целью повышения эффективности местного лечения термических поражений различной степени тяжести.

Председатель комиссии:

Салистый П.В.

Члены комиссии:

Сайдгалин Г.З.
Бикташев В.С.

Подписи заверяю:

И.О. Машинкина
Старший кадров

И.Г. Яворникова





Общество с ограниченной
ответственностью
«Центр современных медицинских
технологий»
(ООО «ЦСМТ»)
Ул. Серова, 45, г. Екатеринбург, 620144
Тел. (343) 272-03-00
E-mail: info@smt-clinic.ru
ИНН/КПП 6670409738/667001001

Утверждаю:
Директор
ООО «ЦСМТ»,
врач высшей категории
А.В. Петров
« 25 » 09 2017 г.



АКТ
внедрения в практику ООО «ЦСМТ» результатов диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля»

Комиссия в составе:

Председатель комиссии: Лозовой С.В. – главный врач;

Члены комиссии:

Махотин Н.В. – хирург-колопроктолог первой категории;

Богданов А.В. – хирург-колопроктолог первой категории

составила настоящий акт, подтверждающий, что результаты диссертационного исследования Махотиной Марии Вячеславовны на тему «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», а именно рецептурные прописи составов:

- нитроглицерина 0,003 г, лидокаина гидрохлорида 0,2 г, Тизоля до 10,0 г;
- нифедипина 0,02 г, актовегина 0,025 г, лидокаина гидрохлорида 0,2 г, Тизоля до 10,0 г;
- нифедипина 0,03 г, метронидазола 0,05 г, Тизоля до 10,0 г.,

изготовленные по предлагаемой технологии, внедрены в практику ООО «ЦСМТ» с целью повышения эффективности лечения острых и хронических анальных трещин, снижения спазмов гладкой мышечной мускулатуры, повышения болеутоляющего, противовоспалительного, антисептического действий.

Председатель комиссии:

Лозовой С.В.

Члены комиссии:

Махотин Н.В.

Богданов А.В.

Подписи заверяю:

Петров Александр
Вопреки

