

**МИНИСТЕРСТВО ЗДАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра аптечной технологии лекарств**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ МЕТОДОМ ТВЁРДОЙ  
ДИСПЕРСИИ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования

группы Фм17(5,0д) і–3

специальности 226 Фармация, промышленная фармация

образовательной программы Фармация

Науфал БУГХАЛЕМ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования

кафедры аптечной технологии лекарств, канд. фарм. н.,

доцент Татьяна КОВАЛЁВА

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования

кафедры технологии лекарств, к. фарм. н.,

доцент Анна ЮРЬЕВА

## АННОТАЦИЯ

Предложен состав и технология геля с производным нитрофурана – нитрофуралом в концентрации 0,02 %. Предложено использовать для улучшения растворимости нитрофурала метод твёрдой дисперсии. Изучены физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства изучаемых образцов гелей. Проведен качественный метод тонкослойной хроматографии и цветная реакция и количественный анализ нитрофурала и подтверждено его наличие в геле. Разработана блок-схема производства геля с нитрофуралом в концентрации 0,02 % в условиях аптечного производства. Разработаны методы контроля качества разработанного геля с нитрофуралом. Работа изложена на 52 страницах, включает 8 таблиц, 10 рисунков, 56 источников литературы.

*Ключевые слова:* нитрофура, твёрдые дисперсии, гель.

## ANNOTATION

The composition and technology of a gel with a derivative of nitrofurane – nitrofurane in a concentration of 0.02 % are proposed. It is proposed to use the method of solid dispersion to improve the solubility of nitrofurane. Physical, physicochemical and pharmacotechnological properties of the studied gel samples were studied. Qualitative (method of thin layer chromatography and color reaction) and quantitative analysis of nitrofurane were performed and its presence in the gel was confirmed. A block diagram of gel production with nitrofurane at a concentration of 0.02 % in the conditions of pharmacy production was developed. Methods of quality control of the developed gel with nitrofurane have been developed. The work is presented on 52 pages, includes 8 tables, 10 figures, 56 references.

*Key words:* nitrofurane, solid dispersions, gel.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**ВСТУПЛЕНИЕ**.....6

### РАЗДЕЛ I СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**ПРОИЗВОДНЫМИ НИТРОФУРАНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**.....9

1.1. Характеристика производных нитрофурана как действующих веществ при разработке мягких лекарственных форм .....9

1.2 Прием образования жестких дисперсий как способ повышения растворимости действующих веществ .....11

1.3 Характеристика гидрофильных оснований мягких лекарственных форм.13

Выводы к разделу 1.....15

**РАЗДЕЛ II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**.....16

2.1. Объекты исследования .....16

2.2. Методы исследования .....16

Выводы к разделу 2.....18

### РАЗДЕЛ III. РАЗРАБОТКА СКЛАДА, ТЕХНОЛОГИИ И

**ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ С НИТРОФУРАЛОМ**.....19

3.1. Обоснование выбора и количества действующих и вспомогательных веществ.....19

3.1.1 Обоснование выбора действующего вещества .....19

3.1.2 Обоснование выбора ПВП и его количественного соотношения .....19

3.1.3 Обоснование приема образования ТД для разработанных образцов ....20

3.1.4 Обоснование выбора концентрации действующего вещества .....21

3.1.5 Обоснование выбора основания геля и вспомогательных веществ .....22

3.2 Разработка состава и технологии геля нитрофурала с концентрацией 0,02 %.....23

3.2.1. Разработка технологии изготовления геля нитрофурала 0,02 %.....23

3.2.2 Оценка показателей качества разработанных составов гелей нитрофурала 0,02 %.....27

3.2.2.1	Оценка органолептических показателей разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	27
3.2.2.2	Микроскопическое исследование разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	28
3.2.2.3	Определение рН разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02%.	29
3.2.2.4	Качественное определение действующего вещества в разработанных образцах гелей нитрофурала 0,02 %.....	30
3.2.2.5	Оценка высвобождения действующего вещества из основания разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	31
3.2.2.6	Изучение реологических свойств разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	37
3.2.2.7	Исследование агрегативной стойкости разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	41
3.2.3	Изучение показателей качества разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %.....	42
3.3	Технологическая схема производства геля нитрофурала 0,02 %.....	45
	Выводы к разделу 3.....	47
	<b>ОБЩИЕ ВЫВОДЫ</b> .....	48
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	49
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП	– акриловые полимеры;
БД	– биодоступность;
ВВ	– вспомогательное вещество;
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения;
ДВ	– действующее вещество;
ГФУ	– Государственная Фармакопея Украины;
ЛС	– лекарственное средство;
ЛП	– лекарственный препарат;
МКК	– методы контроля качества;
МЦ	– метилцеллюлоза;
НД	– нормативная документация;
НФ	– нитрофурал;
ПВП	– поливинилпирролидон;
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
СО	– стандартный образец;
СФ	– спектрофотометрия;
ТД	– твердые дисперсии;
ТЭА	– триэтаноламин.

## ВСТУПЛЕНИЕ

**Актуальность темы.** Одним из ключевых направлений фармацевтической разработки является расширение ассортимента лекарственных форм (ЛФ) уже используемых действующих веществ (ДВ), нацеленное на сокращение побочных эффектов ДВ и повышение удобства их применения. При этом лекарственные препараты (ЛП) должны обеспечивать наиболее быстрое и полное высвобождение ДВ из ЛФ и проникновение ДВ в орган-мишень, в том числе при местном применении.

При разработке ЛП с антибактериальным действием большое внимание уделяется спектру антимикробной активности и уровню резистентности у патогенных бактерий к ДВ. Высокий уровень антибиотикорезистентности современных штаммов микроорганизмов ограничивает применение многих известных ДВ. В связи с этим, актуальной задачей является разработка противомикробных ЛП с механизмом действия, отличным от такового у антибиотиков, с доказанной эффективностью и удобством применения. К таким препаратам относятся ЛП на основе производных нитрофурана.

В связи с этим, ЛП на основе НФ имеют широкий спектр показаний к применению: от обработки мелких повреждений кожи – ссадин, царапин, трещин до ожогов II и III степени, больших гнойных ран и послеоперационных шрамов. При этом устойчивость микроорганизмов к нитрофурановым препаратам развивается значительно медленнее, чем к другим антибактериальным препаратам, используемым в медицинской практике.

Однако, существенным недостатком, затрудняющим и ограничивающим их использование и снижающими терапевтическую эффективность, является то, что НФ очень мало растворяется в воде.

В последнее время с целью повышения растворимости ДВ и совершенствования технологии ЛФ особое внимание уделяется получению и изучению свойств твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие

высокодиспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя используют разные полимеры. Целью получения ТД может быть оптимизация высвобождения ДВ из ЛФ, а также улучшение растворимости малорастворимых ДВ. Повышение растворимости производных нитрофурана позволит вводить их в мягкие водорастворимые ЛФ – гели.

Таким образом, разработка состава и технологии геля производных нитрофурана – нитрофурала на основе акриловых производных с применением ТД с целью повышения растворимости ДВ является актуальной.

**Цель исследования.** Разработка состава, технологии и исследования геля нитрофурала в концентрации 0,02 %.

**Задание исследования:**

- провести анализ производных нитрофурана, используемых в качестве действующих веществ для разработки мягких гидрофильных лекарственных форм (гелей);
- теоретически и экспериментально обосновать оптимальные по специфической активности и показателям качества образцы гелей нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02% и предложить технологию их получения;
- оценить качество разработанной мягкой лекарственной формы нитрофурана в соответствии с требованиями нормативной документации.

**Предмет исследования.** Органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, инструментальные исследования лекарственного препарата в форме геля нитрофурала в концентрации 0,02 %.

**Объекты исследования.** Объектом исследования является производное нитрофурана – нитрофурал для создания мягкой лекарственной формы в виде геля.

**Методы исследования.** Информационно-поисковые, информационно-аналитические, органолептические, физико-химические, фармакотехнологические.

**Практическое значение полученных результатов.** Обоснованы состав, технология и исследованы показатели качества геля нитрофурала в концентрации 0,02 %.

**Элементы научных исследований.** Впервые разработан состав, технология и исследованы показатели качества геля нитрофурала в концентрации 0,02 %.

**Структура и размер квалификационной работы.** Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3-х разделов экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Основное содержание квалификационной работы изложено на 52 страницах. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит 56 источников литературы.



## РАЗДЕЛ I

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОФУРАНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### **1.1. Характеристика производных нитрофурана как действующих веществ при разработке мягких лекарственных форм**

Тенденция к разработке и производству лекарственных препаратов (ЛП) на основе уже используемых действующих веществ (ДВ), нацеленная на сокращение их побочных эффектов и повышение удобства применения, прослеживается на украинском фармацевтическом рынке уже длительное время [1, 2, 3, 4, 5, 6]. При этом ЛП должны обеспечивать наиболее быстрое и полное высвобождение ДВ из лекарственной формы (ЛФ) и проникновение ДВ в очаг поражения, в том числе при местном применении.

При разработке ЛП с антибактериальным действием большое внимание уделяется спектру антимикробной активности и уровню резистентности у патогенных бактерий к ДВ. Высокий уровень резистентности к антибиотикам современных штаммов микроорганизмов ограничивает применение многих давно известных ДВ. [7, 8, 9, 10].

В связи с этим, актуальной задачей является разработка противомикробных ЛП с механизмом действия, отличным от такового у антибиотиков, с доказанной эффективностью и удобством применения. К таким препаратам относятся ЛП на основе производных нитрофурана [11, 12].

Производные нитрофурана – известны более 70 лет классические синтетические химиотерапевтические средства. Клиническое применение нитрофуранов начинается с открытия их лечебного эффекта в 1943–1947 гг. (M. Dodd, W. Stilman) [13]. Исследования по разработке уникальных препаратов данного класса под управлением академика С.А. [14]. Из множества нитрофурановых соединений, синтезированных в 50-е гг. XX

века, в качестве химиотерапевтических средств наиболее широко востребованы на сегодняшний день лишь небольшое количество представителей, такие как Нитрофуран (Фурацилин), нитрофурантонин (Фурадонин), ФЗ (Фуразолид). (Фурагин, Урофурагин, Фурамаг) [15].

Несмотря на длительное использование нитрофуранов в медицинской (с 1950 г.) и ветеринарной практике (с 1994 г.), сегодня на основе данного ряда ДВ проводится множество ЛП для внутреннего и наружного применения (таблица 1.1) [16]. Группа производных 5-нитрофурана является объектом многих украинских и иностранных экспериментальных исследований [17].

*Таблица 1.1*

**Применение нитрофуранов, зарегистрированных в Украине**

<b>ЛП для внутреннего применения</b>	<b>ЛП для наружного применения</b>
Нитрофурантоин (Фурадонин) Нифуроксазид (Эрсефурил, Энтерофурил, Экофурил)	Нитрофурагил (Фурациллин)
<b>ЛП для внутреннего и наружного применения</b>	
Фуразолидон, Фуразидин (Фурагин, Урофурагин, Фурамаг, Фурасол)	

Нитрофураны применяют при разных патологиях бактериального генеза, группа ДВ имеет множество показаний к применению (таблица 1.2) [18]. Под действием производных нитрофурана уменьшается выделение микроорганизмами токсичных веществ. При приеме внутрь наблюдается улучшение общего состояния пациента еще до проявления выраженного антибактериального действия. При этом действуют нитрофуран направленно в отношении микробной клетки, не оказывая отрицательного воздействия на организм человека.

Ограничения на применение производных нитрофурана как ДВ связаны с их низкой растворимостью в воде. Для практически нерастворимого в воде фуразидина (фурагина), проблема решена путем синтеза соли фуразидина калия (растворимость солевой формы 1:100).

Большинство ЛП представленных на рынке содержат в составе растворимую форму этой ДВ (Фурамаг, Фурасол, Урофурагин и др.).

В то же время низкая растворимость НФ в воде (очень мало растворимая) создает ограничения при введении его в ЛФ для наружного применения. При этом ДВ обладают высокой эффективностью по отношению ко многим распространенным патогенным микроорганизмам (таблица 1.2).

Таблица 1.2

**Спектр антимикробной активности и показания к применению  
нитрофура**

Спектр активности	Штаммы бактерий	Показания к применению
Грамположительная и грамотрицательная флора. Угнетает грибковую флору [19, 20, 21].	Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Escherichia coli, Clostridium perfringens, Salmonella spp.	Для наружного применения: лечение и предупреждение гнойно-воспалительных процессов, в том числе гнойные раны, пролежни, ожоги разной степени, фурункулез, воспаление глаз, конъюнктивит; остеомиелит; острый отит, ангина, стоматит, гингивит; мелкие повреждения кожи (в том числе порезы, трещины, царапины) [22, 23].

Улучшение фармакокинетических параметров и повышение растворимости в воде производных нитрофурана являются ключевыми направлениями разработки новых ЛП на их основе. В научной литературе опубликован ряд работ, описывающих исследования по повышению растворимости нитрофурановых соединений в воде [24, 25, 26, 27]. Описано множество примеров использования НФ как в составе однокомпонентных, так и комплексных ЛП [25, 28]. НФ используется как ДВ в мягких ЛФ, применяемых для лечения заболеваний кожи бактериальной и грибковой этиологии [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

## 1.2 Прием образования твёрдых дисперсий как способ повышения растворимости действующих веществ

Исходя из литературных данных, одним из наиболее перспективных методов повышения растворимости является образование жесткой дисперсии (ТД) [36, 37]. ТД это системы из двух и более компонентов, состоящих из ДВ и носителя; представляют собой высоко диспергированную жесткую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. Метод ТД используется для ДВ с крепкой кристаллической структурой и плохим свойством к смачиванию.

Кроме повышения растворимости, использование ДВ в комплексе с полимером-носителем ТД позволяет оптимизировать высвобождение ДВ из ЛФ, что позволяет усилить терапевтический эффект ДВ за счет увеличения растворимости и скорости растворения; замедлить или модифицировать высвобождение ДВ [38, 39, 40].

При анализе литературных данных установлено, что для улучшения биофармацевтических свойств при создании ТД наиболее часто в качестве полимеров-носителей используются ПВП и ПЭГ с разными молекулярными массами [41, 42, 43].

ПВП (повидон, поливидон) – водорастворимый полимер, структурным звеном которого является мономер N-винилпирролидона. Эмпирическая формула ПВП как химического вещества –  $C_6H_9NO$ . Молекула ПВП растворяется в воде и других полярных растворителях. В нерастворимом виде ПВП – порошок белого или светло-желтого цвета. Полимер обладает высокой гигроскопичностью и легко поглощает до 40 % массы в условиях повышенной влажности.

ПЭГ широко используется в фармацевтической промышленности благодаря отсутствию токсического воздействия на организм. В разных ЛФ

ПЭГ входит в состав как загуститель, солюбилизатор, гелеобразователь, консервант, стабилизатор, эмульгатор.

ПЭГ обладает молекулярной массой до 1000 – полностью растворимыми в воде при комнатной температуре. ПЭГ с молекулярной массой более 1000 – это плотное вещество, внешне напоминающее воск. В промышленности выпускают марки ПЭГ с разной степенью полимеризации. ПЭГ легко растворяются при комнатной температуре в органических растворителях, таких как бензол, хлороформ, метиловый спирт, диоксан, этиленхлорид. Получают ПЭГ путем анионной, катионной или ионно-координационной полимеризации. Немаловажно, что процесс комплексообразования с участием полимеров можно направлено регулировать путем изменения рН, температуры и использования ПЭГ различной молекулярной массы.

Комплексы полимеров из ДВ (ПВП–ДВ; ПЭГ–ДВ), полученные приемом получения ТД, используют с целью повышения растворимости и скорости растворения ДВ. С использованием данных комплексов можно получить ЛФ с высокой терапевтической активностью и БД.

### **1.3 Характеристика гидрофильных оснований мягких лекарственных форм**

Тенденция к замене гидрофобных оснований в мягких ЛФ на гидрофильные прослеживается в фармации уже достаточно продолжительное время [25]. ЛП, изготовленные на гидрофильных основаниях, характеризуются рядом преимуществ перед ЛП на гидрофобных основах:

- после нанесения на кожу гели достаточно быстро высыхают и образуют пленки одинаковой толщины, за счет чего обеспечивают пролонгирующее действие ДВ;
- за счет пролонгации гели в высокой степени высвобождают ДВ из основы;

- не нарушают физиологические функции и поглощают продукты обмена кожи;
- за исключением случаев индивидуальной непереносимости, не вызывают аллергические реакции и раздражающего действия;
- имеют эстетический внешний вид и приятную консистенцию [1, 2, 3, 4].

В лечении дерматологических заболеваний разной этиологии и степени тяжести гидрофильные гели обладают определенными преимуществами перед жидкими ЛФ. Полимеры гидрофильного гелевого основания хорошо поглощают раневой экссудат, уменьшая таким образом отечность и мокнут. Гели создают локальные терапевтические концентрации в очаге повреждения, удобны в применении [7, 10].

К недостаткам гидрофильных оснований можно отнести возможность микробной контаминации и быстрое высыхание, не относящееся к полимерным основаниям, а также несовместимость с рядом ДВ и, в некоторых случаях, склонность синерезиса – выделению жидкой фазы.

Существует широкий ассортимент гелевых оснований и их компонентов с разнообразными свойствами. Использование разного вида оснований позволяет получить продукт с необходимыми свойствами и повысить эффективность гелей как ЛФ. При этом вещества, выступающие в роли гелевой основы должны иметь определенный набор качеств, позволяющих образовывать устойчивые гели, которые будут сохранять все свойственные им свойства в течение всего срока хранения ЛП [15, 17, 18, 19].

## Выводы к разделу I

По данным проведенного анализа литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Производные нитрофурана широко применяются в терапии кожных заболеваний в качестве антибактериальных средств, несмотря на то что с момента их внедрения в практическую медицину прошло более 70 лет. Это связано с широким спектром антимикробной активности, специфическим механизмом действия и низким уровнем развития резистентности у микроорганизмов.

2. Мягкие гидрофильные ЛФ широко применяются в противомикробной терапии кожных заболеваний, расширении их ассортимента, за счет создания новых ЛП – является актуальной задачей. Производные акриловых полимеров – группа широко распространенных гелеобразователей, позволяющих получить мягкие ЛФ с оптимальными физико–химическими и биофармацевтическими свойствами.

3. Введение производных нитрофурана – нитрофураля в гидрофильные мягкие ЛФ ограничивается крайне низкой растворимостью в воде (очень мало растворим в воде) и продолжительностью получения растворов, связанной с длительным нагревом.

4. Технологический прием ТД позволяет повысить растворимость ДВ в воде, увеличить скорость их растворения, а также способствует повышению высвобождения ДВ из ЛФ.

5. Основываясь на анализе и обобщении литературных данных, можно сделать вывод о том, что разработка состава и технологии гидрофильных мягких ЛФ из ТД производных нитрофурана для наружного применения с использованием в качестве ВВ производных АП является актуальной и перспективной задачей.

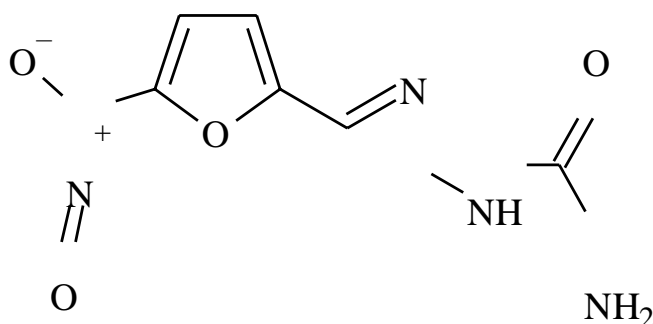
## РАЗДЕЛ II

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа данных и систематизации источников литературы, печатных работ и патентных документов для проведения эксперимента в качестве действующего вещества было выбрано производное нитрофурана – нитрофурал.

#### 2.1 Объекты исследования

Нитрофурал (Nitrofuralum) (ДФУ 2.0, [44], ТОВ «ИРИС-ПАК», г. Харьков, Украина.



2 – [(5-нитрофурану-2-ил) метилиден] гидразінкарбоксамид, брутто-формула  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$ , молярная масса 198,14 г / моль.

Желтый или желтый с зеленоватым или коричневым оттенком – мелкокристаллический порошок. Мало растворим в спирте, очень мало растворим в воде.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Срок годности: пригодный до 12.2022 г.

#### 2.2 Методы исследования



### *Идентификация нитрофурала [44, 45]*

Подлинность НФ устанавливали с помощью УФ-спектрофотометрии и качественной реакции. Навеску геля массой 2,0 г растворяли в 100 мл очищенной воды, смесь перемешивали на магнитной мешалке MSH basic (ИКА, Германия) в течение 5 мин (скорость 200 об/мин). В кювету помещали 3 мл полученного раствора и снимали УФ-спектр. Растворы образцов геля НФ должны иметь типичный для НФ максимум поглощения.  $375 \pm 2$  нм.

Качественная реакция на НФ: навеску исследуемого образца геля НФ (2,0 г) растворяли в 100 мл очищенной воды, смесь перемешивали на мешалке MSH basic (ИКА, Германия) (5 мин, скорость 200 об/мин). Пробу объемом 5 мл смешивали с равным количеством 10% раствора гидроксида натрия, наблюдали красно–оранжевую окраску. После нагревания полученного раствора выделялся аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению лакмусового индикатора.

### *Изучение высвобождения действующих веществ из образцов гелей методом равновесного диализа*

Проводили исследование *in vitro* методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Прибор для проведения диализа состоял из наружного сосуда с диализной средой и внутреннего полого цилиндра. Полупроницаемая мембрана с порами толщиной около 40 микрон использовалась в качестве дна цилиндра. Размер пор составлял 12–14 кДа, площадь поверхности мембраны  $7,1 \text{ см}^2$  (производитель «OrDial»).

Пробу геля – точную навеску массой 2,000 г – помещали на внутреннюю поверхность полупроницаемой пленки и распределяли с помощью стеклянной палочки равномерным слоем. Трубку с навешиванием анализируемого образца геля погружали в диализную среду на глубину 3 мм. Температура инкубации  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  [46, 47]. В качестве диализной среды

использовали воду очищенную/универсальный буферный раствор с рН 5,5–5,6 в объеме 30 мл. Пробы диализата отбирали через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6 лет. Отобранные порции диализата (3 мл) заполняли диализной средой до начального объема – 30 мл. Содержание ДВ в диализате определяли методом УФ-спектрофотометрии (n=5). В качестве растворов сравнения использовали диализаты из гелей – плацебо.

## **Выводы к разделу 2**

1. Приведено краткое описание объекта исследований: производной группы натрофуранов – нитрофурал.

2. Обработаны методики экспериментальных исследований, а именно физических и физико-химических, фармакотехнологических и статистических, позволивших объективно оценить свойства ЛС при разработке его состава и технологии.

## **РАЗДЕЛ III**

### **РАЗРАБОТКА СКЛАДА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ С НИТРОФУРАЛОМ**

#### **3.1 Обоснование выбора и количества действующих и вспомогательных веществ**

В работе представлены результаты исследований по разработке состава мягкой лекарственной формы (ЛФ) нитрофурала (НФ) в терапевтической концентрации действующего вещества (ДВ)– 0,02 %.

##### **3.1.1 Обоснование выбора действующего вещества**

Нитрофурал (НФ) – противомикробное средство с широким спектром действия. Особый механизм действия данного действующего вещества (ДВ) обуславливает высокую эффективность и сохранение уровня устойчивости у бактерий на низком уровне. ЛФ НФ имеют широкий ряд показаний к применению [2, 3, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 23, 29, 30].

Изучение ассортимента ЛП на основе НФ, представленного на современном фармацевтическом рынке, а также анализ литературных данных, включающих современные исследования по улучшению растворимости вещества в воде и перспективы его применения [33, 35, 36, 38], позволяют заключить актуальность и целесообразность разработки состава водорастворимой мягкой ЛФ с содержанием данной ДВ.

##### **3.1.2 Обоснование выбора ПВП и его количественного соотношения**

Известно, что наибольшее высвобождение ДВ и, следовательно, самый терапевтический эффект наблюдается при введении его в ЛФ в растворенном виде [48]. НФ тяжело растворим в воде (1:4200), мало растворим в универсальном растворителе ДМСО и в жирных маслах, что является

проблемой для разработки мягких ЛФ как на гидрофильных, так и на гидрофобных основаниях, в которых ДВ находится в растворенном состоянии.

На основании проведенных ранее исследований, посвященных повышению растворимости НФ методом создания ТД и введению их в состав быстрорастворимых ЛФ, для повышения растворимости НФ в составе гелей были выбраны полимерные соединения. В работах Степановой О. И. и соавт. подробно описано использование ПВП–10000±2000, ПЭГ–2000 и ПЭГ–3000 в разных соотношениях для повышения скорости растворения и растворимости НФ (фурацилина) с использованием технологического приема образования ТД [49, 50]. На основании данных исследований, для повышения скорости растворения и растворимости НФ в составе гелей был выбран ПВП–10000 ± 2000, в соотношении 1:2 (по массе, по отношению к ДВ). Такое соотношение ДВ и полимера позволяет увеличить растворимость вещества в 2 раза и повысить скорость растворения, что позволяет упростить технологический процесс получения мягкого ЛФ труднорастворимого вещества.

Поливинилпирролидон (ПВП) широко используется в качестве ДР в фармацевтической технологии. Полимер легко растворяется в воде и спирте, образуя водорастворимые комплексы. За счет этого он улучшает растворимость и биодоступность ДВ. Также при разработке составов гелей как полимера, повышающего растворимость НФ, была предпринята попытка использования ПЭГ–400.

### **3.1.3 Обоснование приема образования ТД для разработанных образцов**

В предложенной технологии получения гелей ДВ с полимером вводится в состав мягкой ЛФ в виде водного или водно-спиртового раствора (при использовании ПВП-10000 ± 2000) или в виде раствора в ПЭГ-400.

Особенностью разработанной технологии является отсутствие получения ТД как полупродукта, требующего введения дополнительных методов контроля качества на промежуточном технологическом этапе производства.

### **3.1.4 Обоснование выбора концентрации действующего вещества**

Концентрация ДВ в представленных на современном фармацевтическом рынке ЛП на основе НФ обусловлена, в первую очередь, его низкой растворимостью в воде (1:4200). Водные растворы НФ для наружного использования используют в концентрации 0,02 %. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что ДВ в данной концентрации проявляет необходимую терапевтическую эффективность [51]. На основании этого была разработана серия составов гелей из ТД НФ с концентрацией ДВ 0,02 % с использованием различных вариантов комбинаций ДВ. Низкая растворимость НФ ограничивает его использование в виде водного раствора и введение в состав мягких водорастворимых ЛФ по типу раствора в концентрации более 0,02 %.

Анализ литературы показал, что на сегодняшний день сделано множество попыток повысить эффективность ДВ путем увеличения концентрации. Известны работы, в которых ДВ вводилась в гидрофобные и гидрофильные ЛФ в более высокой концентрации (0,06-0,2 %) по типу суспензии [52]. Так, желанием усилить фармакологическое действие обусловлено введение НФ в концентрации 0,2 % в промышленно изготовленную мазь по суспензионному типу. Известно, что такой способ введения ДВ не благоприятен для распределения ДВ в основе, высвобождения и полноты оказания фармакологического действия [53]. В то же время, в связи с тем, что растворимость НФ в этаноле выше зарегистрирован и широко применяется для наружного применения спиртовой раствор с более высокой концентрацией – 0,067 % [52].

Прием ТД – позволяет повысить растворимость в воде, а, следовательно, и увеличить концентрацию растворенного ДВ, в том числе и в водорастворимых мягких ЛФ. Так, использование технологического приема получения ТД НФ с ПВП и ПЭГ позволяет повысить растворимость НФ в 2 раза, что позволяет получать растворы НФ с концентрацией 0,04 % [54].

На основании данных результатов принято решение о разработке состава и технологии геля из ТД НФ с концентрацией ДВ в ЛФ 0,02 %. Использование ТД НФ позволяет повысить концентрацию ДВ в гелях до 0,02 %, что способствует увеличению терапевтического эффекта ЛП.

### **3.1.5 Обоснование выбора основания геля и вспомогательных веществ**

В качестве оснований гелей были использованы производные акриловых полимеров (АП) и сплавы ПЭГ с разной степенью полимеризации. Одними из наиболее распространенных и перспективных гелеобразователей в современном фармацевтическом производстве мягких ЛФ выступают АП. Множество исследований мягких ЛФ на основе АП свидетельствуют об их высокой эффективности и удобстве применения, о низкой частоте развития аллергических реакций при применении на коже. Мягкие ЛФ на основе карбопола отличаются способностью обеспечить высокие показатели высвобождения ДВ из ЛФ, соответственно, обладают высокой биодоступностью (БД). Гели АП легко и равномерно распределяются по коже, тем самым способствуя пролонгации действия активных компонентов, обладают биоадгезивными свойствами и высокой стойкостью к микробной контаминации [10, 15, 19, 22, 23]. Согласно литературным источникам, концентрация АП для получения гелей находится в диапазоне от 0,5 % до 3 %. Наиболее оптимальный диапазон концентраций полимера, при котором гели характеризуются наилучшей способностью к нанесению – 0,8–1 % [44, 45, 49].

Один из экспериментальных образцов получен путем растворения ДВ в сплаве ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Полиэтиленгликоли основания водорастворимых гелей устойчивы при изменении рН, низко токсичны, индифферентны. ПЭГ–основы совместимы со многими ДВ. Они легко растворяют в себе, а также достаточно легко высвобождают гидрофильные и гидрофобные ДВ. Благодаря осмотическим свойствам способствуют очищению раны от экссудата. [47, 48, 51].

Как ВВ вводили глицерин в концентрации 10-20 %. Данное ВВ обладает антимикробным эффектом, служит пластификатором оснований, а также предотвращает высыхание мягких гидрофильных. ЛФ [55].

### **3.2 Разработка состава и технологии геля нитрофурала с концентрацией 0,02 %**

#### **3.2.1. Разработка технологии изготовления геля нитрофурала 0,02 %**

В ходе скрининга при разработке состава и технологии геля НФ с концентрацией 0,02% было разработано 12 составов гелей. ДВ вводили в ЛФ в виде раствора с использованием приема с получением ТД. В качестве носителей ТД были выбраны ПВП-10000±2000 и ПЭГ-400. В качестве гелеобразователя использовали производные акриловой кислоты – карбопол разных марок. Основой для одного из образцов стала смесь ПЭГ.

В образцах №1.1-1.5 в качестве гелеобразователя был использован карбопол 980NF. Полимер позволяет получить гели, кремы и различные биоадгезивные структуры, характеризующиеся способностью к равномерному распределению на слизистых и кожной поверхности, обеспечивая равномерное пролонгированное высвобождение ДВ. Carbopol® 980 NF (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгия) широко используется в фармацевтическом производстве мягких ЛФ для наружного применения. При

производстве полимера не используется бензол, являющийся преимуществом перед другими карбополами [55].

Для образца №1.6 в качестве основания был выбран кадпол 980, индийский аналог карбопола 980 NF. Он имеет схожий состав, обладает аналогичными характеристиками и имеет более низкую себестоимость.

Основой для срезов №1.8, №1.10–1.12 стал полимер карбопол ETD2020. Гомополимеры и сополимер акриловой кислоты используются в гелях с электролитами, водно-спиртовых гелевых системах. Легко измельченный карбопол ETD имеет гораздо более низкие значения вязкости к нейтрализации, в результате чего при его растворении образуется значительно меньше комков. Это упрощает технологический этап перемешивания и способствует образованию однородной гелевой структуры. Его преимуществом является быстрое намокание, при этом медленное набухание, что снижает риск агломерации. Гели на основе карбопола прозрачны, имеют приятную текстуру при нанесении [53, 54]. Образец №1.9 изготовлен на основе ареспола – гидрофильная полимерная основа, обладающая осмотическими свойствами и обеспечивающая пролонгированное действие препарата. При нанесении на раневые поверхности гелей, основанием которых является ареспол, происходит увеличение оттока экссудата и очищение ран [55].

Первым технологическим этапом получения экспериментальных образцов №1.1, 1.3, 1.4, 1.6, 1.8, 1.9, 1.11, 1.12 с концентрацией ДВ 0,02 %, содержащих в качестве гелеобразователя АП, была стадия набухания полимеров. Для того чтобы полимер полностью гидратировался, необходимо использовать достаточное время для набухания, а затем перемешивания системы [56].

В ступку помещали 50,0 г очищенной воды, на поверхность просеивали АП (1,0 г на 50,0 г воды), перемешивали и оставляли для набухания. Набухание полимеров проводилось при комнатной температуре  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в



течение 90 мин. Излишнее перемешивание во время диспергирования избегало, так как это может привести к образованию пузырьков воздуха, что может повлиять на вязкость конечной системы и стабильность конечного продукта.

Для образования структуры геля карбопола требуют нейтрализации среды до рН 6–9. Учитывая тот факт, что оптимум рН для средств, применяемых на кожных покровах составляет 5,5–6,5, после опухания карбопола проводили нейтрализацию основания 5 % водным раствором гидроксида натрия до рН 6,0. Это позволит свести к минимуму частоту возникновения нежелательных аллергических реакций и раздражающего действия при нанесении. На нейтрализацию карбопола в разработанных образцах расходовалось 6,0 г 5 % раствора гидроксида натрия на 100,0 гелей на основе карбопола 980NF, ETD2020 и кадпола, и 6,5 г на 100,0 г геля на основе ареспола (образец № 1.9).

Отдельным технологическим этапом было получение растворов НФ из ПВП – 10000 ± 2000 на соотношении 1:2. Растворение ДВ и ПВП производилось при нагревании до  $98 \pm 1$  °С на водяной бане. ДВ и ПВП растворяли в очищенной воде, ее количество было рассчитано отдельно для каждого состава. Охлаждение раствора осуществлялось при  $25 \pm 1$  °С.

Получение образцов гелей на третьем этапе включало постепенное смешение основания с охлажденным раствором ДВ и ПВП-10000.

После достижения однородности гелей НФ водили ВВ глицерин в образцы №1.3 и 1.11 в количестве 10,0 г, в образцы №1.4 и 1.12 в количестве 20,0 г. Данные ВВ служит пластификатором оснований, а также способствует предотвращению или замедлению микробной контаминации.

На первой стадии получения экспериментальных образцов №1.2 и 1.10 с концентрацией ДВ 0,02 %, также проводили набухание полимеров. В

ступку помещали 50,0 г очищенной воды, на поверхность просеивали АП (1,0 г на 50,0 г раствора). Смесь аккуратно перемешивали и оставляли в емкости для набухания при температуре  $25 \pm 1$  С в течение 90 мин. Для получения гелевой структуры после набухания полимера проводили нейтрализацию основания: тратили 6,0 г 5 % раствора гидроксида натрия на 100,0 г геля (до рН 6,0).

Получение гелей НФ №1.2 и 1.10 отличалось от получения вышеуказанных образцов тем, что растворение НФ проводили в ПЭГ-400 при нагревании до  $98 \pm 1$ °С на водяной бане. Раствор ДВ и ПЭГ смешивали с предварительно набухшим и нейтрализованным основанием, оставшимся с частью очищенной воды. ПЭГ-400 в данных образцах использовали для увеличения растворимости НФ в качестве носителя ТД.

Получение образца №1.5 с концентрацией ДВ 0,02 % начинали с опухания 1,0 г карбопола ЕТD2020 в 50,0 г очищенной воды при  $25 \pm 1$  °С в течение 90 мин. Нейтрализацию основания производили ТЭА в расчете 1,0 г на 100,0 г геля (до рН 6,0). Особенностью получения геля образца №1.5 является растворение ДВ и ПВП – 10000  $\pm$  2000 на этаноле 96 % (ч.д.а.). Растворимость НФ в этаноле (1:1500) выше, чем в воде. В данном образце этанол введен с целью установления воздействия на растворимость ТД НФ. Этанол совместно с ПЭГ в данном составе являются консервантами с антимикробными и противогрибковыми свойствами. Полученный спиртовой раствор смешивали с подготовленным основанием. В таблице 3.1. представлено количественное содержание ингредиентов для каждого из образцов с концентрацией ДВ 0,02 %.

Таблица 3.1

## Состав образцов гелей нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02 %

Ингредиент	№ образца											
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12
	количество ингредиента, г											
Нитрофурал	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Карбопол 980NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	–	–	–	–	–	–	–
Кадпол 980	–	–	–	–	–	1,0	–	–	–	–	–	–
Карбопол ETD 2020	–	–	–	–	–	–	–	1,0	–	1,0	1,0	1,0
Ареспол	–	–	–	–	–	–	–	–	1,0	–	–	–
ПВП–10000	0,04	–	0,04	0,04	0,04	0,04	–	0,04	0,04	–	0,04	0,04
ПЭГ–400	–	5,0	–	–	–	–	до 100,0	–	–	5,0	–	–
ПЭГ–1500	–	–	–	–	–	–	20,0	–	–	–	–	–
Глицерин	–	–	10,0	20,0	–	–	–	–	–	–	10,0	20,0
NaOH 5 % раствор	6,0	6,0	6,0	6,0	–	6,0	–	6,0	6,5	6,0	6,0	6,0
ТЭА	–	–	–	–	1,0	–	0,7	–	–	–	–	–
Этанол 96 %	–	–	–	–	10–30	–	–	–	–	–	–	–
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	–	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Образец геля образца №1.7 получали путем растворения ДВ в сплаве ПЭГ–400 и ПЭГ–1500 при температуре  $60 \pm 1^\circ\text{C}$ . Для получения оптимального значения рН прибавляли ТЭА из расчета 0,7 г на 100,0 г геля.

### **3.2.2 Оценка показателей качества разработанных составов гелей нитрофурала 0,02 %**

В ходе исследования производилась оценка качества полученных образцов гелей по следующим показателям: описание, идентификация, количественное определение содержания НФ в образцах, оптическая микроскопия, рН водного извлечения. В целях сравнения высвобождения ДВ из разработанных составов гелей использовался метод равновесного диализа. Дополнительно определяли реологические характеристики, агрегативную стойкость.

#### **3.2.2.1 Оценка органолептических показателей, разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %**

Оценка органолептических показателей заключалась в описании внешнего вида образцов, цвета и запаха, а также в определении их однородности (таблица 3.2). Критерием однородности служило отсутствие отдельных видимых частиц ДВ, посторонних примесей, а также признаков коагуляции, агрегации частиц, расслоения фаз.

Все образцы, за исключением образца №1.7, представляют собой прозрачные желеобразные массы светло-желтого цвета со слабо выраженным характерным запахом. Образец №1.7, основанием для изготовления которого служит смесь ПЭГ, представляет собой мутную вязкую массу, светло-желтого цвета, со слабо выраженным характерным запахом.

Таблица 3.2

**Показатели качества образцов гелей НФ с концентрацией 0,02 %**

№ образца	Внешний вид	Однородность	Идентификация	pH $n = 5,$ $P = 95 \%$
1.1	Прозрачная желеобразная масса, не содержащая посторонних примесей, светло-желтого цвета	+	+	$6,05 \pm 0,08$
1.2		+	+	$6,04 \pm 0,21$
1.3		+	+	$6,04 \pm 0,07$
1.4		+	+	$6,07 \pm 0,17$
1.5		+	+	$6,06 \pm 0,35$
1.6		+	+	$6,03 \pm 0,05$
1.7	Мутная вязкая масса светло-желтого цвета	+	+	$6,10 \pm 0,23$
1.8	Прозрачная желеобразная масса, не содержащая посторонних примесей, светло-желтого цвета	+	+	$6,04 \pm 0,32$
1.9		+	+	$6,03 \pm 0,14$
1.10		+	+	$6,04 \pm 0,17$
1.11		+	+	$6,05 \pm 0,05$
1.12		+	+	$6,06 \pm 0,10$

При рассмотрении невооруженным глазом все образцы однородны, не содержат отдельных видимых частиц ДВ и ВВ и посторонних примесей.

### 3.2.2.2 Микроскопическое исследование разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %

Исследование образцов методом оптической микроскопии является подтверждением однородности образцов, полного растворения ДВ в основе и равномерного ее распределения.

На рисунке 3.1 представлен образец порошка НФ в среде глицерина. В нем отчетливо видны бесформенные непрозрачные частицы одного размера.

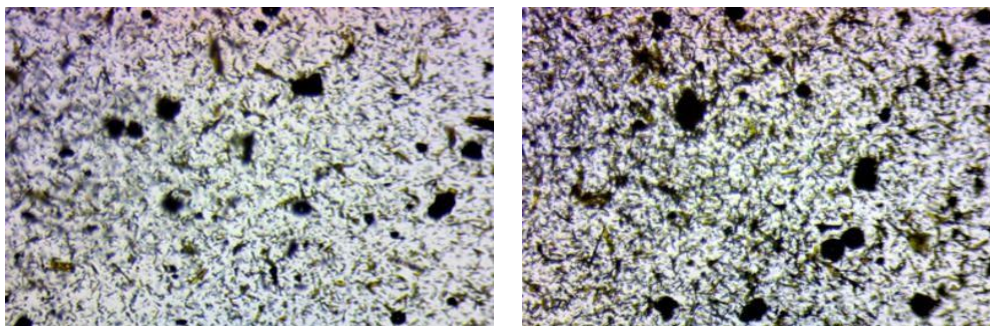


Рис. 3.1 Микропрепарат субстанции НФ в глицерине

Все микропрепараты гелей НФ (№1.1-1.12) представляли собой однородные, прозрачные микропрепараты. Частицы порошка субстанции НФ отсутствовали, что свидетельствует о полном растворении ДВ в основе геля. На фото виден слегка желтоватый оттенок, обусловленный наличием НФ. На рисунке 3.2. приведены примеры фото микропрепаратов, изготовленных из образцов №1.1, 1.3 и 1.8, разработанных образцов гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02 %.

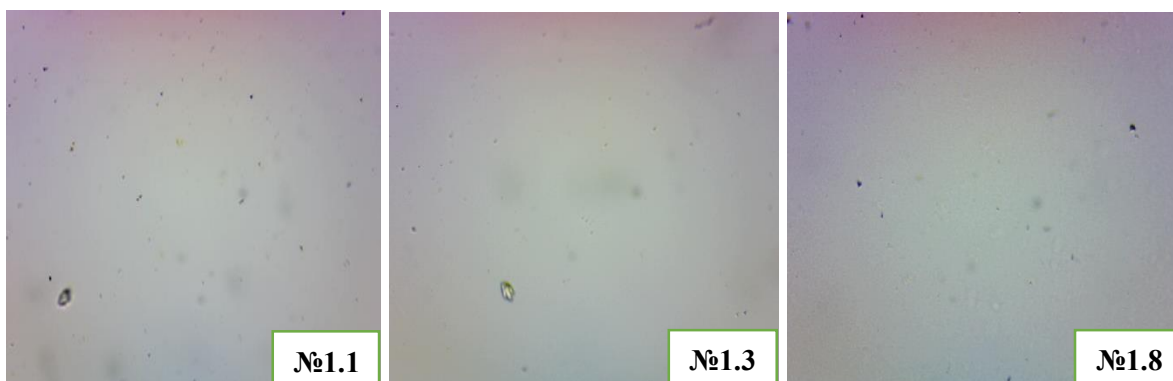


Рис. 3.2 Микропрепараты разработанных образцов №1.1, 1.3 и 1.8 гелей НФ с концентрацией 0,02 %

Таким образом, можно заключить, что при использовании ПВП и ПЭГ в качестве вспомогательных веществ при растворении НФ, субстанция, введенная в количестве 0,02 г на 100,0 г растворяется полностью и

равномерно распределяется в массе геля. Перекристаллизация действующего вещества не происходит.

### **3.2.2.3 Определение рН разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %**

Для ЛФ для наружного применения, в том числе применяемых в очагах повреждения кожи, обязательным исследованием является определение рН. рН кожного покрова у человека составляет примерно 5,5-6,5 в разных участках тела. Чтобы избежать раздражающего действия на кожу, значения рН должны находиться в интервале от 5,5 до 6,5 [43, 45]. В то же время максимум вязкости геля достигается при рН 6–9 [49, 51, 53, 56]. Поэтому в качестве оптимального интервала рН образцов был выбран диапазон от 6,0 до 7,0. Результаты потенциометрического исследования представлены в таблице 3.2 в разделе 3.2.2.1.

Было установлено, что при добавлении 6,0 г 5 % раствора NaOH на 100,0 г геля значение рН устанавливается в пределах  $6,0 \pm 0,5$ . Гели, содержащие в качестве гелеобразователя ареспол, при этом требуют большего количества нейтрализующего агента для достижения оптимального значения рН (6,5 г на 100,0 г). При использовании ТЭА на нейтрализацию тратится 0,8–1,0 г на 100,0 г геля, при этом значение рН также устанавливается в пределах  $6,0 \pm 0,5$ .

### **3.2.2.4 Качественное определение действующего вещества в разработанных образцах гелей нитрофурала 0,02 %**

Появление характерной окраски при взаимодействии водной вытяжки из разработанных образцов гелей с раствором гидроксида натрия является подтверждением подлинности действующего вещества. Нагрев полученного раствора приводит к выделению аммиака, идентифицированного по запаху и лакмусовому индикатору.

Положительный результат реакции наблюдали у всех образцов гелей НФ с концентрацией 0,02 %. В качестве примера на рисунке 3.3 представлен результат качественной реакции, проведенной с образцом геля. НФ № 1.1.

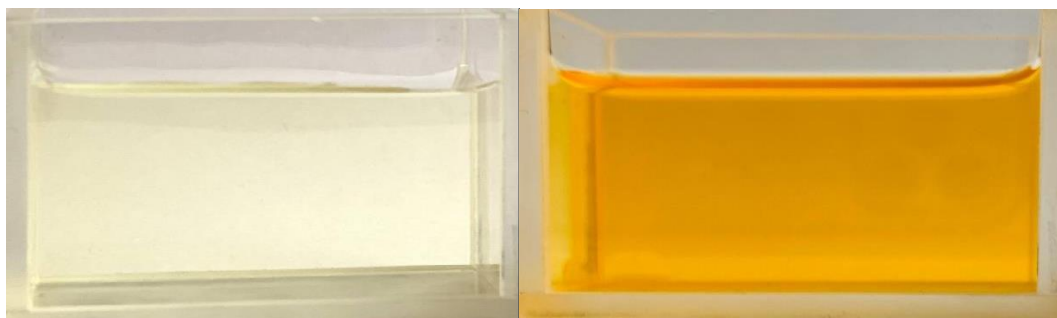


Рис. 3.3 Качественная реакция на НФ (образец геля № 1.1)

Растворы по всем образцам гелей имеют типичный для НФ максимум поглощения при длине волны  $375 \pm 2$  нм. В качестве примера на рисунке 3.4 представлен спектр поглощения водного извлечения из образца геля НФ с концентрацией 0,02 % №1.1 в УФ-области.

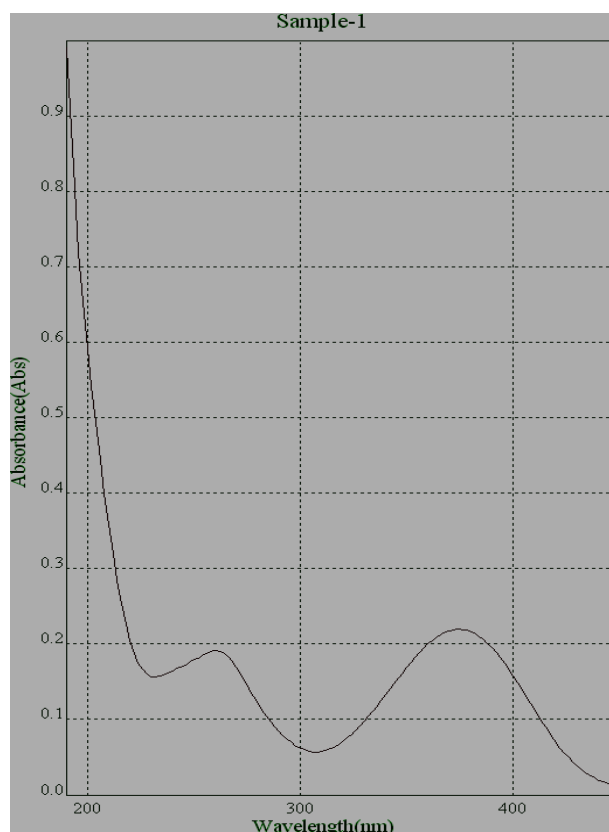


Рис. 3.4 Спектр поглощения водного извлечения из образца геля НФ №



### 3.2.2.5 Оценка высвобождения действующего вещества из основания разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %

Терапевтическое действие мягких ЛФ напрямую зависит от способности к высвобождению ДВ из основания [55]. Оценить полноту высвобождения ДВ из ЛФ и степень поступления ДВ в кожу в лабораторных условиях можно с помощью модельных методов, основанных на диффузии. Изучение способности ДВ к диффузии в лабораторных опытах позволяет судить о степени его высвобождения из мягкой ЛФ и поступлении в орган-мишень [43, 44, 49, 52].

Изучение степени и скорости высвобождения ДВ в опытах *in vitro* методом Кривчинского (метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану) позволяет определить оптимальную основу мягкой ЛФ, характеризующуюся наиболее быстрым и полным высвобождением ДВ из ЛФ.

Для определения влияния диализной среды на показатели высвобождения ДВ из исследуемых образцов разработанных гелей проведен анализ, где в качестве диализной среды использовали универсальный буферный раствор с рН 5,5–5,6. Показатели высвобождения ДВ в буферном растворе статистически значимо не отличались от показателей высвобождения ДВ в воду очищенную. Таким образом при проведении дальнейших экспериментов в качестве диализной среды использовали очищенную воду.

В ходе эксперимента исследовано высвобождение НФ из фурацилиновой мази 0,2 % промышленного производства ("Фармацевтическая фабрика – предприятие областной коммунальной собственности", г. Николаев, Украина) на гидрофобной вазелиновой основе. Мазь на гидрофобной основе является единственной мягкой ЛФ НФ, представленной на современном фармацевтическом рынке Украины. Данное

исследование позволяет сравнить показатели высвобождения вещества, введенного в ЛФ «по типу суспензии», т.е. без растворения ДВ с характеристиками высвобождения из гомогенной водорастворимой ЛФ из ТД НФ. Метод диализа через полупроницаемую мембрану предполагает сравнение высвобождения ДВ из основания в процентном соотношении между анализируемыми образцами (таблица 3.3).

Данные таблицы 3.3 свидетельствуют о том, что все образцы гелей обладают высокими показателями высвобождения ДВ из основания. По истечении 6 часов эксперимента высвобождение НФ из гелей достигает 54,88-68,10 %. Наибольшее высвобождение ДВ наблюдается в образцах №1.1 (68,10 %), №1.3 (64,73 %) и №1.8 (64,28 %).

Образец №1.7, изготовленный на основе смеси ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, имеет наиболее низкую скорость высвобождения ДВ из основания. В первые 0,5 часа эксперимента из геля высвобождается 6,11% ДВ, в то время как высвобождение из гелей на основе АП достигает 11,18–19,90 %.

*Таблица 3.3*

**Высвобождение НФ из гелей концентрации 0,02 % и фурацилиновой мази**

№ образца	Высвобождение НФ из образцов геля / фурацилиновой мази, %						
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год
1	2	3	4	5	6	7	8
1.1	19,58	26,40	40,88	51,68	55,68	62,55	68,10
1.2	13,80	23,34	35,95	44,04	50,00	55,28	59,95
1.3	15,35	27,29	38,78	47,78	54,74	59,53	64,73
1.4	12,87	22,18	33,53	41,04	47,75	53,28	58,05
1.5	11,62	20,41	32,18	37,82	43,75	50,30	54,88
1.6	11,18	23,23	37,31	45,57	50,77	57,18	61,16

Продолж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
1.7	6,11	9,05	21,93	36,69	46,84	58,36	60,53
1.8	19,90	28,45	43,80	50,50	56,33	62,30	64,28
1.9	15,70	26,25	36,40	45,60	50,50	54,05	60,10
1.10	16,60	28,75	35,90	44,35	49,90	54,60	57,80
1.11	17,25	28,40	37,40	44,60	50,10	54,20	57,00
1.12	15,20	25,95	35,73	45,13	49,65	53,25	55,40
Фурацилиновая мазь 0,2 %*	0,35	0,45	0,48	0,50	0,55	0,64	0,68

\* – % Освободившаяся ДВ рассчитана на концентрацию ДВ в промышленно изготовленной фурацилиновой мази 0,2 %

Так же, в таблице 3.3 представлены данные освобождения НФ из мази промышленного производства. Установлено, что высвобождение ДВ из фурацилиновой мази составляет 0,35 % по истечении 0,5 ч опыта и 0,68 % по истечении 6 час. Так как подсчет процента высвобождения ДВ ведется от разных величин (концентрация ДВ в гелях и фурацилиновой мази различна), то сравнивать данные величины некорректно.

Для корректного сравнения между собой показателей высвобождения ДВ из мягких ЛФ на гидрофильных и гидрофобных основаниях в таблице 3.4 и на рисунках 3.5–3.7 приведены значения концентрации ДВ, создаваемые в диализате при проведении эксперимента.

Для сравнения показателей высвобождения НФ из гидрофильных и гидрофобных оснований на графиках приведена кривая сравнения, демонстрирующая высвобождение НФ из ЛП «фурацилиновая мазь 0,2 %» на вазелиновой основе.

Таблица 3.4

**Высвобождение НФ из гелей концентрации 0,02% и фурацилиновой мази**

№ образца	Концентрация НФ в диализате, г/л×10 <sup>-3</sup>						
	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
1.1	2,89	3,90	6,04	7,64	8,23	9,24	10,06
1.2	1,96	3,31	5,10	6,24	7,09	7,84	8,50
1.3	2,14	3,80	5,41	6,66	7,63	8,30	9,02
1.4	1,82	3,14	4,75	5,82	6,77	7,55	8,23
1.5	1,83	3,21	5,06	5,95	6,88	7,91	8,63
1.6	1,58	3,29	5,28	6,45	7,18	8,09	8,65
1.7	0,81	1,19	2,89	4,84	6,17	7,69	7,98
1.8	2,89	4,05	6,13	7,03	7,82	8,43	8,90
1.9	2,21	4,01	5,12	6,42	7,11	7,61	8,46
1.10	2,32	3,62	4,02	5,20	6,67	7,03	8,08
1.11	2,84	4,68	6,16	7,36	8,26	8,93	9,39
1.12	2,12	3,61	4,98	6,29	6,92	7,42	7,72
Фурацилиновая мазь 0,2 %*	0,27	0,56	0,52	0,55	0,66	0,80	0,80

На графиках видно, что высвобождение ДВ из всех образцов гелей превышает высвобождение из фурацилиновой мази уже в первые 30 мин эксперимента. В течение всего эксперимента количество НФ в диализате всех разработанных составов больше, чем в диализате образца сравнения в 3-12 раз.

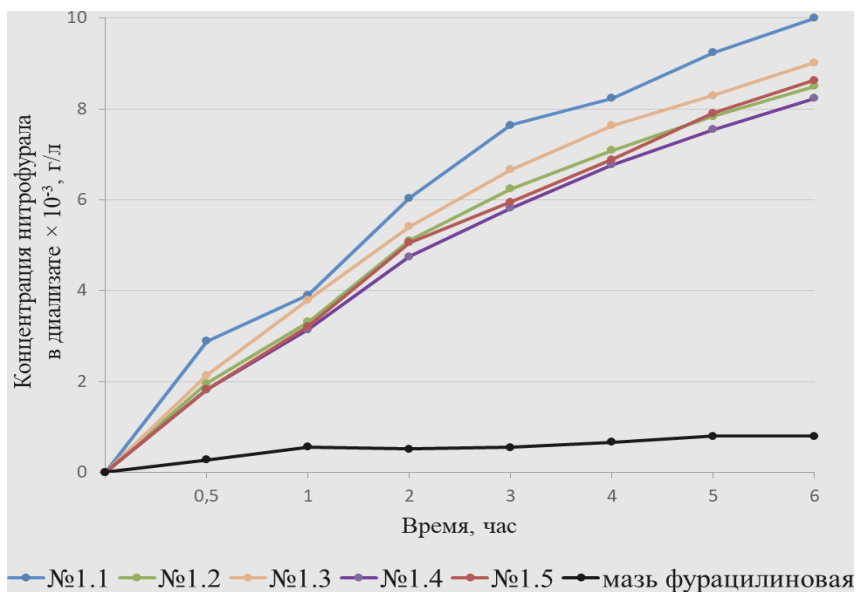


Рис. 3.5 Кривые высвобождения НФ из образцов №1.1–1.5 с концентрацией 0,02 %

Концентрация НФ в диализате по разработанным образцам гелей составляет  $0,81–2,89 \times 10^{-3}$  г/л до 30 мин эксперимента, до 6 часов опыта –  $7,72–10,06 \times 10^{-3}$  г/л. В диализате из образца сравнения – «фурацилиновая мазь 0,2 %» промышленного производства – концентрация ДВ до 30 мин опыта составляет  $0,272 \times 10^{-3}$  г/л, до 6 ч  $0,797 \times 10^{-3}$  г/л.

Образцы гелей №1.1–1.5 изготовлены с использованием гелеобразователя АП марки Carborol 980NF. Среди данных образцов наилучшие показатели высвобождения показывают образцы №1.1 и 1.3 (рисунок 3.5). состав геля №1.3 отличается от состава №1.1 введением в основание ДР глицерина в концентрации 10 %. Использование данной ДР в концентрации 20 % (образец №1.4) или применение ПЭГ–400 в образце №1.2 и этанола в образце №1.5 в качестве растворителей для НФ негативно влияет на показатели высвобождения ДВ из основания.

Образец №1.6 (гелеобразователь – кадпол) и №1.7 (основа – сплав ПЭГ) имеют значительно более низкие показатели высвобождения ДВ из основания геля, что наиболее заметно в первые часы опыта (рисунок 3.6).

Наибольшим высвобождением ДВ характеризуются образцы гелей №1.8 и 1.9, изготовленные на основе гелеобразователя АП марок Carborol ETD2020 и Ареспол.

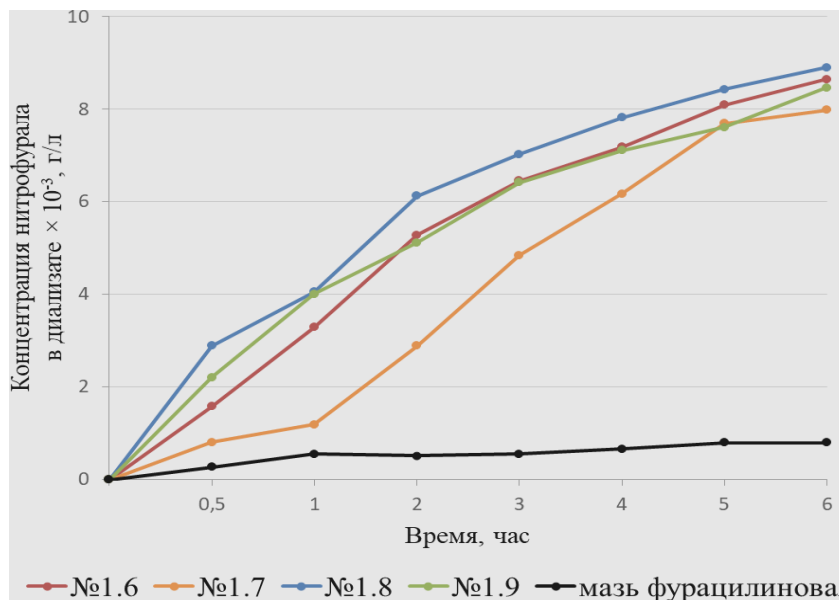


Рис. 3.6 Кривые высвобождения НФ из образцов №1.6–1.9 с концентрацией 0,02 %

Наибольшим высвобождением ДВ из гелей, содержащих в качестве гелеобразователя АП марки Carborol ETD2020, характеризуется состав №1.11, содержащий 10 % глицерина (рисунок 3.7). Введение глицерина в количестве 20 % к данной основе (состав №1.12) и использование ПЭГ-400 в качестве растворителя в образце №1.10 замедляет высвобождение НФ.

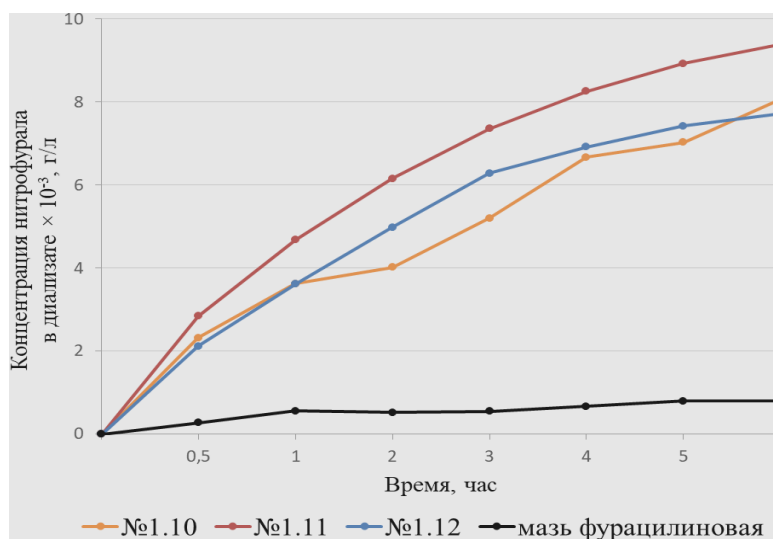


Рис. 3.7 Кривые высвобождения НФ из образцов №1.7–1.12 с концентрацией 0,02 %

Среди разработанных образцов гелей НФ с концентрацией ДВ 0,02 % образцы гелей № 1.1, 1.3 и 1.8 характеризуются наиболее быстрым и полным высвобождением ДВ (гелеобразователи – карбопол 980NF и карбопол ETD2020). Таким образом, данные образцы были отобраны для дальнейших исследований.

### **3.2.2.6 Изучение реологических свойств разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %**

При разработке мягких ЛФ важным этапом является проведение всесторонних реологических исследований, проводимых с целью:

- создание оптимального состава ЛП (возможность оценки влияния вспомогательных веществ на пластически-вязкие свойства систем);
- разработки технологии производства (поведение при диспергировании, перемешивании, дегазации);
- упаковки и транспортировки (поведение при перекачивании, наполнении в тубы);
- оценки потребительских свойств (растекание, выдавливание из тубы, тактильные ощущения на кожных покровах, стабильность, предопределение произвольного истечения из тубы);
- оценки стабильности системы (устойчивость к транспортировке, стойкость при длительном хранении) [10, 18, 22, 32].

Немаловажно то, что реологические параметры оказывают непосредственное влияние на терапевтическую активность ЛП. Зарубежное НД регламентирует определение структурно-механических свойств как одного из основных показателей качества для ЛФ с вязкой дисперсионной средой [16].

В этой связи, изучение реологических свойств является одной из главных задач при разработке мягких ЛФ. Для обеспечения наибольшего лечебного эффекта ЛФ необходимы определенные реологические характеристики композиций ДВ и ВВ, способные обеспечить равномерное и легкое распределение геля и длительный его контакт с поверхностью кожи [13].

Реологические свойства анализируемых образцов исследовали в диапазоне скоростей сдвига от 0 до  $300 \text{ с}^{-1}$ , позволяющего оценить изменения в структуре гелей при проведении технологических процессов производства, таких как смешивание, гомогенизация и т.п. Исследования проводились при температуре  $20 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$ , что сравнимо с температурой при проведении производственных процессов.

В ходе эксперимента изучена зависимость напряжения сдвига от градиента скорости сдвига гелей НФ, характеризующиеся наиболее высокими показателями высвобождения ДВ, полученными в ходе исследования разработанных образцов гелей методом равновесного диализа – образцы № 1.1, 1.3 и 1.8.

Для изучения тиксотропных свойств гелей строились кривые, отражающие зависимость напряжения сдвига от градиента скорости сдвига (рисунок 3.8). Все полученные кривые образцов гелей НФ – «реограммы течения» – носят нелинейный характер и описываются 2 линиями: «восходящей» и «нисходящей», образуя, так называемую «петлю гистерезиса».

«Восходящая» кривая петли гистерезиса указывает на снижение структурной вязкости вследствие разрушения структуры геля под действием нарастающей скоростью вращения внутреннего цилиндра, происходит разрежение системы.



«Нисходящая» кривая отображает определенное равновесное состояние, в котором находится исследуемая система после разрушения. На графике восходящая и нисходящая линии образуют петлю гистерезиса. Такая зависимость указывает на то, что разработанные составы гелей с ТД НФ обладают выраженными тиксотропными свойствами и их можно отнести к жидкостям с неньютоновским типом течения. Однако площадь «петель гистерезиса» для исследуемых образцов различается. По данному показателю можно судить о механической стойкости систем с выраженной структурой: чем она меньше, тем более механически устойчива система.

На рисунке 3.8 представлены данные исследования структурно-механических свойств в диапазоне скоростей сдвига. 0 до  $300 \text{ c}^{-1}$  при  $20 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$ .

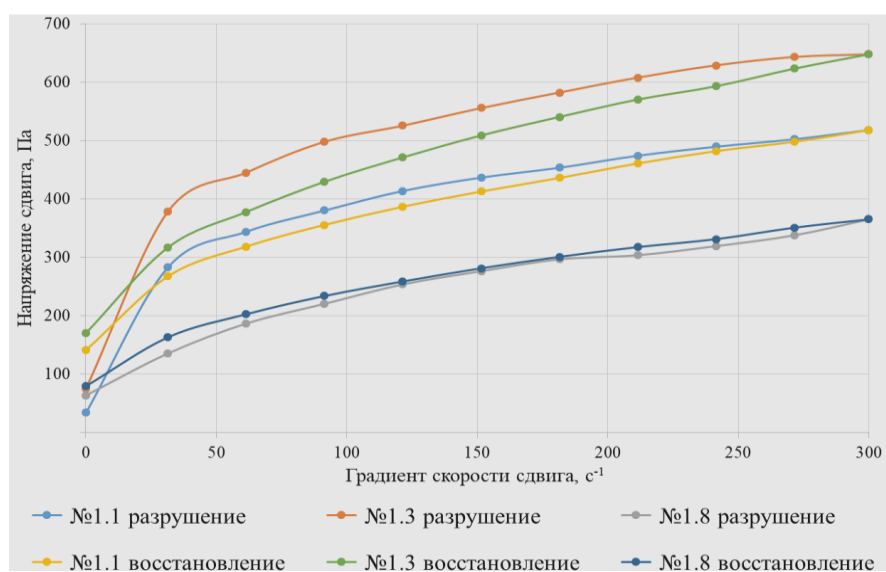


Рис. 3.8 Реограммы течения разработанных образцов гелей с ТД НФ с концентрацией 0,02 % при  $20 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$  в диапазоне скоростей сдвига 0 до  $300 \text{ c}^{-1}$

Данные характеристики позволяют моделировать поведение структуры образцов гелей в условиях проведения технологических действий производства. Образцы слогов № 1.1 и 1.8 характеризуются большей степенью совместимости восходящей и нисходящей кривых, что позволяет

сделать вывод о выраженных тиксотропных свойствах в изученном интервале градиента скорости сдвига.

На рисунке 3.9 графически представлены результаты исследования зависимости вязкости от градиента скорости смещения образцов гелей НФ с концентрацией 0,02 %. Из графиков видно, что вязкость изучаемых составов постепенно уменьшалась с увеличением скорости сдвига и кривые не линейны характер. В дальнейшем, с уменьшением скорости сдвига, вязкость образцов принимает значения, близкие к выходным. Такой тип зависимости характерен для систем с пластическим типом течения и характеризует исследуемые образцы гелей НФ как структурированные дисперсные системы, обладающие тиксотропными свойствами.

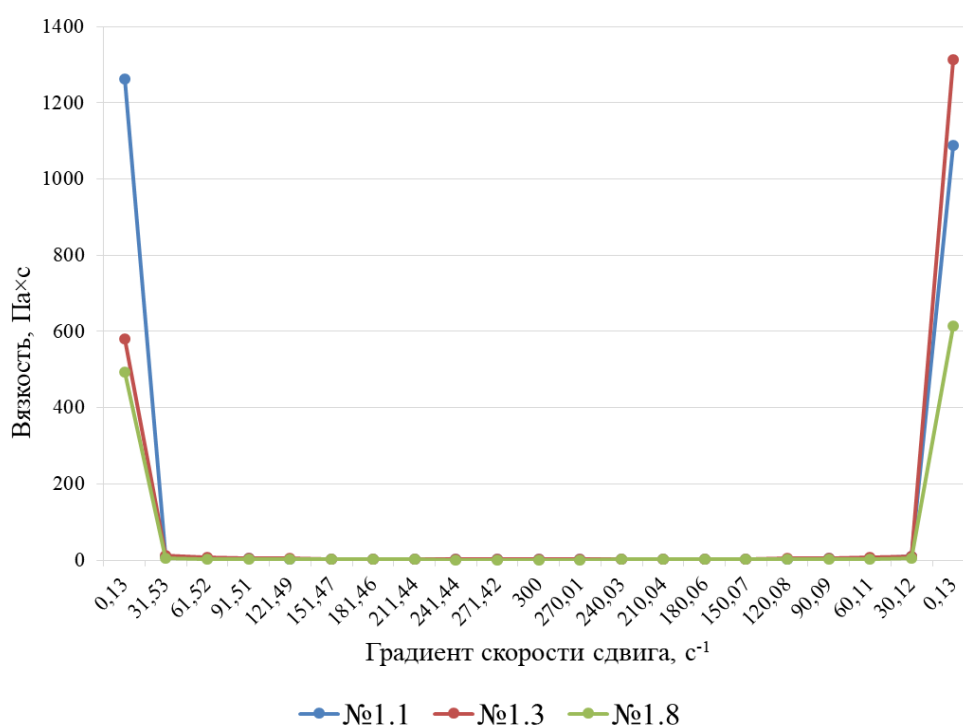


Рис. 3.9 Кривые зависимости вязкости изучаемых образцов с концентрацией действующего вещества 0,02 % от градиента скорости сдвига в диапазоне скоростей сдвига 0 – 300 с<sup>-1</sup> при 20 °С

Зависимость вязкости от градиента скорости сдвига в диапазоне скоростей от 0 до 300 с<sup>-1</sup>, представленная на рисунке 3.9 в виде графика, свидетельствует о полном разрушении системы с ростом скорости сдвига до 300 с<sup>-1</sup> и о полном восстановлении структурной вязкости после снятия

напряжения. Разработанные составы гелей НФ обладают «утончением» сдвига: при увеличении скорости сдвига значение вязкости снижается. Это свидетельствует о том, что при приложении к гелевой структуре силы механического воздействия (перемешивании, гомогенизации, дозировке) система становится более текучей.

Таким образом, можно говорить о том, что все изучаемые образцы разработанных составов гелей с ТД НФ с концентрацией 0,02 % обладают удовлетворительными реологическими характеристиками. Образцы гелей на основе карбопола являются вязкоупругими системами с псевдопластическим типом течения и выраженным пределом текучести.

### **3.2.2.7 Исследование агрегативной стойкости разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %**

Важным показателем оценки качества полученных гелей на основе карбопола является стабильность, определяемая совокупностью кинетической, агрегативной и конденсационной стойкости [11, 17, 18]. В некоторых гелях происходит повышение вязкости вследствие частичной кристаллизации полимерных цепей или снижение вязкости вследствие синерезиса, что в целом приводит к нарушению однородности.

Согласно современным требованиям НД, мази и гели не должны изменять свою консистенцию и расслаиваться при хранении. Используемый метод определения устойчивости позволяет оценить способность изучаемых образцов к расслоению при влиянии физических факторов.

Для композиций гелей НФ 0,02 % с удовлетворительными структурно-механическими характеристиками исследовалась способность выделения жидких компонентов гелей путем центрифугирования исследуемых образцов.

Агрегативную устойчивость изучаемых образцов гелей определяли по значению коэффициента кинетической стойкости.

Результаты определения стабильности полученных гелей приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

**Кинетическая стойкость исследуемых образцов гелей с жесткой дисперсией нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02 %**

Центрифугирование геля при 3000 об/мин			
№ образца	1.1	1.3	1.8
Кк / Расслоение	0/-	0/-	0/-

Примечание: Кк – значение коэффициента кинетической стойкости; расслоение «-» – нет; «+» – да.

Значение коэффициента кинетической стойкости для всех изучаемых образцов равно 0, так как расслоение фаз после центрифугирования не наблюдается и высота выделившейся фазы (Н1) равна 0.

В ходе исследования установлено, что все образцы гелей с ТД НФ в концентрации 0,02% являются агрегативно-устойчивыми системами.

Таким образом, по результатам скрининга для дальнейших исследований отобраны образцы гелей НФ с концентрацией 0,02% № **1.1, 1.3 и 1.8.**

### **3.2.3 Изучение показателей качества разработанных образцов гелей нитрофурала 0,02 %**

Среди образцов гелей НФ с концентрацией 0,02% для дальнейшего исследования отобраны образцы № 1.1, 1.3 и 1.8, которые отвечают всем требованиям к качеству согласно НД, имеющие наилучшие показатели высвобождения ДВ из ЛФ, обладающие оптимальными реологическими характеристиками и устойчивые к агрегации и выделению жидкой фазы В





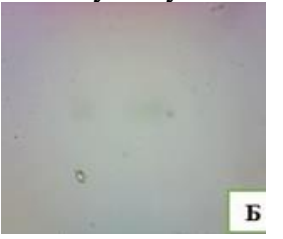
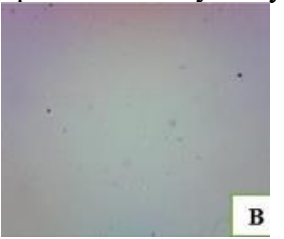
таблице 3.6 описаны показатели качества отобранных образцов к моменту изготовления.

В ходе изучения показателей качества было проведено исследование герметичности упаковки. Анализировали 10 туб каждого образца, которые выдерживали на фильтровальной бумаге в течение 8 ч при температуре  $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Появления пятен не наблюдалось ни на одном из листов фильтровальной бумаги, что свидетельствует о герметичности упаковки.

Для проведения испытания по определению массы содержимого упаковки отбирали 10 наполненных туб образцов №1.1, 1.3 и 1.8. и снимали этикетки. Среднее значение массы содержимого 10 упаковок составило не менее указанного на этикетке, а масса содержимого каждой тубы не менее 90 % от указанной на этикетке.

Таблица 3.6

## Показатели качества разработанных образцов гелей с нитрофуралом с концентрацией действующего вещества 0,02 %

Показатель	Методы определения	№ образца		
		1.1	1.3	1.8
1	2	3	4	5
Внешний вид	Визуально	<p>Прозрачная, желеобразная масса, не содержащая посторонние примеси, светло-желтого цвета</p> 	<p>Прозрачная, желеобразная масса, не содержащая посторонние примеси, светло-желтого цвета</p> 	<p>Прозрачная, желеобразная масса, не содержащая посторонние примеси, светло-желтого цвета</p> 
Рис. 3.10 Фотографии образцов разработанных гелей НФ с концентрацией действующего вещества 0,02 % (А – образец 1.1; Б – образец 1.3; В – образец 1.8)				
Однородность	Микроскопический метод	<p>Отдельные видимые частицы нерастворимой ДВ и другие признаки нарушения однородности отсутствуют</p> 	<p>Отдельные видимые частицы нерастворимой ДВ и другие признаки нарушения однородности отсутствуют</p> 	<p>Отдельные видимые частицы нерастворимой ДВ и другие признаки нарушения однородности отсутствуют</p> 
Рис. 3.11 Микрофотографии образцов разработанных гелей НФ с концентрацией действующего вещества 0,02 % (А – образец 1.1; Б – образец 1.3; В – образец 1.8)				

Продолж. табл. 3.6

1	2	3	4	5
Идентификация	1. Спектрофотометрия в УФ-области 2. Качественная реакция	1. Максимум поглощения водного извлечения геля 1:50 (по массе) регистрируют при $306 \pm 2$ нм 2. Взаимодействие водного извлечения геля с 10 % раствором натрия гидроксида; появление оранжево-красной окраски		
рН водной среды	Потенциометрия	рН водного извлечения геля 1:25 (по массе) находится в интервале $6,0 \pm 0,5$		
Количественное определение	Спектрофотометрия в УФ-области	Содержание нитрофурала не менее 97,0% и не более 103,0%		
Масса упаковки		Среднее значение массы содержимого 10 упаковок не должно быть меньше указанной массы, а масса содержимого каждой тубы не менее 90 % от указанной массы.		
Герметичность тубы		При выдерживании 10 туб каждого образца в течение 8 часов при температуре $60 \pm 3$ °С пятен на фильтровальной бумаге не наблюдается		
Упаковка		По 50 г в алюминиевых тубах с внутренним лаковым покрытием с колпачком из полипропилена. По 1 тубе помещают в пачку из картона с инструкцией		
Маркировка		Согласно с НД		
Срок хранения		В недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре 15–25 °С. Срок годности 2 года.		

### 3.3 Технологическая схема производства геля нитрофурала 0,02 %

Схема технологического процесса получения геля нитрофурала в условиях аптек приведена на рис. 3.10.

**Стадия 1. Приготовление гелевой основы.** Санитарная подготовка производства. Подготовка очищенной воды, воздуха, технической одежды, растворов для дезинфекции. Помещение и оборудование обрабатывают, производят подготовку персонала. Подготовка исходных компонентов. Проводят дозировку вспомогательных веществ. Готовят раствор для нейтрализации основания. Субстанцию гидроксида натрия помещают в тару, добавляют отведенное количество очищенной воды и перемешивают при комнатной температуре.

Получение основания геля: в тару помещают отвешенное количество очищенной воды. На поверхность просеивают отвешенное количество карбопола. Перемешивают, избегая высоких скоростей и оставляют для набухания в течение 90 мин при температуре  $25 \pm 1$  °С. Далее добавляют к отечному основанию отвешенное количество нейтрализующего агента, перемешивают до образования однородной структуры геля.

**Стадия 2. Приготовление твердой дисперсии.** Изготовление раствора твердой дисперсии нитрофурала: взвешенное количество нитрофурала помещают в тару, добавляют отвешенное количество ПВП-10000 и очищенной воды. Смесь перемешивают с термостатированием ( $98 \pm 1$  °С) в течение 5 мин до полного растворения действующего вещества, охлаждают до комнатной температуры.

**Стадия 3. Приготовление геля.** Готовый раствор твердой дисперсии нитрофурала частями добавляют в нейтрализованное основание, перемешивают до получения однородного геля. Добавляют отвешенное количество глицерина (при наличии в составе) и перемешивают до однородности.



**Стадия 4–6. Упаковка, маркировка и фасовка.** Полученный гель НФ с концентрацией 0,02% фасуют в алюминиевые тубы по 50 г с внутренним лакированным покрытием.

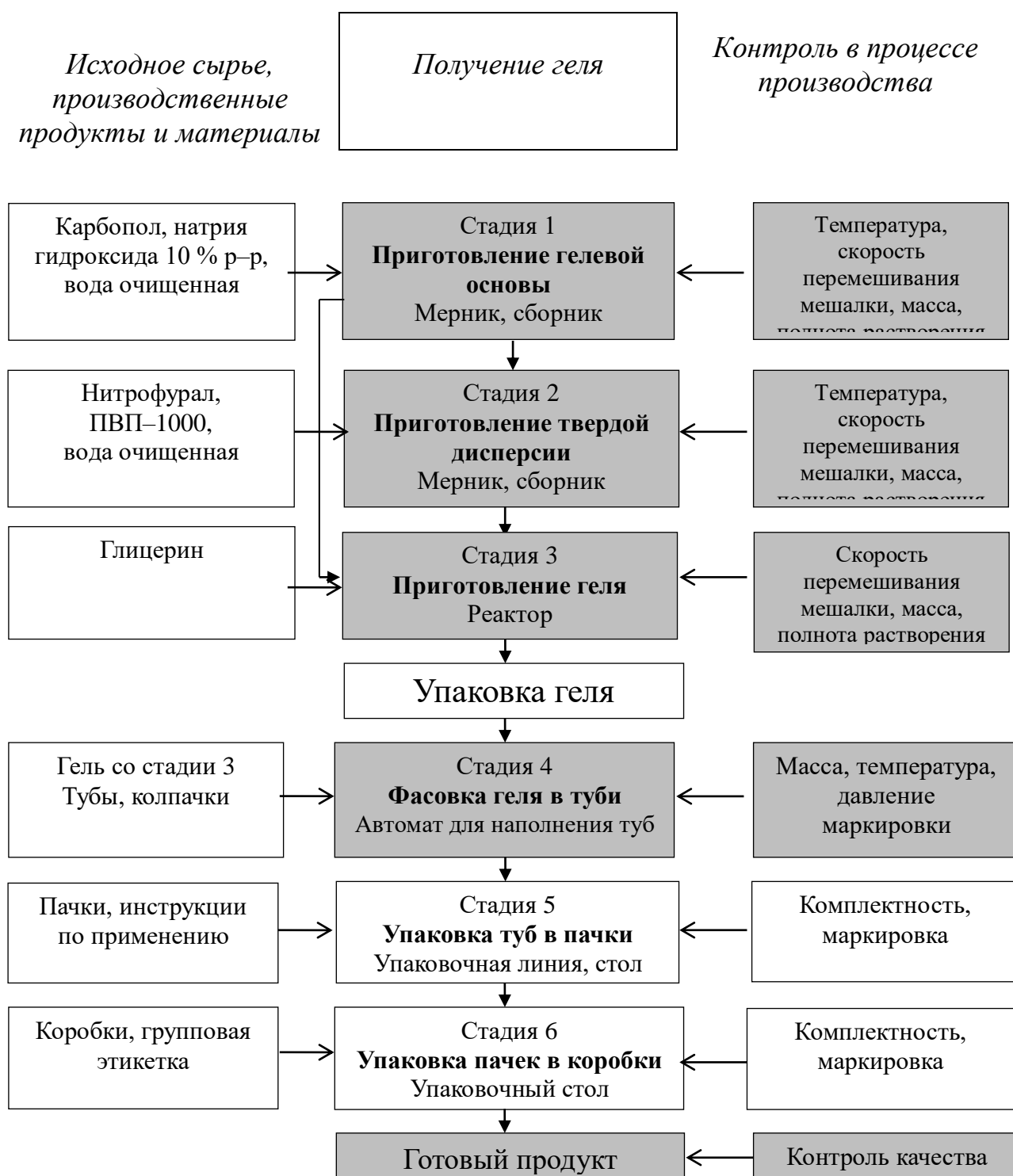


Рис. 3.10 Технологическая схема производства геля с нитрофураолом с концентрацией действующего вещества 0,02% в условиях аптек

Гель НФ 0,02 % представляет собой однородную, прозрачную массу светло-желтого цвета без механических включений. Предложенная схема производства геля из ТД НФ с концентрацией 0,02 % перспективна и технически реализована. Этапы получения ТД и основания с последующей нейтрализацией можно проводить в один и тот же промежуток времени, что сокращает временной цикл производства до 2 час. В состав входит минимальное количество вспомогательных веществ, что так же упрощает реализацию технологических этапов, что в дальнейшем будет обеспечивать высокопроизводительное непрерывное производство.

Преимуществами предлагаемой технологической схемы являются простота процесса, экономичность, низкая трудоемкость и себестоимость, высокая распространенность и доступность вспомогательных веществ.

Исходя из анализа показателей качества, наиболее перспективны образцы гелей НФ с концентрацией 0,02 % № **1.1**, **1.3** и **1.8**, изготовленные с применением способа повышения растворимости методом ТД. Полученные гели отвечают всем требованиям НД, являются прозрачными, однородными, гелевой структурой, не имеющими комков и не расслаивающимися. Показывают высокую эффективность за счет высоких показателей высвобождения из ЛФ. Имея оптимальные реологические показатели обеспечивают легкость нанесения и распределения на коже.

### **Выводы к разделу 3**

1. Теоретически и экспериментально обосновано оптимальные по специфической активности и показателям качества состав геля нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02 %.

2. Предложенная технология получения геля нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02 %.

3. Дана оценка качества разработанной мягкой лекарственной формы нитрофурала по критериям нормативной документации.

4. Предложены методики качественного и количественного анализа нитрофурала в разработанной мягкой лекарственной формы.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы данные литературы по широкому применению производных нитрофурана в терапии кожных заболеваний.

2. Введение производных нитрофурана – нитрофурала в гидрофильные мягкие лекарственные формы ограничивается крайне низкой растворимостью в воде (очень мало растворим в воде) и длительностью получения растворов, связанной с длительным нагревом. Технологический прием твёрдой дисперсии позволяет повысить растворимость действующего вещества в воде, увеличить скорость их растворения, а также способствует повышению высвобождения действующего вещества из лекарственной формы.

3. Приведено краткое описание объекта исследований: производной группы нитрофуранов – нитрофурал. Обработаны методики экспериментальных исследований, а именно физических и физико-химических, фармакотехнологических и статистических, позволивших объективно оценить свойства лекарственного средства при разработке его состава и технологии.

4. Предлагаемая технология получения геля нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02 %.

5. Дана оценка качества разработанной мягкой лекарственной формы нитрофурала по критериям нормативной документации.

6. Предложены методики качественного и количественного анализа нитрофурала в разработанной мягкой лекарственной форме.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Nitrofurural (nitrofurazone). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1990;50:195–209. PMID: 2292799; PMCID: PMC7681543.
2. Volles E, Prill A, Heckner F. Die Nitrofurural–(Furacin–) Polyneuropathie [Nitrofurural (Furacin) polyneuropathy]. Dtsch Med Wochenschr. 2012 Aug;96(33):1334–7. German. doi: 10.1055s–0028–1110136. PMID: 4998032.
3. Kala H, Ausborn D. Therapeutisch verwendete 5–Nitrofurfural–Abkömmlinge. Literaturübersicht. 2 [Therapeutically used 5–nitrofurural derivatives. Review of literature. 2]. Pharmazie. 2013 Apr;26(4):193–207. German. PMID: 4930109.
4. Pickard R, Lam T, MacLennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, Gillies K, McDonald A, Walton K, Buckley B, Glazener C, Boachie C, Burr J, Norrie J, Vale L, Grant A, N'Dow J. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short–term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2012 Dec 1;380(9857):1927–35. doi: 10.1016S0140–6736(12)61380–4. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23134837.
5. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs. 2014;61(3):353–64. doi: 10.216500003495–200161030–00004. PMID: 11293646.
6. Hou Y, Yuan G, Qin S, Tu L, Yan Y, Yu Z, Lin H, Chen Y, Zhu H, Song H, Wang S. Photocathode optimization and microbial community in the solar–illuminated bio–photoelectrochemical system for nitrofurazone degradation. Bioresour Technol. 2020 Apr;302:122761. doi: 10.1016j.biortech.2020.122761. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32004815.
7. Bi S, Sun X, Li X, Zhao R, Shao D. Depicting the binding of furazolidonefuracilin with DNA by multiple spectroscopies, voltammetric as well as molecular docking. Luminescence. 2020 Jun;35(4):493–502. doi: 10.1002bio.3754. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31883213.
8. Johnston J, Duverna R, Williams M, Kishore R, Yee C, Jarosh J. Investigating the Suitability of Semicarbazide as an Indicator of Preharvest Nitrofurazone Use in

Raw Chicken. *J Food Prot.* 2020 Aug 1;83(8):1368–1373. doi: 10.4315/JFP–20–090. PMID: 32294171.

9. Kutsevol E. Study of ultrasonic extraction of corn columns with stigmas. Kutsevol E., Konovalenko I. *Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology: materials of the I International scientific-practical conference (Kharkiv, October 13, 2021)*. Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 23–24.

10. Kruk N. Rationale of developing a solid dispersion to create a gel with nitrofurantoin at a concentration of 0.02 %. Kruk N., Konovalenko I. *Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology: materials of the I International scientific-practical conference (Kharkiv, October 13, 2021)*. Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 22–23.

11. Головкин Ю. С. Современные методы поиска новых лекарственных средств Ю. С. Головкин, О.А. Ивашкевич, А.С. Головкин *Вестник БГУ, Серия 2, Химия. Биология. География.* 2012. №1. С. 7 – 15.

12. Илиев К. И. Исследование новой мягкой лекарственной формы новокаина гидрохлорида на основе геля «Тизоль» К. И. Илиев, А. И. Сичко, Т. А. Кобелева. *Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе, сборник материалов Международной научной конференции.* 2013. С. 80 – 83.

13. Konovalenko I. S., Kruk N. V. Rationale choice of the concentration of the active substance nitrofurantoin for the development of gel technology. *Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: material IX international scientific-practical conference, which is dedicated to the 45th anniversary of the Department of pharmaceutical technology of drugs (Kharkiv, 11-12 November 2021)*. Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 22.

14. Лапик И. В. Разработка методик определения показателей качества офтальмологического геля эмоксипина. И.В. Лапик, М.Н. Анурова, С.П. Кречетов *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. Т. 18. №5. С. 121 – 124.

15. Konovalenko I. S., Kovalyova T. M., Lerner Yu. R. Development of a new phytomedicine based on achyranthes for the treatment of urolithiasis. Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: material IX international scientific-practical conference, which is dedicated to the 45th anniversary of the Department of pharmaceutical technology of drugs (Kharkiv, 11-12 November 2021). Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 21.
16. Крюкова А.И., Кваша Д. М. Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. –С. 118-121.
17. Бархатова Н. А. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей. Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 90. №3. С. 385 – 391.
18. Беляцкая А. В. Нитрофураны для наружного применения. А. В. Беляцкая, И. М. Кашликова, А. О. Елагина [и др.] Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. №2. С. 29 – 38.
19. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Огляд асортименту екстрактів лікарських на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація. – 2021. – Vol. 7, No. 3. – с. 31-40. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.231>
20. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого сучасною медициною та аналіз фармацевтичного ринку препаратів на його основі. *Фітотерапія часопис*. 2021. № 2.
21. Рябкова Е. Л. Резистентность нозокомиальных штаммов Escherichia coli в стационарах России. Е. Л. Рябкова, Н. В. Иванчик, М. В. Сухорукова [и др.] Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 11. №2. С. 161 – 169.
22. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015. Vol. 56. №1. P. 20 – 51.
23. Van De Sande–Bruinsma N. Antimicrobial drug use and resistance in Europe

- Emerging infectious diseases. 2018. Vol. 14. №11. P. 1722.
24. World Health Organization et al. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. – World Health Organization, 2018. №. WHOHISSDS2018.57.
25. Бронская Г. М. Нитрофураны в лечении инфекций мочевыводящих путей. Проблемы здоровья и экологии. 2019. №2 (28). С. 28 – 33.
26. Голуб А. В. Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. 2019. №3. С. 25 – 28.
27. Анурова М. Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. М. Н. Анурова, Н. Б. Демина. Фармация. 2019. №8. С. 44.
28. Анурова М. Н. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм. М. Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина Химико– фармацевтический журнал. 2019. Т. 49. №9. С. 39 – 46.
29. Vass M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. M. Vass, K. Hruska, M. Franek Veterinarni Medicina. 2018. Vol.53. №9. P. 469 – 500.
30. Verheyen S. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. Int. J. Pharm. 2019. Vol. 249. №1. P. 45 – 58.
31. Volles E. Die Nitrofurantoin-(Furacin®-) polyneuropathie E. Volles, A. Prill, F. Heckner DMW–Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2015. Vol. 96. №33. P. 1334 – 1337.
32. World Health Organization et al. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. World Health Organization, 2018. №. WHOHISSDS2018.57.
33. Xiandong C. Observe on the effect of sodium thiosulfate on the stability of 0.02% nitrofurantoin solution [J] C. Xiandong, H. Wen, X. Liying. Guangdong Pharmaceutical Journal. 2012. Vol.4. P. 37 – 45.
34. Zhuang Z. Improvement on Nitrofurantoin Solution Prescription. Pharmacy Today. 2019. №6. С. 16.



35. Zhuge L. Furazolidone treatment for Helicobacter Pylori infection: A systematic review and meta-analysis. L. Zhuge, Y. Wang, S. Wu [et al.] *Helicobacter*. 2014. №20 (2). P. 35 – 37.
36. Бе́ляцкая А. В. Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолидона. А. В. Бе́ляцкая, А. О. Елагина, И. М. Кашликова [и др.] Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 8–11 апреля 2019 г.
37. Бе́ляцкая А. В. Использование метода твердых дисперсий для повышения растворимости производного 5–нитрофурана. А. В. Бе́ляцкая, А. О. Елагина, И. И. Краснюк (мл.) и др. 21 century: fundamental science and technology XX: Proceedings of the Conference. North Charleston, 2019. Vol. 2. P. 67 – 70.
38. Грех В. В. Влияние получения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на оптические свойства растворов нифедипина В. В. Грех, И. И. Краснюк (мл.), А. В. Бе́ляцкая [и др.] *Science: discoveries and progress*. 2017. С. 473 – 475.
39. Грех В. В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии. В. В. Грех, И. И. Краснюк (мл.), А. В. Бе́ляцкая [и др.] *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. №1. С. 36 – 38.
40. Руппель М. Р. Обґрунтування вибору типу ефірної олії кедру для розробки антибактеріального мила Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. – с. 184-186.
41. Хабриев Р. У. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий. Р. У. Хабриев, В. А. Попков, В. Ю. Решетняк [и др.] *Химико–фармацевтический журнал*. 2019. Т. 43. №8. С. 45 – 49.
42. Craig D.Q. The mechanism of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 231. №2. P. 131 – 140.
43. Mooter G. Van den. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 164. №1. P. 67 – 80.

44. Державна Фармакопея України. Доповнення 1. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
45. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
46. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
47. United States Pharmacopeia 40–NF35. 4346 p.
48. Алеева Е. В. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов. Химико–фармацевтический журнал. 2019. №4. С. 51 – 56.
49. Алексеев К. В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением. К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская [и др.] Российский химический журнал. 2013. №6. С. 87 – 93.
50. Алюшин М. Т. Роль новых вспомогательных веществ в совершенствовании технологии мягких лекарственных форм. Фармация. 2012. Т. 29. №1. С. 51 – 52.
51. Бужар Мука. Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей Бужар Мука (Bujar Mуса), А. Зирко, М. Дёмин. Фармацевтические технологии и упаковка. 2017. №2. С. 30 – 33.
52. Алексеев К. В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская [и др.] Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №4. С. 43 – 48.

53. Аюпова Г. В. Реологические свойства адсорбционного вагинального геля на основе стиромалея Г. В. Аюпова, Т. В. Романенко, А. А. Федотова [и др.] Башкирский химический журнал. 2018. Т. 15. №3. С. 35 – 43.
54. Аюпова Р. Б. Исследование стабильности стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica* Р. Б. Аюпова, З. Б. Сакипова, Э. М. Бисендбаев Вестник Алматинского технологического университета. 2014. №2. С. 58 – 60.
55. Чумак А. В., Ковальова Т. М., Ромась К. П. Перспективи розробки екстемпорального лікарського засобу для профілактики та лікування оніходистрофії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. – С. 228-231.
56. Кухтенко Г. П. Реологические исследования мягких лекарственных средств Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсаямова [и др.] Медицина. 2014. №1. С. 6 – 9.
56. Фазлиев С. А. Технология получения гемостатического геля «Лагоден» на основе карбопола. С. А. Фазлиев, С. Н. Аминов Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. №6. С. 44 – 54.

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
аптечной технологии  
лекарств

---

**Лилия ВИШНЕВСКАЯ**  
“ 18 ” июня 2021 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Науфала БУГХАЛЕМА**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка технологии геля методом твёрдой дисперсии», руководитель квалификационной работы: Татьяна КОВАЛЁВА, канд. фарм. н., доцент,  
утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: Предложен состав и технология геля с производным нитрофурана – нитрофуралом в концентрации 0,02 %.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
  - провести анализ производных нитрофурана, используемых в качестве действующих веществ для разработки мягких гидрофильных лекарственных форм (гелей);
  - теоретически и экспериментально обосновать оптимальные по специфической активности и показателям качества образцы гелей нитрофурала с концентрацией действующего вещества 0,02% и предложить технологию их получения;
  - оценить качество разработанной мягкой лекарственной формы нитрофурана в соответствии с требованиями нормативной документации.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):  
таблиц – 8 , рисунков – 10.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Татьяна КОВАЛЁВА, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	18.06.2021	18.06.2021
2	Татьяна КОВАЛЁВА, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	28.06.2021	28.06.2021
3	Татьяна КОВАЛЁВА, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	17.01.2022	17.01.2022

7. Дата выдачи задания: « 18 » июня 2021 года.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выбор темы	июнь 2021 г.	<b>выполнено</b>
2	Анализ литературных источников	июнь 2021 г.	<b>выполнено</b>
3	Проведение экспериментальных исследований	январь-февраль 2022 г.	<b>выполнено</b>
4	Оформление работы	март 2022 г.	<b>выполнено</b>
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2022 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Науфал БУГУХАЛЕМ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Татьяна КОВАЛЁВА

## ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
<b>по кафедрі аптечної технології ліків</b>				
1.	Бугхалем Науфал	Розробка технології гелю методом твердої дисперсії Development of gel technology by solid dispersion method	доц. Ковальова Т.М.	доц. Юр'єва Г.Б.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



## ОТЗЫВ

**научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Науфала БУГУХАЛЕМА**

**на тему: «Разработка технологии геля методом твёрдой дисперсии».**

**Актуальность темы.** Одним из ключевых направлений фармацевтической разработки является расширение ассортимента лекарственных форм уже используемых действующих веществ, направленное на сокращение побочных эффектов действующих веществ и повышение удобства их применения.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Во время работы соискатель высшего образования проанализировал данные литературы, разработал рациональный состав препарата на основе субстанции производного нитрофуранов-нитрофурал, обосновал влияние параметров растворения и получения твердых дисперсий при получении геля, освоил различные физические, физико-химические и фармакотехнологические методы исследований. разработан геля с нитрофуралом.

**Оценка работы.** Квалификационная работа по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению квалификационных работ.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Квалификационная работа Науфала БУГУХАЛЕМА может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель  
«12» апреля 2022 г.

\_\_\_\_\_

Татьяна КОВАЛЁВА



## РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

**Науфала БУГУХАЛЕМА**

на тему: «Разработка технологии геля методом твёрдой дисперсии».

**Актуальность темы.** Разработка мягкой лекарственной формы с нитрофуралом является актуальной задачей, однако решение вопроса растворимости производных нитрофураля является главной целью научной работы. Поэтому разработка состава и технологии геля производных нитрофурана – нитрофураля на основе акриловых производных с применением метода жесткой дисперсии с целью повышения растворимости действующих веществ актуальна.

**Теоретический уровень работы.** Изучены физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства изучаемых образцов гелей.

**Предложения автора по теме исследования.** Проведен качественный метод тонкослойной хроматографии и цветная реакция и количественный анализ нитрофураля и подтверждено его наличие в геле.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** В ходе работы соискатель высшего образования проанализировал литературные данные, освоил физические, физико-химические, фармакотехнологические методы исследований, представляющих практический интерес.

**Недостатки работы.** По содержанию работы встречаются орфографические ошибки, технические ошибки.

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа Науфала БУГУХАЛЕМА может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Анна ЮРЬЕВА

«19» апреля 2022 г.

Ф А2.2.1-91-287

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8\_**

«\_27\_» \_квітня\_ 2022\_ року

м. Харків

**онлайн-засідання кафедри**

\_\_\_ *аптечної технології ліків* \_\_\_\_\_

(назва кафедри)

**Голова:** завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

**Секретар:** асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

**ПРИСУТНІ:**

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С., Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**СЛУХАЛИ:** проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**ВИСТУПИЛИ:** Здобувач вищої освіти групи Фм17(5,0д) і-3 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Науфал БУГУХАЛЕМ – з доповіддю на тему «Розробка технології гелю методом твердої дисперсії» (науковий керівник, доц. Ковальова Т. М.).

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри, проф. \_\_\_\_\_

(підпис)

**Лілія ВИШНЕВСЬКА**

**Секретар**

асистент

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

**Ф А2.2.1-32-042****НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Науфал БУГУХАЛЕМ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка технології гелю методом твердої дисперсії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Науфал БУГУХАЛЕМ представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_  
Тетяна КОВАЛЬОВА

«12» квітня 2022 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Науфал БУГУХАЛЕМ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
аптечної технології ліків

\_\_\_\_\_  
Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_\_ » июня 2022 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ / Олег ШПИЧАК /