

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ
И ФЛЕБИТОВ»**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм18(5,0д)і-12

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Атаури Уссама

Руководитель: доцент кафедры технологий

фармацевтических препаратов, к.фарм.н.,

доцент Денис ПУЛЯЕВ

Рецензент: профессор кафедры заводской

технологии лекарств, д.фарм.н.,

профессор Инна КОВАЛЕВСКАЯ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена разработке состава геля для лечения ревматических заболеваний. Был проведен обзор литературы относительно развития мягких лекарственных форм. Изучена номенклатура препаратов для лечения ревматических заболеваний. Изучено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики гелевых основ и их качественные показатели. Разработана технология производства геля, содержащего экстракт гамамелиса и диклофенак диэтиламина.

Работа состоит из 52 страниц и включает введение, три главы, общие выводы, список использованных источников и приложения. Статья содержит 30 ссылок на научную литературу и иллюстрирована 16 рисунками и 5 таблицами.

Ключевые слова: экстракт гамамелиса, диклофенак диэтиламина, гель, фармацевтическая технология, лечение ревматических заболеваний.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the development of the composition of the gel for the treatment of rheumatic diseases. A review of the literature regarding the development of soft dosage forms was carried out. The nomenclature of drugs for the treatment of rheumatic diseases has been studied. The influence of excipients on the technological characteristics of gel bases and their quality indicators was studied. A technology has been developed for the production of a gel containing witch hazel extract and diclofenac diethylamine.

The work consists of 52 pages and includes an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and applications. The article contains 30 references to scientific literature and is illustrated with 16 figures and 5 tables.

Keywords: witch hazel extract, diclofenac diethylamine, gel, pharmaceutical technology, treatment of rheumatic diseases.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВСТУПЛЕНИЕ..... | 4 |
| РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО - ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА..... | 5 |
| 1.1. Этиология и патогенез заболеваний опорно-двигательного аппарата..... | 5 |
| 1.2. Терапия и профилактика флебитов..... | 7 |
| 1.3. Основные принципы фармакотерапии ревматических заболеваний и флебитов..... | 11 |
| ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1..... | |
| РАЗДЕЛ 2. ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 20 |
| 2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований..... | 20 |
| 2.2. Характеристика методов исследований..... | 23 |
| ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2..... | |
| РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА..... | 28 |
| 3.1. Определение физико-химических свойств действующих веществ..... | 28 |
| 3.2. Обоснование концентрации карбомера в составе геля..... | 40 |
| 3.3. Исследование влияния вспомогательных веществ на осмотические и технологические показатели геля..... | 42 |
| 3.4. Разработка технологии производства геля для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата..... | 45 |
| ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3..... | |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ..... | 49 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | 50 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. На сегодня в структуре общей заболеваемости населения Украины болезни опорно-двигательного аппарата занимают одну из лидирующих позиций. К тому же заболевания суставов имеют хронический прогрессирующий ход и приводят к потере работоспособности и инвалидности значительного процента больных с этой патологией. Кроме того, ревматические заболевания обычно сопровождаются венозным застоем в месте воспаления, которое приводит к развитию флебитов.

Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата и флебитов является длительным, непрерывным. Общие принципы лечения заболеваний, которые характеризуются наличием хронического воспалительного синдрома, заключаются в назначении этиотропной терапии, лечении заболеваний, которые вызывали развитие патологии, и устранении факторов, которые содействовали ее развитию. Поэтому при лечении болезней суставов, флебитов разного происхождения показано комплексное применение веществ с противовоспалительным, обезбаливающим, вентонизирующим, антитромботическим и антиэкссудативным действием.

Цель квалификационной работы – разработка научно-обоснованного состава геля с экстрактом гамамелиса и диклофенаком диэтиламина для лечения ревматических заболеваний.

Для достижения цели квалификационной работы необходимо решить следующие **задачи**:

- провести анализ источников литературы по вопросам местной терапии ревматических заболеваний;
- провести комплексные физико-химические, технологические и биофармацевтические исследования и создание оптимального состава мягкого лекарственного средства;
- научно обосновать выбор основы;
- разработать и обосновать технологию приготовления геля;

- провести исследования по установлению основных показателей качества разработанного состава геля;

Объектом исследования является разработка состава геля с сухим экстрактом гаммелиса и диклафенаком диэтиламином.

Предмет исследования – выбор вспомогательных веществ и их концентрации.

В процессе работы нами были использованы следующие **методы исследования**: комплекс физико-химических и технологических исследований для создания оптимального состава мягкой лекарственной формы.

Практическое значение полученных результатов. Использование результатов исследования позволят разработать состав новой мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом гаммелиса и диклофенаком диэтиламином для лечения ревматических заболеваний.

Апробация результатов исследования и публикации. Квалификационная работа апробирована на XXIX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (19-21 апреля 2023 г.). Опубликованы тезисы докладов: Ataoury Oussama, Puliaiev D.S. Development of composition of the gel for the treatment of arthritis and phlebitis "Current issues of the creation of new medicines" (April 19-21, 2023) X.: НФаУ, 2023. – С. 176-177.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, перечня использованных литературных источников, приложений. Квалификационная работа изложена на 52 страницах, включает 16 рисунков, 4 таблиц, а также 30 источников литературы.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО - ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

1.1. Этиология и патогенез заболеваний опорно-двигательного аппарата

Ревматические заболевания (РЗ) - это болезни, которые объединены по общему признаку - нарушению функций или структуры опорно-двигательного аппарата. К ним относят более 120 разнообразных по происхождению нозологических форм. В основе РЗ лежит системное или локальное воспаление соединительной ткани, а проявлением является поражение суставов [6, 24].

Заболевания, которые обусловлены патологией костно-мышечной системы, занимают второй место после ОРЗ по физической неработоспособности населения [14, 26]. Их социальное значение определяется большой распространенностью, постоянным ростом заболеваемости, трудовыми потерями, которые связаны с хроническим проявлением и значительной стоимостью лечения. [6, 17].

Среди ревматических заболеваний наиболее важное теоретическое и медико-социальное значения имеют ревматоидный артрит, остеоартроз, спондилоартропатии, системные заболевания соединительной ткани.

– Ревматоидный артрит (РА) - воспалительное ревматическое заболевание, которое характеризуется симметричным хроническим эрозийным артритом (синовитом) периферических суставов и системным зажигательным поражением внутренних органов.

Основой патогенеза РА является сложное взаимодополняющее влияние генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, которые ограничивают патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и физиологические стимулы. Сущность патологического процесса при РА

представляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью задевает синовиальную оболочку суставов [21, 26].

Ревматоидный артрит развивается в трех стадиях. В первой стадии происходит отекание синовиальных сумок, которое вызывает боль, воспаление и отек вокруг суставов. Вторая стадия это стремительное разделение клеток, которое приводит к уплотнению синовиальной оболочки. В третьей стадии, воспаленные клетки высвобождают фермент, который поражает кости и хрящи, который часто ведет к деформации зацепленных суставов, увеличению боли и потери двигательных функций [20, 23].

– Остеоартроз (ОА) - гетерогенная группа заболеваний разной этиологии, но с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, в основе которых есть поражение всех компонентов сустава. В основе патогенеза основных форм остеоартроза лежит нарушение нормального обмена хрящевой ткани. Основными клиническими проявлениями ОА является боль, деформация и трудноподвижность суставов. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы возникновения, которое свидетельствует о наличии воспалительного компонента [16].

– Спондилоартропатии - группа воспалительных заболеваний соединительной ткани, вероятно инфекционного происхождения, которое развивается у генетически склонных лиц, и отличается наличием в клинической картине поражений позвоночника и периферических суставов. К серонегативным спондилоартропатиям относят анкилозирующий спондилоартрит, псориазный артрит, реактивный артрит, энтеропатичный артриты и недифференцированную спондилоартропатию. Спондилоартропатии имеют общие клинические проявления, наиболее частые из которых включают суставную боль, воспаление и ограничение подвижности суставов [30].

– Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) - аутоиммунные ревматические болезни. К СЗСТ относят системную красную волчанку

(СЧВ), системную склеродермию (ССД), дерматополимиозит, синдром Шегрена, болезнь Бехчета, ревматическую полимиалгию, диффузионный эозинофильный фасциит, первичный антифосфолипидный синдром, а также системные васкулиты и др. Общность патогенеза СЗСТ - это нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемого синтеза аутоантител и образования иммунных комплексов антиген - антитело, которые циркулируют в крови, и таких, которые фиксируются в тканях, с развитием тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, суставах, почках и др.)[22].

Теоретическим обоснованием для объединения этих заболеваний по клиническим проявлениям является то обстоятельство, что основу многих из них представляет хроническое воспаление соединительной ткани и мышцы - костные боли, которые имеют полимодальную природу [6].

Таким образом, воспалительные процессы и боль являются основными клиническими проявлениями заболеваний опорно-двигательного аппарата. В связи с этим, важным аспектом у фармакотерапии этих заболеваний является применение лекарственных веществ, которые обладают противовоспалительными свойствами и анальгезирующим эффектом.

1.2. Терапия и профилактика флебитов

Система кровообращения - это сложно организована многоуровневая система. При функциональном единстве она обеспечивает системную гемодинамику, кровообращение в органах и тканях, гомеостаз. Известно, что функциональное состояние циркуляторного русла зависит от работы внутренних органов и отображает общее положение здоровья человека в целом. В последнее время в Украине отмечается рост числа заболеваний сосудов, с одновременным снижением возрастного барьера, что позволяет говорить о важной медико-социальной проблеме. Одним с проявлением данной группы заболеваний являются флебиты.

Флебит (от греч. *phléps*, родительный падеж *phlebós* - вена) - воспаление стенки вены, которое обусловлено инфекцией, повышенной чувствительностью венозной стенки или введением в вену раздражающих веществ. Различают несколько видов заболевания :

- перифлебит - воспаление внешней оболочки стенки вены;
- эндофлебит - воспаление внутренней оболочки стенки вены;
- панфлебит - воспаление всех оболочек стенки вены.

Перифлебит возникает в результате перехода воспалительного процесса на вену из окружающих тканей при абсцессе, ожоговой ране, панариции, флегмоне, туберкулезе и др. При неспецифическом воспалении внешняя стенка вены отекает и инфильтруется, что со временем распространяется на среднюю часть стенки вены, разрушая мышечный слой.

Эндофлебит образуется в связи с травмой вены при долговременном пребывании в ней иглы или катетера, при введении в вену гипертонических и склерозирующих растворов, варикозном расширении вен. Повреждение эндотелия вены всегда ведет к образованию пристеночного тромба.

Панфлебит часто развивается в грудонадчревных венах (болезнь Мондора) в следствии травмы грудной клетки и живота, инфекционных болезней и др. Процесс заканчивается склерозированием этих вен и их облитерацией [19, 29].

В связи с анатомическим строением флебиты подразделяют на:

- флебит поверхностных вен;
- флебит глубоких вен нижних конечностей;
- флебит тазовых вен;

По времени протекания процесса различают:

- острый флебит;
- хронический флебит.

Симптомами острого поверхностного флебита является боль в области воспаления, плотность кожи, которые сопровождаются острыми локальными болями по поступь вен, повышением температуры тела и общим плохим самочувствием. Заболевание в хронической форме протекает долго, с периодическими обострениями.

Острый флебит глубоких вен сопровождается болью в области воспаления, повышением температуры тела, отеком в области воспаления, молочно-белой расцветкой кожи. Кожа не краснеет и не уплотняется, не наблюдается и других симптомов острого флебита поверхностных вен.

Флебит, как правило, сопровождается тромбозом вены, тогда процесс носит название - тромбофлебит. Тромбофлебитом (греч. thrombos - сгусток, phlebos - вена) называется сосудистое заболевание, которое выражается в закупорке вены тромбом с сопутствующим воспалением ее стенок. Как правило, болезнь поражает нижние конечности.

Различают глубокий и поверхностный тромбофлебит. Подразделяется он в зависимости от протекания болезни на острый и хронический. При остром тромбофлебите заболевание развивается внезапно, в течение нескольких часов. Различают несколько видов тромбофлебита - негнойного, гнойного, септического, восходящего, мигрирующего и рецидивирующего.

Негнойный (облитерирующий) тромбофлебит обычно развивается при наличии у больного варикозного расширения вен на ногах. Симптоматика этой формы заболевания содержит в себе следующие признаки: повышение температуры, припухлость вокруг вен, боли и тяжесть в ногах. Наиболее сильные болезненные ощущения больной человек испытывает при ходьбе. При этом состав элементов крови (кровяных клеток) в целом не отличается от нормального.

Негнойный глубокий тромбофлебит характеризуется неопределенными болями в пораженной ноге, а также сильной ее отечностью, резким посинением или побледнением кожных покровов на конечности.

Для гнойного тромбоза характерна очень высокая (до 39 - 40 °С) температура тела и общее тяжелое состояние. В организме происходят формирования гнойного и пиемических очагов, которые возникают в результате нагноения тромбов. В случае образования пиемического очага развивается сепсис или наблюдается восходящий тромбоз больших вен. При развитии патологического процесса воспаление поднимается по току крови от мелких сосудов к большим, поражая отдельные участки кровеносной системы. Для гнойного тромбоза типично такое осложнение, как эмболия (закупорка сосудов блуждающими тромбами, которые оторвались от места образования). Флотирующий хвост тромба обычно распространяется на 10 - 20 см выше клинически обусловленного проксимального предела. Процесс может прогрессировать, переходя в, так называемый, восходящий тромбоз.

Мигрирующий тромбоз протекает точно так же, как негнойный, но поражает исключительно поверхностные вены. Особенностью этой формы тромбоза является способность заболевания угасать на одном участке кровеносной системы и перемещаться в новую область.

Септический тромбоз возникает в результате нервнострофических влияний инфекции на стенки вен и кровообращение. Развивается в результате инфекции органов малого таза, которая возникла после хирургического вмешательства, родов или аборта. Инфекция приводит к инфильтрации венозных стенок и окружающей ткани с последующим развитием действительного тромбоза сосудов. Болезнь охватывает вены ног и области таза.

Наряду с отмеченными выше формами заболевания различают рецидивирующий тромбоз, когда на фоне течения болезни наблюдаются обострения процесса. Рецидивирующее течение этого заболевания зависит от новых очагов патологического процесса.

Наиболее распространенную форму тромбоза, при которой патологический процесс поражает поверхностные вены нижних конечностей

называют варикотромбофлебит. В подавляющем большинстве случаев он является осложнением варикозной болезни, реже возникают при посттромбофлебитическом синдроме. Варикозные вены являют собой «благодатную почву» для развития тромбоза, потому что изменения сосудистой стенки и замедления кровотока служат важнейшими причинами тромбообразования. При соответствующих изменениях адгезивно-агрегационных свойств форменных элементов крови и плазменного звена гемостаза в них возникают тромбы.

Поверхностное расположение варикозных вен обуславливает тот факт, что вторичное зажигательное поражение сосудистой стенки и окружающих тканей, имеющееся при любой локализации венозного тромбоза, является наиболее ярким клиническим проявлением данного заболевания [19].

Таким образом, фармакологическое действие препаратов для местного лечения флебитов должно быть комплексным, то есть направленное на угнетение воспаления и болевого синдрома, воссоздание венозного кровообращения и ликвидацию отека.

1.3. Основные принципы фармакотерапии ревматических заболеваний и флебитов

Принимая во внимание то, что основным патогенетическим компонентом ревматических заболеваний и флебитов является воспаление, важной целью терапии является ликвидация воспалительного процесса.

Проблема фармакологической регуляции воспалительного процесса остается актуальной и до конца не решенной в современной медицине. Это связано с распространением и разнообразием воспалительных синдромов, сложностью патогенетических механизмов формирования воспаления, не всегда достаточной эффективностью и безопасностью применения средств противовоспалительного действия.

К наиболее применяемым "симптоматическим" лекарственным средствам, при лечении воспалительного процесса относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС).

НПВС имеют уникальную комбинацию противовоспалительного, анальгетического, жаропонижающего, а также антитромботического механизмов действия, потенциально позволяют контролировать основные симптомы многих заболеваний ревматической природы. Одновременного присутствия такого спектра позитивных эффектов не наблюдается ни у одной другой группы ЛС, включая глюкокортикоиды [7, 18, 28].

С клинической точки зрения эти ЛС владеют рядом общих свойств :

- Противовоспалительным, анальгезующим, жаропонижающим, иммуносупрессивным, а некоторые НПВС еще и антиагрегантным эффектами.
- Неспецифичностью противовоспалительного действия, то есть угнетающим влиянием на воспалительный процесс любой этиологии.
- Сравнительно хорошей переносимостью, обусловленной их быстрым выведением из организма.
- Сообщением с альбумином плазмы крови. Это обстоятельство имеет существенное значение, поскольку несвязанные лекарственные препараты быстро выводятся из организма и тем же не предоставляют надлежащего действия [8, 27].

Противовоспалительный эффект НПВС проявляется притеснением экссудации, пролиферации и частично альтерации с помощью ингибированием ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и 5-липооксигеназы. Выраженность противовоспалительного эффекта связана со степенью ингибирования данных ферментов.

Препараты этой группы подавляют ЦОГ - фермент, который участвует в превращении арахидоновой кислоты, снижая тем же синтез простагландинов (ПГ), которые являются одними из основных медиаторов воспаления.

Эффекты простагландинов усиливаются свободными радикалами, которые образуются при ферментативном окислении арахидоновой кислоты, и повреждают клеточные мембраны, потому важное значение имеет способность НПВС тормозить синтез и нейтрализовать активные формы кислорода и продукты окисления липидов, которые образуются в процессе воспаления. Мембраностабилизирующее действие НПВС может быть связано с торможением стабилизацией мембран лизосом, уменьшением образования аденозинтрифосфата АТФ (снижается энергообеспечение зажигательной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления). [16].

На данное время известно три изофермента ЦОГ : ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3, что играют разную роль в регуляции синтеза простагландинов.

ЦОГ-1 - фермент, который находится в клетках разных органов, регулирует продукцию простагландина, который участвует в обеспечении нормальной функциональной активности клеток (синтез тромбосана А₂ тромбоцитами, простаглицина (ПЦ) эндотелиальными клетками и клетками слизистой оболочки желудка, простагландина Е₂, ПЦ клетками почек и др.).

ЦОГ-2 участвует в продукции простагландинов, которые принимают участие в процессах воспаления, литогенеза, клеточной пролиферации, деструкции клеток и др. ЦОГ-3, в отличие от первых двух, вызывает образование противовоспалительного простаноида.

Некоторые НПВС в одинаковой мере ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, другие - в 10-30 раз сильнее подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2.

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВС, а ЦОГ-1 - развитию побочных эффектов.

Также, нужно отметить, что при повышении терапевтической дозы препаратов селективные ингибиторы ЦОГ-2 теряют собственную селективность. Данной закономерности лишены специфические ингибиторы

ЦОГ-2, при повышенные дозы которых селективность ингибирования ЦОГ практически не изменяется.

Анальгезирующий эффект НПВС связан с притеснением ПГ, которые повышают чувствительность болевых рецепторов, влиянием на синтез и активность брадикинина и других нейроактивных веществ, которые играют роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии некоторых НПВС на центральные структуры ноцицелтивной системы [2].

Жаропонижающий эффект НПВС обусловлен блокадой синтеза ПГ в ЦНС, снижением выделения серотонину, адреналина, ацетилхолина, который уменьшает их влияние на циклоаденозинмонофосфат цАМФ и блокирует возбудимость центров терморегуляции. Это приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплотворности. Частично жаропонижающее действие НПВС можно объяснить их ингибирующим влиянием на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоците эндогенного пирогена и протеинов [23, 28].

Также НПВС выявляют антиагрегантный (индометацин, диклофенак, мелоксикам), иммуносупрессорный (индометацин), десенсибилизирующий (индометацин), антиоксидантный (диклофенак, индометацин и др.) эффекты.

Однако при выборе лекарственного средства необходимо учитывать не только его эффективность, но и безопасность - выраженность побочных эффектов, которая имеет особенное значение при длительном приложении [15].

Известно, что, невзирая на несомненную клиническую эффективность, применение НПВС имеет ряд побочных эффектов. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию нежелательных эффектов, которые встречаются приблизительно у 25% случаев, а в 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. Особенно высокий риск побочных эффектов у лиц преклонных лет, которые составляют более 60% потребителей НПВС.

Необходимо также отметить, что при многих заболеваниях существует необходимость длительного приема препаратов. Поэтому в последние годы особенное внимание привлечено к проблеме безопасного применения НПВС.

Основным косвенным действием практически всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. При лечении противовоспалительными средствами в 30 - 40% больных определяются диспепсические расстройства, в 10 - 20% - эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в 2 - 5% - кровотечения и перфорации.

НПВС-гастродуоденопатия, с одной стороны, связанная с локальным повреждающим влиянием препаратов этой группы (индометацина, диклофенака) на слизистую оболочку желудка и кишечника, с другой стороны, обусловленная их системным действием - ингибированием изоферменту ЦОГ-1 и ПГ.

Механизм поражения слизистой оболочки желудка при применении НПВС опосредствуется торможением синтеза простагландинов, который нарушает кровообращение и вызывает притеснение образования защитной слизи и бикарбонатов и приводит к появлению эрозий и язв, которые могут усложняться кровотечением или перфорацией. Клинические симптомы при НПВС-гастродуоденопатий почти в 60% больных отсутствуют, что связано с анальгезующим действием препаратов.

К значительным побочным эффектам НПВС принадлежит гепатотоксичность (возможные изменения трансаминаз, в тяжелых случаях - желтуха, гепатит). Патогенез возникновения НПВС-гепатопатий сложен и до конца не изучен. Его связывают с поражением печени по типу иммунологической или метаболической идиосинкразии, комплекса коагуляционных и микроциркуляторных нарушений, образованию ковалентной связи между токсичными метаболитами ЦОГ и активными макромолекулами гепатоцитов, блокаде ферментов цикла Кребса, разъединению процесса окислительного фосфорилирования, возникновению

«энергетического голода» гепатоцитов, накоплению токсичных метаболитов, активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов (за счет «оксидативного взрыва»)[11].

Одной из частых нежелательных реакций НПВС является нефротоксичность. Механизм негативного влияния НПВС на почки осуществляется, во-первых, за счет сужения сосудов и ухудшения почечного кровотока в результате блокады синтеза простагландина ПГ-E2 и простаглицлину в почках, что приводит к развитию ишемических изменений в почках, повышению уровня антидиуретического гормона, снижению клубочковой фильтрации и притеснению диуреза. Вследствие этого нарушается водно-электролитный обмен, наблюдается задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышения артериального давления. Во-вторых - НПВС непосредственно влияют на паренхиму почек и вызывают интерстициальный нефрит (так называемая «анальгетическая нефропатия»).

При применении НПВС возможны гематотоксические эффекты: апластичная анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, коагулопатия, которые проявляются в виде желудочно-кишечных кровотечений, потому что почти все НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и выявляют умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печенке.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 нельзя считать абсолютно безопасными, хотя они значительно реже, чем традиционные НПВС, вызывают гастроэнтерологические побочные эффекты. Но негативное влияние на ЦОГ-2 – опосредствованный синтез простаглицлину в сосудистой стенке, нарушение баланса системы тромбосан/простаглицлин – может лежать в основе возникновения кардиоваскулярных осложнений при приеме селективных НПВС.

Следовательно, на сегодня, неселективные НПВС остаются актуальными и занимают важное место в клинической практике в результате

высокой противовоспалительной эффективности и выраженного знеболювального эффекта. Среди неселективных НПВС производные диклофенака являются наиболее эффективными и относительно безвредными препаратами, которые имеют оптимальное соотношение польза/риск.

Воспалительные процессы обычно сопровождаются не только воспалением но и болью, и венозным застоем в месте воспаления, которое приводит к развитию флебитов.

Для лечения и профилактики флебитов применяют венотропные (флеботропные) лекарственные средства [19]:

Средства, которые преимущественно влияют на гладкую мускулатуру стенки вен :

1) Веноконстрикторы:

- алкалоиды спорыньи пурпурной, их метаболиты и производные (дигидроерговалин, дигидроерготамин, дигидроергостин и др.);
- симпатомиметики (еффонтил, еффотрил, этил-адрианол, фетанол и др.);
- препараты растительного происхождения (дикорастущая европейская иглица шиповатая, виргинский орех и др.).

2) Венодилаторы:

- нитраты (нитроглицерин);
- производные сиднонимина (молсидомин);
- симпатолитики (октадин);
- α 1-адреноблокаторы (празозин).

Венотропные средства, которые преимущественно влияют на функцию обмена жидкости (уменьшают сосудистую проницаемость):

- экстракты семян каштана конского (эсцин, эскулин, венен);
- вещества с Р-витаминной активностью (гидроксиэтилрутозид);
- производное глюкофуранозида (трибенозид, гливенол).

Веноконстрикторы и венодилататоры, изменяя соотношение посткапиллярного сопротивления, смещают так называемое «равновесие Старлинга», чем создают физиологичные предпосылки к преимуществу фильтрации над абсорбцией или наоборот. Для таких веноконстрикторов, как дигидроерготамин и етилефрин коэффициент капиллярной фильтрации уменьшается, что явно свидетельствует о наличии у них самостоятельного, дополнительного эффекта на функцию проницаемости сосудистой стенки. Веномоторный эффект для всей первой группы характеризуется термином «подавляющий». Тот же термин применен и ко второй группе венотропных веществ, поскольку основное собственное действие, направленное на уменьшение проницаемости сосудистой стенки, они сочетают с дополнительным венотонизирующим эффектом, который проявляется при определенных условиях, в частности при изначально низком тоне вен и венозном застое.

Высокоэффективным средством этого ряда является экстракт гамамелиса. Ему присуще выроженное венотропное действие. Максимальный венотонический эффект гликозида соответствует активности серотонина и дигидроерготамину. Противовоспалительная активность превышает по силе действия бутадион. Благодаря комплексному действию экстракт эффективен для уменьшения выраженности симптомов воспаления и отека [30].

Фармакологическое действие экстракта гамамелиса реализуется за счет нормализации транспорта ионов через клеточные мембраны венозной стенки, стимулирующего влияния на образование венотонического простагландина F₂, притеснение сосудорасширяющих эффектов гистамина и 5-гідроксітриптаміна, притеснение катаболизма тканевих мукополисахарида [5].

Экстракт гамамелиса обладает выраженным антиоксидантным действием и благоприятно влияет на структурно-функциональные свойства важнейших белков соединительной ткани, которые входят в состав венозной

стенки: коллагену и эластину, что обеспечивают надлежащую эластичность венозных сосудов.

Биологическое действие экстракта гаммелиса, выражается в расширении суженных артерий, ускорении кровотока, снижении хрупкости и проницаемости капилляров, повышении тонуса патологически расширенных сосудов, улучшении питания тканей соответствующих областей при недостаточном кровоснабжении и отеках [12, 30].

Учитывая изложенное выше, перспективным является использование комбинации нестероидных противовоспалительных средств с лекарственными веществами, действие которых направлено на притеснение воспаления и болевого синдрома, воссоздание венозного кровообращения и ликвидацию отека.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проанализированы и обобщены данные литературы о фармакотерапии ревматических и сосудистых заболеваний. Установлена необходимость расширения ассортимента отечественных препаратов.
2. Проведен анализ современного состояния производства мягких лекарственных форм и использования современных вспомогательных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

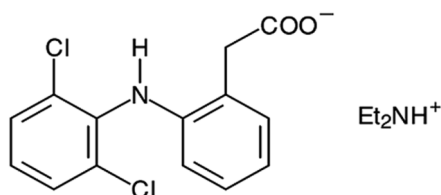
РАЗДЕЛ 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований

Характеристика действующих веществ

Диклофенак диэтиламин (British Pharmacopoeia, 2007. - Vol. 1. - P. 664.) - диэтиламония 2 -[(2,6-дихлороанилино) фенил] ацетат.



М. м. 369,29

Кристаллический порошок белого или светло-бежевого цвета. Слаборастворимый в воде и ацетоне, свободно растворимый в спирте этиловом 96% и метаноле, практически не растворимый в 1 М гидроксиде натрия. Плавится приблизительно при 154 °С, с разложением.

Сухой экстракт гамamelиса. Желтовато-коричневый порошок с характерным запахом, имеет частично мучнистый, неприятно горький, длительный вкус. Содержит не меньше чем 7,0% изофлавоноидов в пересчете на кверцетин. Допускается содержимое вспомогательных веществ.

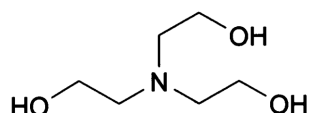
Характеристика вспомогательных веществ

Карбонол Ultrez 10 NF(United States Pharmacopoeia and the National Formulary (USP 30/NF 25), 2007. - P. 1086).

Високмолекулярный сополимер акриловой кислоты поперечный сшит с полиалкилполиэфиром полиспиртов. Содержит не меньше 56% и не больше 68% карбоксильных групп (-COOH) в пересчете на сухое вещество.

Является белым мелкодисперсным порошком, который владеет слабым запахом акриловой кислоты, практически нерастворимый в неполярных органических растворителях, набухает в воде, а также полярных органических растворителях и образует гели при их нейтрализации веществами основного характера и донорами гидроксильных групп.

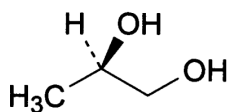
Триэтаноламин (ДФУ И вид., С. 264; ЕФ 5 вид., в 2006 г., с. 2632, монография Trolamine).



М. м. 149,2

Смесь органических аминов, которая содержит не меньше 80% 2, 2 '2" - нитрилотриэтанола. Прозрачная, бесцветная или желтовато-коричневая, вязкая жидкость, почти без запаха, гигроскопичная. Под действием воздуха и света приобретает коричневую окраску. Растворимая в воде, спирте, глицерине, слабо растворимая в эфире. Водный раствор имеет выраженные щелочные свойства. Используется в косметической и фармацевтической промышленности для получения солей жирных кислот, как нейтрализатор.

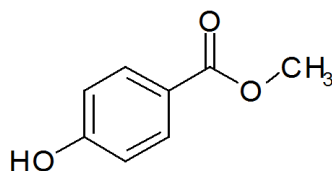
Пропиленгликоль (ДФУ И вид., с. 247; ЕФ 4 вид., в 2002 г., с. 1828, монография *Propylene Glycol*) - (RS) -пропан-1,2-диол.



М. м. 76,10

Вязкая, прозрачная, бесцветная гигроскопичная жидкость, без запаха, жгучего вкуса. Смешивается с водой и спиртом. Смешивается с водой, спиртом этиловым во всех соотношениях. Применяется в производстве мягких лекарственных форм как компонент основ.

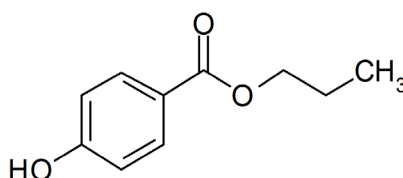
Метилпарагидроксибензоат (ДФУ, И вид., с. 411) - метил-4-гидроксибензоат.



М. м. 152,10

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень мало растворимый в воде (~2,5 г/л), легко растворимый в 96 % этаноле и метаноле. Используют в качестве антимикробного консерванта для мягких лекарственных форм.

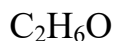
Пропилпарагидроксибензоат (ДФУ, II вид., с. 442) - пропил-4-гидроксибензоат.



М. м. 180,2

Кристаллический порошок белого цвета. Очень мало растворимый в воде (~0,5 г/л), легко растворимый в 96 % этаноле и метаноле. Температура плавления от 96 °С до 99 °С. Используют в качестве антимикробного консерванта для мягких лекарственных форм.

Этанол (Ethanolum (96 per centum)). (ДФУ II вид., доп. 1, с. 339).



М. г. 46,07

Этанол (96 %) содержит при температуре 20 °С не менее 95,1 % о/о (92,6 % м/м) и не больше 96,9 % о/о (95,2 % м/м) $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ (М. м. 46,07), рассчитанного из относительных густин с использованием алкоголеметричных таблиц, а также воду.

Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичная. Смешивается с водой и метиленхлоридом. Используется в фармацевтической практике как растворитель.

Вода очищенная (ДФУ И вид., доп. 2, с. 391).

Вода очищенная - это вода для приготовления лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет других распоряжений и разрешений компетентного уполномоченного органа. Воду очищенную получают из воды питьевой дистилляцией, ионным обменом или любым другим подходящим способом.

Прозрачная, бесцветная жидкость безвкусно и запаха.

2.2. Характеристика методов исследований

Органолептические исследования

Описание (ГОСТ 29188.3-91). Контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и тому подобное). Исследуемые лекарственные формы контролировали на предмет наличия прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение). Определение внешнего вида и цвета проводили пересмотром мазков геля слоем 2 - 4 мм, нанесенных на предметное стекло.

Физико-химические исследования

Определение рН. Значение рН исследуемых образцов определяли потенциометрически (ДФУ I вид., с. 17). Для образцов с электропроводной средой определения рН проводили непосредственно на самих образцах - экспресс-методом. Электроды откалиброванного потенциометра погружали в стаканчик с пробой и определяли рН. Тест проводили 5 - 6 раз с новыми порциями исследуемых образцов.

Степень дисперсности и определения линейных размеров (ДФУ, И вид. доп. 2 п. 2.9.37) частиц проводили с помощью лабораторного микроскопа оборудованного камерой. Навеску порошка разводили нерастворимой жидкостью, наносили на предметно стекло и испаряли растворитель.

Получение и обработку фотографий проводили с помощью программного обеспечения Score Photo (version 3.0.12.498).

Фармако-технологические и биофармацевтические исследования

Фракционный состав действующих веществ (ДФУ, II вид. п. 2.9.12)

влияет на степень текучести, точность дозирования лекарственных веществ. Ситовый анализ проводили с использованием набора сит с размером отверстий от 0,09 до 3,0 мм. Навеску порошка помещали в верхнее сито и весь комплект сит стряхивали на виброустановке пока они не просеются. Каждую фракцию взвешивали.

Фракционный состав вычисляли по формуле:

$$X = \frac{m_i}{m} \cdot 100, \quad (2.1)$$

где: X - содержимое исследуемой фракции;

m_i - навеска порошка соответствующей фракции;

m - навеска всего порошка.

Исследование осмотических свойств. Осмотические свойства экспериментальных основ изучали с помощью метода диализа сквозь полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализационной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (целлофановая пленка марки В-8079 производства, ГОСТ 7730-89). Схема диализатора представлена на рис. 2.1.

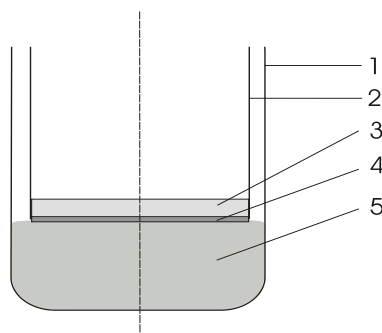


Рис. 2.1. Схема диализатора : 1 - диализационная камера; 2 - внутренний цилиндр; 3 - навеска образца; 4 - полупроницаемая мембрана; 5 - вода очищенная.

Навеску исследуемого образца (около 10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра 50 мм составляла около 2000 мм². Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализационную камеру, в которую загодя наливали определенное количество воды очищенной. Измерения массы внутренних цилиндров проводили через каждые 60 минут до постоянной массы, на аналитических весах с точностью до 0,001 г. Испытания проводили при температуре $34,0 \pm 1,0$. Периодически объем воды очищенной в диализной камере доводили до начального уровня.

По разнице массы между двумя взвешиваниями определяли количество жидкости, которая поглощалась.

Исследование кинетики высвобождения сквозь полупроницаемую мембрану. Высвобождения действующего вещества из образцов определяли по степени его диффузии в воду очищенную сквозь полупроницаемую мембрану (целлофан марки В-8079, толщина набухшей пленки $45,0 \pm 0,4$ мкм, степень пористости 6,25 г/мл). Для этого использовали диализационный блок с двумя рабочими камерами. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализационной камеры герметически прикрепляли полупроницаемую мембрану. Навеску исследуемого образца (5,0 г) равномерно наносили на поверхность мембраны, площадь которой при диаметре 50 мм составляет 1963 мм². Внутренний цилиндр с опытным образцом помещали в диализационную камеру, которая содержала $50 \pm 0,5$ мл воды очищенной. Отбор проб (5 мл) проводили с помощью пипетки через каждые 60 минут. После отбора пробы объем воды очищенной в камере доводило до 50 мл. Во время опыта образцы выдерживали в термостате при температуре $34 \pm 1^\circ\text{C}$. Длительность исследования составляла 6 часов [16].

Реологические исследования проводили с помощью прибора «Rheotest-2» (Германия), который представляет собой ротационный вискозиметр с коаксиальными цилиндрами. Он используется для определения динамической вязкости ньютоновских жидкостей и для

проведения широкого спектра реологических исследований неньютоновских жидкостей. Для последних записывалась реограмма - кривая текучести, которая отображает зависимость касательного напряжения сдвига (τ_r) от градиенту скорости сдвига (D_r). Исходя из вида кривой текучести, определяли тип течения системы, структурную вязкость (η), экстраполированное предельное напряжение сдвига, наличие тиксотропных свойств и т. д.

Измерения проводили при комнатной температуре и ($34,0 \pm 0,2$ °C). Для исследования брали навеску экспериментального образца (около 30 г) и помещали в емкость внешнего нерушимого цилиндра, после чего цилиндр крепили к станине прибора, вмещая у него внутренний подвижной цилиндр. В результате исследуемая основа заполняла кольцевую щель коаксиальных цилиндров. При определенных скоростях вращения внутреннего цилиндра фиксировали показатели индикатора прибора.

Касательное напряжение сдвига вычисляли с помощью формулы:

$$\tau_r = z \cdot \alpha \quad (2.2)$$

где: τ_r - касательное напряжение сдвига, Па·с;

z - константа прибора (зависит от типа цилиндра);

α - показание прибора.

После вычисления напряжения сдвига при определенных скоростях сдвига, рассчитывали структурную вязкость исследуемых основ, пользуясь формулой:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r}, \quad (2.3)$$

где: D_r - скорость сдвига, с-1;

η - структурная вязкость, Па·с.

Математические методы обработки результатов исследования

Определения статистической достоверности результатов экспериментов по разработке состава и технологии геля, проводили по методике, приведенной в ДФУ.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Обоснована общая методология исследований по разработке состава и технологии геля для лечения артритов и флебитов.
2. Дана характеристика действующих и вспомогательных веществ.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

При лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, усложненных болезнями сосудистой системы целесообразно использовать мягкие лекарственные формы. Они обеспечивают необходимую концентрацию активных субстанций непосредственно в тканях, суставах и биологических жидкостях организма человека, проявляя необходимое фармакологическое действие.

Целью разработки нового препарата является оптимальное сочетание вспомогательных веществ в составе носителя с учетом физико-химических характеристик действующих веществ для достижения максимального терапевтического эффекта.

3.1. Определение физико-химических свойств действующих веществ

Технология мягких лекарственных форм состоит из двух основных стадий: получение концентратов действующих веществ и введения их в основу. Введение действующего вещества в состав препарата может проводиться как по типу суспензии, так и по типу раствора субстанции в соответствующих растворителях. Для этого было проведено исследование дисперсности и способа введения действующих веществ. При разработке состава и технологии лекарственной формы принимали во внимание химический состав действующих веществ и их способность растворяться в растворителях, которые разрешены для использования в составе лекарственных средств для местного применения [14]. Исследования растворимости проводили по фармакопейной методике, которая приведена во втором разделе.

С целью установления фракционного состава порошков действующих веществ, которые входят в состав комбинированной лекарственной формы, был проведен ситовой анализ. Результаты эксперимента (рис.3.1) показали, что субстанции диклофенака диэтиламина и сухого экстракта из семян гамамелиса относятся к мельчайшим порошкам и потому не требуют дальнейшего измельчения.

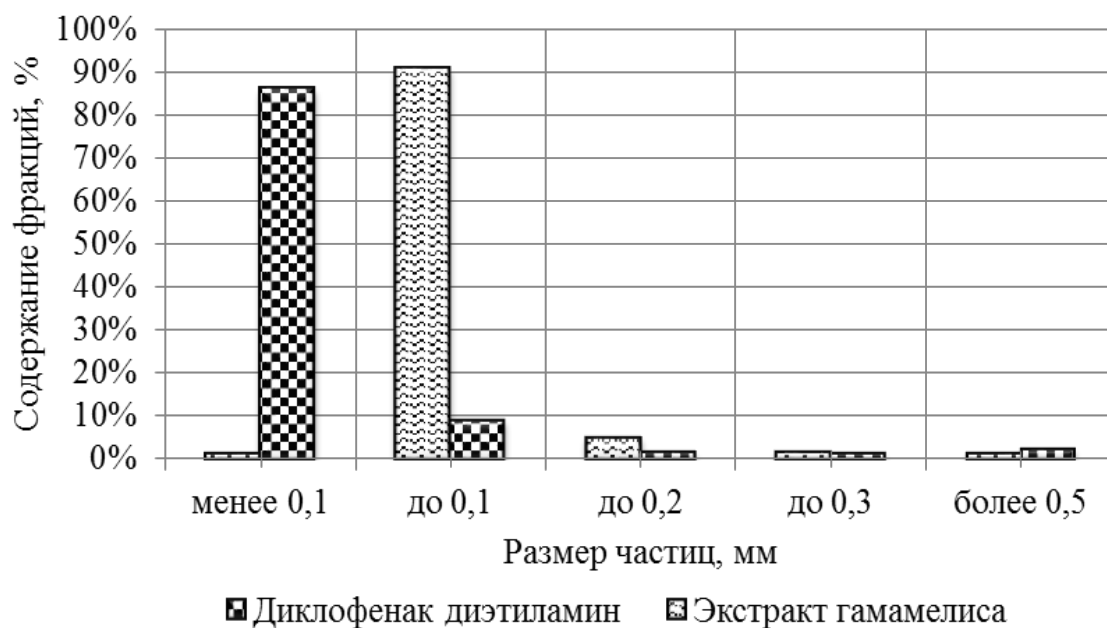


Рис.3.1. Фракционный состав лекарственных веществ, которые входят в состав комбинированной лекарственной формы

Данные микроскопического анализа свидетельствуют, что сухой экстракт гамамелиса является аморфным мелкодисперсным порошком с шершавой поверхностью, которая может указывать на плохое смачивание и неудовлетворительную сыпучесть вещества. (рис. 3.2).

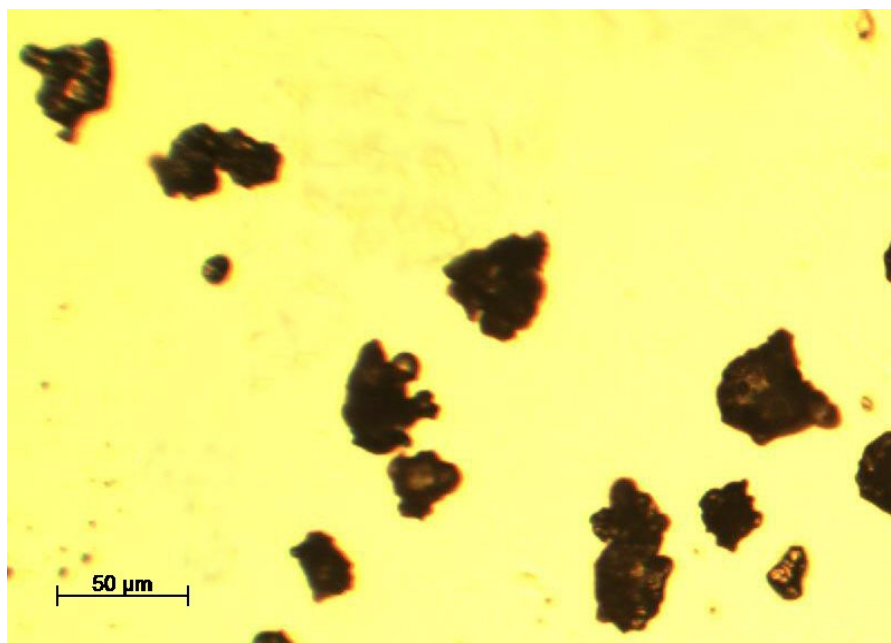


Рис. 3.2. Форма частиц экстракта гамамелиса

Порошок диклофенака диэтиламина имеет игольчатые кристаллы изодиаметрической формы (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Форма частиц диклофенака диэтиламина.

Выбор растворителей для действующих веществ проводили согласно данных литературы среди жидкостей, которые чаще всего используются в фармацевтическом производстве как компоненты мазевых основ [16]. Результаты исследований приведены в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1

Растворимость диклофенака диэтиламина в гидрофильных растворителях

| Растворитель | Растворимость |
|--------------------|----------------------------|
| Вода очищенная | практически не растворимый |
| Спирт этиловый 96% | легко растворимый |
| ПЕО-400 | очень мало растворимый |
| Пропиленгликоль | мало растворимый |
| Глицерин | практически не растворимый |

Полученные данные свидетельствуют, что диклофенак диэтиламин целесообразно добавлять в состав препарата в виде раствора в спирте этиловом 96%.

Было проведено исследование оптимальных путей введения экстракта гамамелиса в состав мягкой лекарственной формы. Для этого был проведен микроскопический анализ образцов концентратов в состав которых сухой экстракт гамамелиса вводили по разным технологиям. Результаты дисперсного анализа экстракта гамамелиса приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты дисперсного анализа концентрата экстракта гамамелиса

| Растворитель | Размер частиц, μm |
|--------------------|------------------------------|
| Вода очищенная | 2 – 10 |
| Спирт этиловый 96% | 10 – 30 |
| ПЕО-400 | 10 – 60 |
| ПГ | 2 – 3 |
| Глицерин | 5 – 15 |
| Масло вазелиновое | 2 – 70 |
| Масло кукурузное | 10 – 80 |

Установлено, что при введении сухого экстракта по типу суспензии в масле вазелиновом размер его частиц составлял до 70 μm , в масле кукурузном до 80 μm , распределение вещества в растворителе проходило неравномерно, с образовыванием крупнодисперсных частиц (рис. 3.4, 3.5).

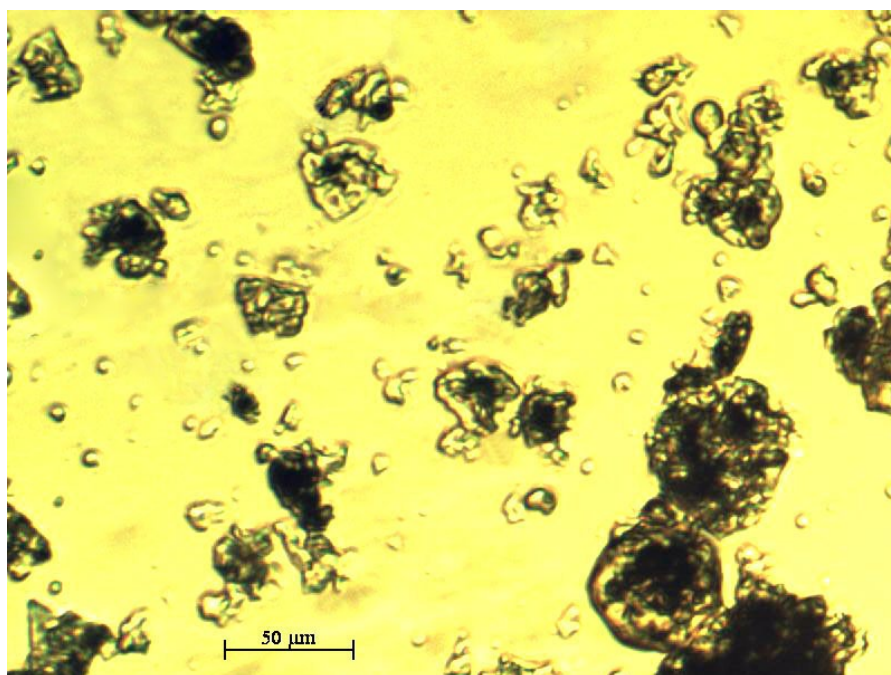


Рис. 3.4. Суспензия экстракта в масле вазелиновом.

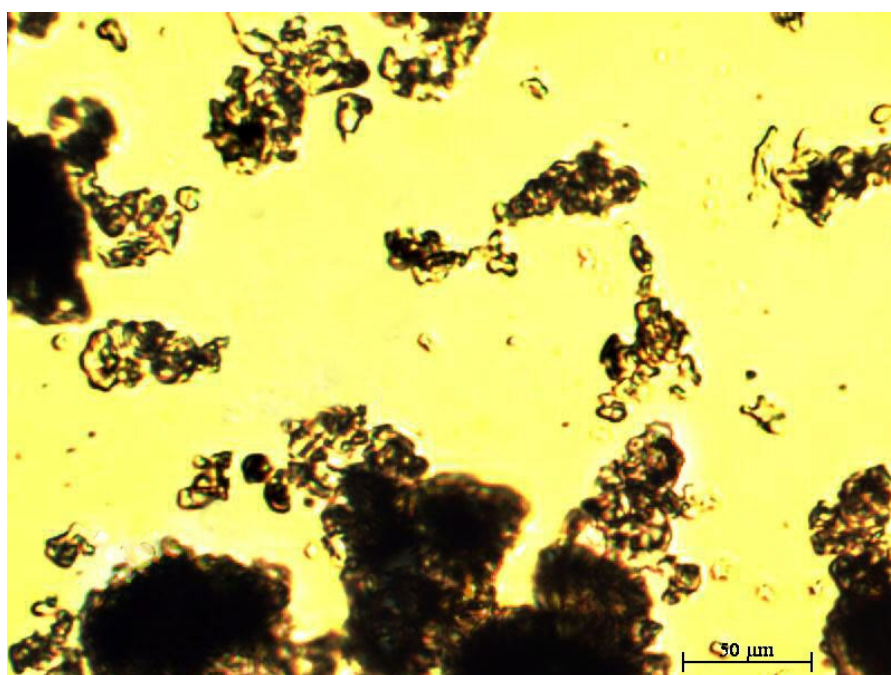


Рис. 3.5. Суспензия экстракта в масле кукурузном.

Смесь экстракта со спиртом этиловым 96% является клейкой смолоподобной массой с частицами до 30 μm (рис.3.6).

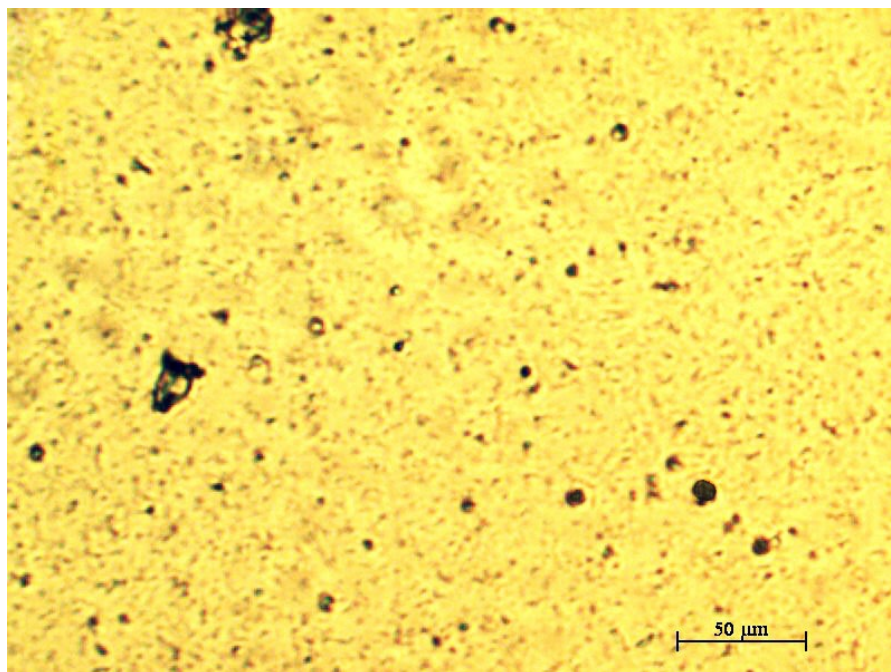


Рис. 3.6. Суспензия экстракта в спирте этиловому 96%

На рисунках 3.7 и 3.8 видно, что частицы вещества в воде и глицерине имеют полидисперсный состав и их размер составляет 2 - 10 μm , и 5 - 15 μm соответственно.

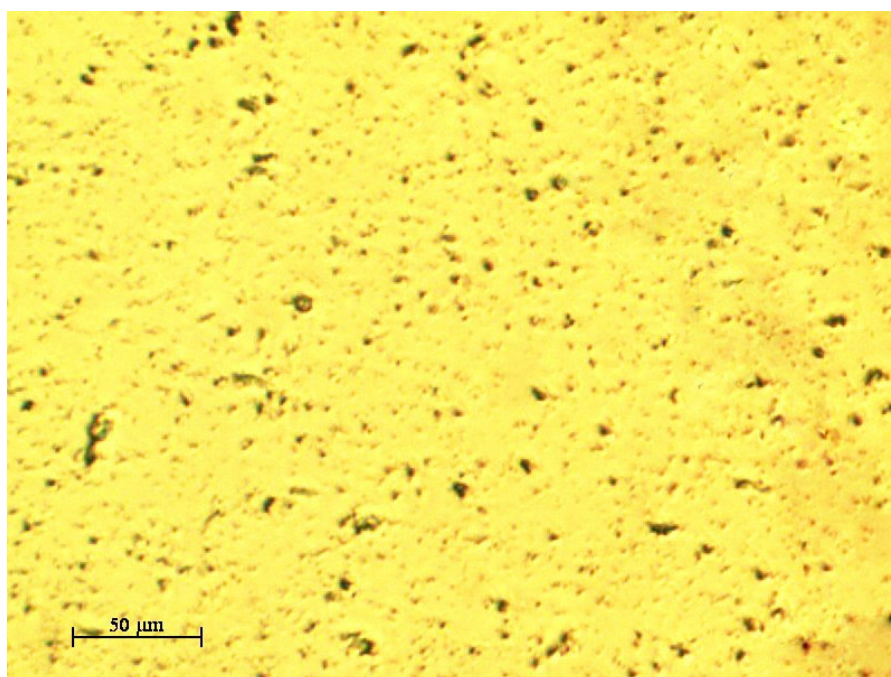


Рис. 3.7. Суспензия экстракта в воде очищенной

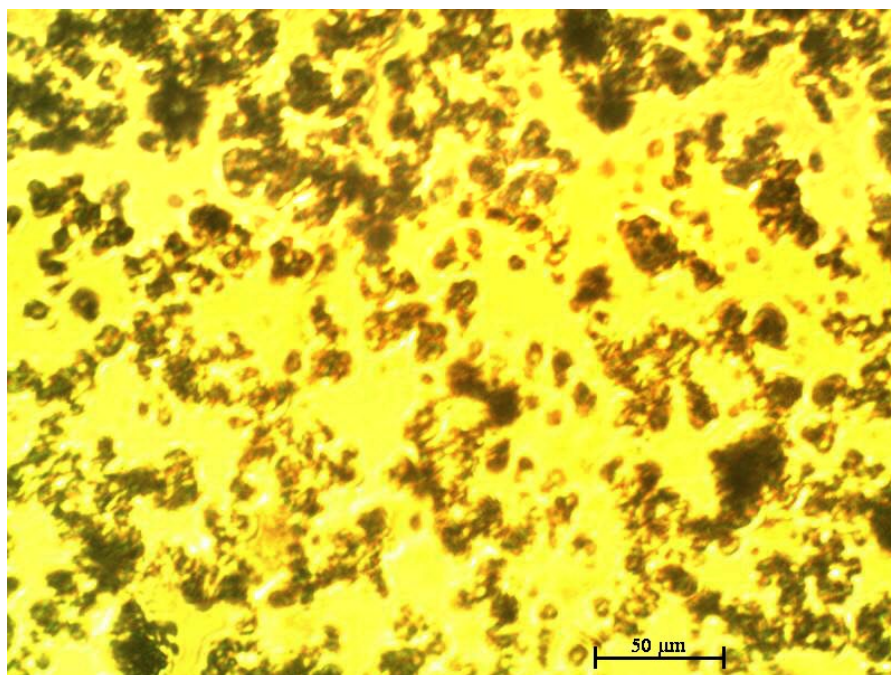


Рис. 3.8. Суспензия экстракта в глицерине

Смесь экстракта и ПЕО - 400 после перемешивания является дисперсной системой, твердой фазой которой являются остатки экстракта, который не растворился (рис.3.9).

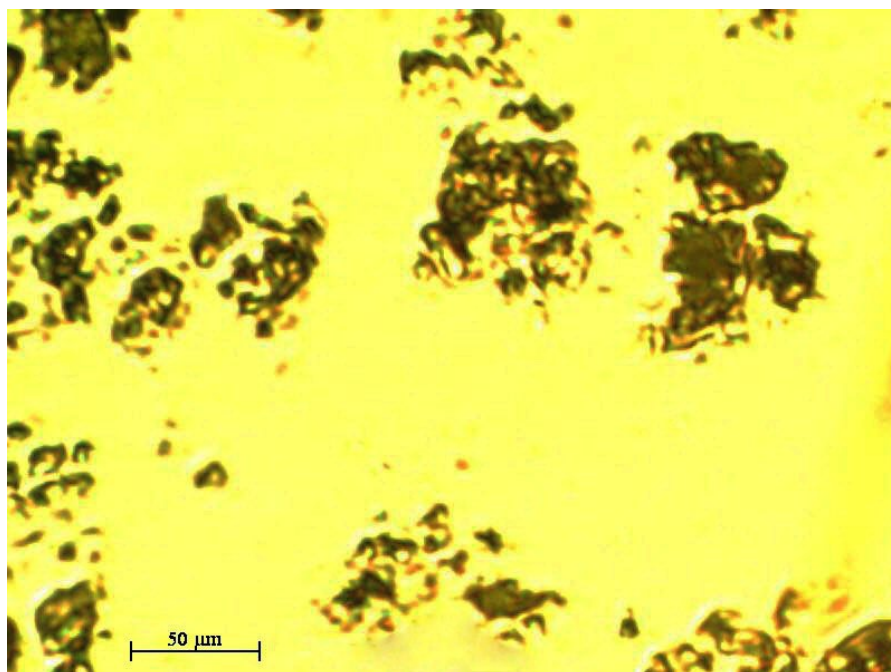


Рис. 3.9. Суспензия экстракта в ПЕО - 400

Исследуемый концентрат с пропиленгликолем приближается к монодисперсной системе с размерами частиц 2 - 3 μm (рис.3.10).

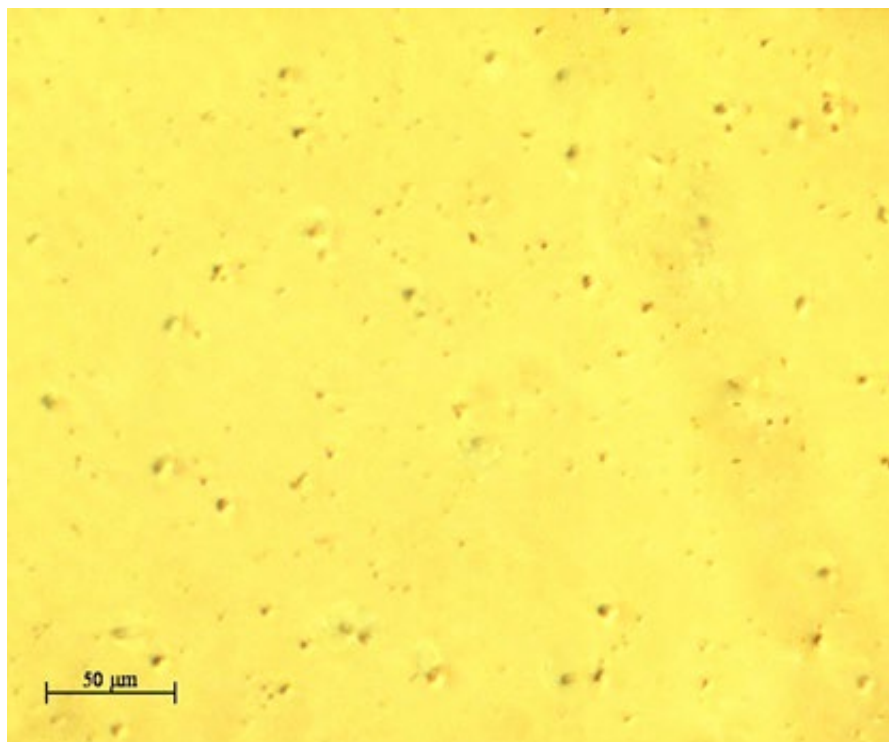


Рис. 3.10. Суспензия экстракта в пропиленгликоле

Полученные данные свидетельствуют, что равномерное распределение и наименьшие размеры частиц наблюдаются в образце с пропиленгликолем.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что введение в состав лекарственной формы диклофенака диэтиламина возможно в виде раствора со спиртом этиловым 96%, а сухого экстракта гамамелиса - суспензии с пропиленгликолем.

Учитывая полученные данные исследований по растворимости действующих веществ и негативное влияние гидрофобных основ во время применения, нами были избраны модельные образцы, состав которых приведен в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Состав модельных мазевых основ

| № образцу | Тип мазевой основы | Вспомогательные вещества | Содержимое вспомогательных веществ, г |
|-----------|--------------------|--|---------------------------------------|
| 1 | Гидрофильная | ПЕО-1500 ПЕО-400 Пропиленгликоль Этанол | 41,5 41,5 12,0 5,0 |
| 2 | Гидрофильная | Проксанол-268 ПЕО-400 Пропиленгликоль Этанол | 20,0 45,0 30,0 5,0 |
| 3 | Гелева | Карбопол Ultrez 10 Триэтаноламин Пропиленгликоль Этанол Вода очищенная | 1,0 1,0 15,0 5,0 до 100,0 |

По данным литературы, была установлена оптимальная концентрация действующих веществ в препарате, который разрабатывается [22, 45, 47]. Так, диклофенак диэтиламин в состав основ вводили в виде раствора в этаноле в количестве 1%, экстракт гамамелиса в виде суспензии с пропиленгликолем в количестве 1% (в пересчете на кверцетин).

Для изучения высвобождения действующих вещества из модельных основ-носителей использовали метод *in vitro*. Была исследована кинетика высвобождения действующих веществ из модельных образцов методом диффузии в жидкую среду сквозь полупроницаемую мембрану по методике приведенной в разделе 2.

Учитывая физико-химические свойства действующих веществ для их количественного определения в диализате использовали спектрофотометричный метод [26]. Как диализную среду - воду очищенную.

С целью определения концентрации действующих веществ в диализате нами было исследовано их адсорбционные спектры.

Спектр раствора диклофенака диэтиламина в воде очищенной содержит широкую, интенсивную, полосу поглощения, с максимумом при 275 нм, которая может быть использована для количественного определения методом адсорбционной спектрофотометрии.

Проверка подчинения светопоглощения раствору диклофенака диэтиламина закона Бугера-Ламберта-Бера показала, что зависимость оптической плотности от концентрации диклофенака диэтиламина в пределах $0,2 \cdot 10^{-5}$ до $2,8 \cdot 10^{-5}$ имеет линейный характер. В этих пределах удельный показатель поглощения практически постоянен и равняется $292,80 \pm 8,78$.

Адсорбционный спектр кверцетина в воде очищенной содержит широкий интенсивный максимум при λ_{\max} 366 нм, который может быть использован для количественного определения суммы изофлавоноидов в пересчете на кверцетин, методом адсорбционной спектрофотометрии.

Градуировочный график для суммы изофлавоноидов в пересчете на кверцетин в пределах $0,15 \cdot 10^{-3}$ до $0,8 \cdot 10^{-3}$ также имеет линейную зависимость (рис. 3.15). В этих пределах удельный показатель поглощения является практически постоянным и равняется $31,69 \pm 0,63$.

Оптическую плотность полученных образцов диализата определяли на спектрофотометре в соответствующей длине волны в кювете с толщиной слоя 1 см. Концентрацию полученных в результате диализа растворов рассчитывали, используя данные оптической плотности стандартных растворов полученных при построении градуировочного графика.

$$\frac{A}{A_{cm}} = \frac{C}{C_{cm}}; \quad (1.1.)$$

$$uC = \frac{A \cdot C_{cm} \cdot b}{A_{cm}}, \quad (1.2.)$$

где A - оптическая плотность исследуемого раствора;
 $A_{ст}$ - оптическая плотность стандартного раствора;
 C - концентрация раствора;
 $C_{ст}$ - концентрация стандартного раствора, в г/мл;
 b - разведение.

При расчете общего количества веществ, которые перешли в раствор, учитывали их количество, которое содержалось в отобранных раньше пробах, :

$$X_n = C_n \cdot V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a \quad (3.3.)$$

где X_n - общее количество вещества, которое перешло в раствор при n часах опыта;

C_n - концентрация вещества в диализате, в г/мл через n часов опыта;

V_p - общий объем раствора в диализационной камере (50мл);

X_{n-1} - общее количество вещества, которое перешло в раствор за $n-1$ часа опыта;

V_a - объем аликвоты отобран для анализа (5 мл).

Для каждого образца модельных мазевых основ проводили не менее 6 определений, которые поддавали статистической обработке. Концентрацию полученных при диализе растворов (г/мл) определяли за градуировочной графикой (рис. 3.12 и 3.13).

При расчете общего количества действующих веществ, которое перешло в раствор, учитывали их количество, которая содержалась в отобранных раньше пробах.

Результаты исследования по изучению высвобождения диклофенака диэтиламина из разных по составу мазевых основ представлены на рис. 3.11.

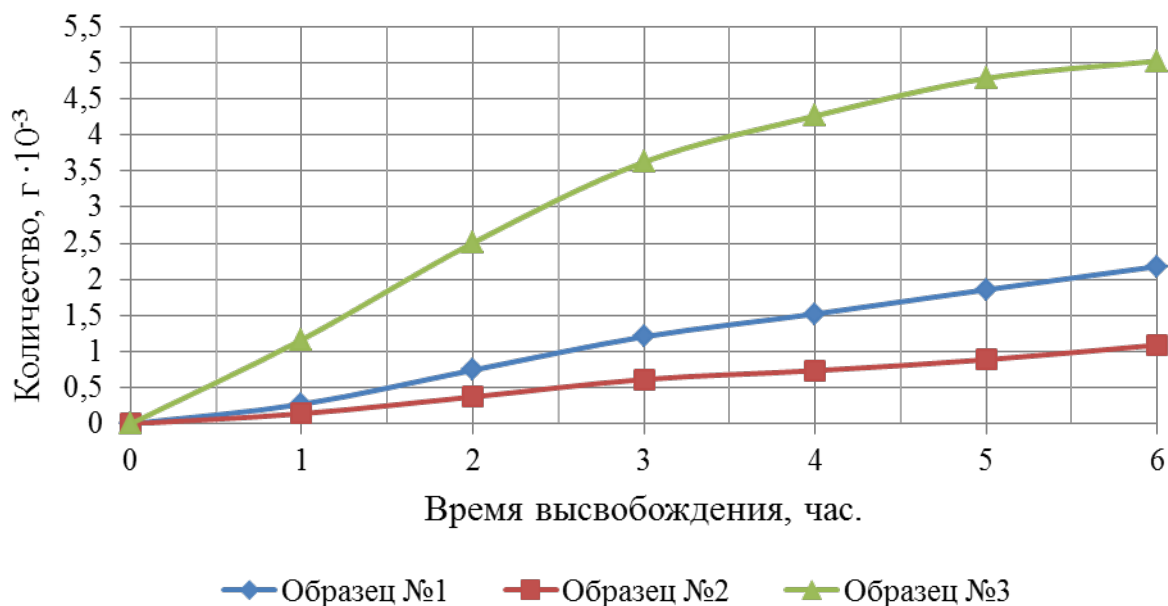


Рис. 3.11. Динамика высвобождения диклофенака диэтиламина из модельных основ.

Анализ полученных зависимостей свидетельствует, что общее количество диклофенака, которое перешло в раствор, находится в пределах от $1,09$ до $5,02 \cdot 10^{-3}$ г, который складывает соответственно $4,36 - 20,09$ % от его количества в навеске.

Наибольшая концентрация наблюдается в образце №3. Высвобождение из этой основы происходит быстро и за шесть часов опыта концентрация в диализате равняется $5,02 \cdot 10^{-3}$ г. Этот факт можно объяснить хорошей растворимостью диклофенака в гидрофильных растворителях, которые входят в состав основы. В составе мазей на полиэтиленоксидной (образец 1) и проксаноловой основах (образец 2) высвобождение протекает медленно, постепенно растет на протяжении всего времени эксперимента и в конце составляет $1,09 \cdot 10^{-3}$ г в образце №2 и $2,18 \cdot 10^{-3}$ г в образце №1.

Динамика высвобождения суммы изофлавоноидов экстракта гаммелиса в пересчете на кверцетин из опытных образцов приведена на рис. 3.12.

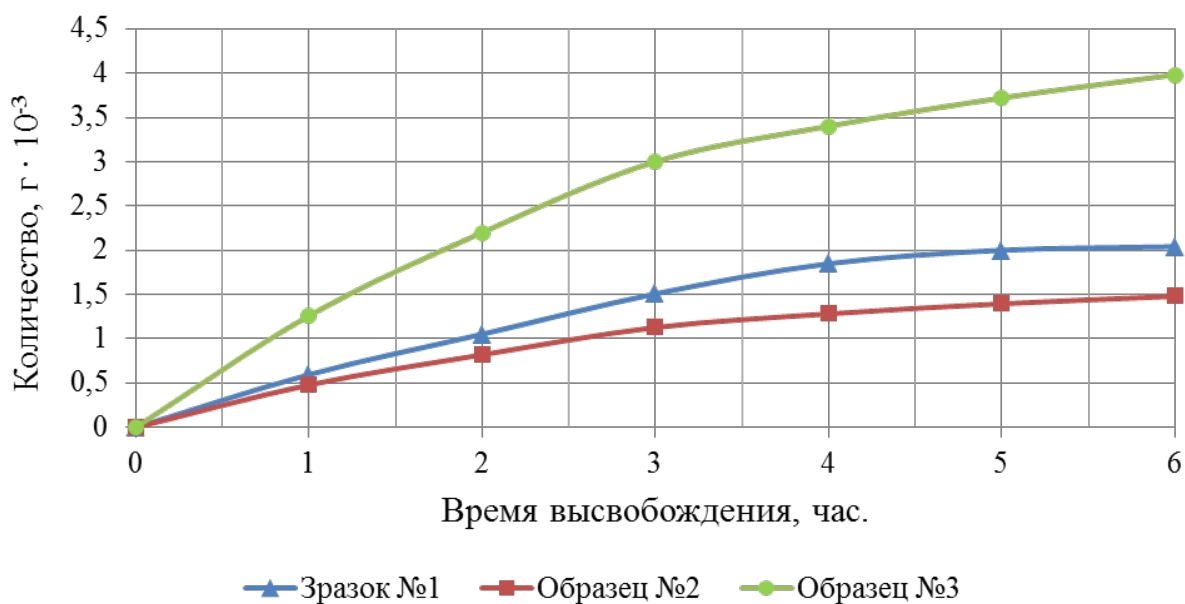


Рис. 3.12. Динамика высвобождения изофлавоноидов экстракта гаммелиса в пересчете на кверцетин из модельных основ.

Высвобождение суммы изофлавоноидов при пересчете на кверцетин из полиэтиленоксидной и гидрофильной основы с проксанолом составляет $2,04 \cdot 10^{-3}$, $1,48 \cdot 10^{-3}$ г соответственно. Количество кверцетина, которое перешло в диализат из основы №3 значительно больше в сравнении с другими основами и составляет $3,98 \cdot 10^{-3}$ г.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что наиболее полно и динамически лекарственные вещества, высвобождаются из гелевой основы.

3.2. Обоснование концентрации карбомера и вида нейтрализующего агента в составе геля

Структурные характеристики гелей зависит от концентрации гелеобразователя. С целью установления необходимой концентрации карбопола были взяты гели, содержащее гелеобразователя в которых варьировало от 0,5% к 2% (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Органолептическая характеристика гидрогелей в зависимости от концентрации карбопола

| № | Содержимое Ultrez 10, % | pH | Внешний вид |
|---|-------------------------|-----------|---|
| 1 | 0,5 | 7,20±0,02 | сильно текучая масса |
| 2 | 1,0 | | нормальной консистенции, легко намазывается, не текучая |
| 3 | 1,5 | | |
| 4 | 2,0 | | густая, плотная масса |

Как видно из приведенных данных дальнейшее исследование образца № 1 не целесообразно - масса с содержанием 0,5% карбомера - жидкой консистенции, с плохой фиксацией на поверхности кожи.

Для объективной оценки полученных образцов были изучены их структурно-механические свойства (рис. 3.13). Для всех концентраций были получены полные реологические кривые и определены структурно-реологические параметры.

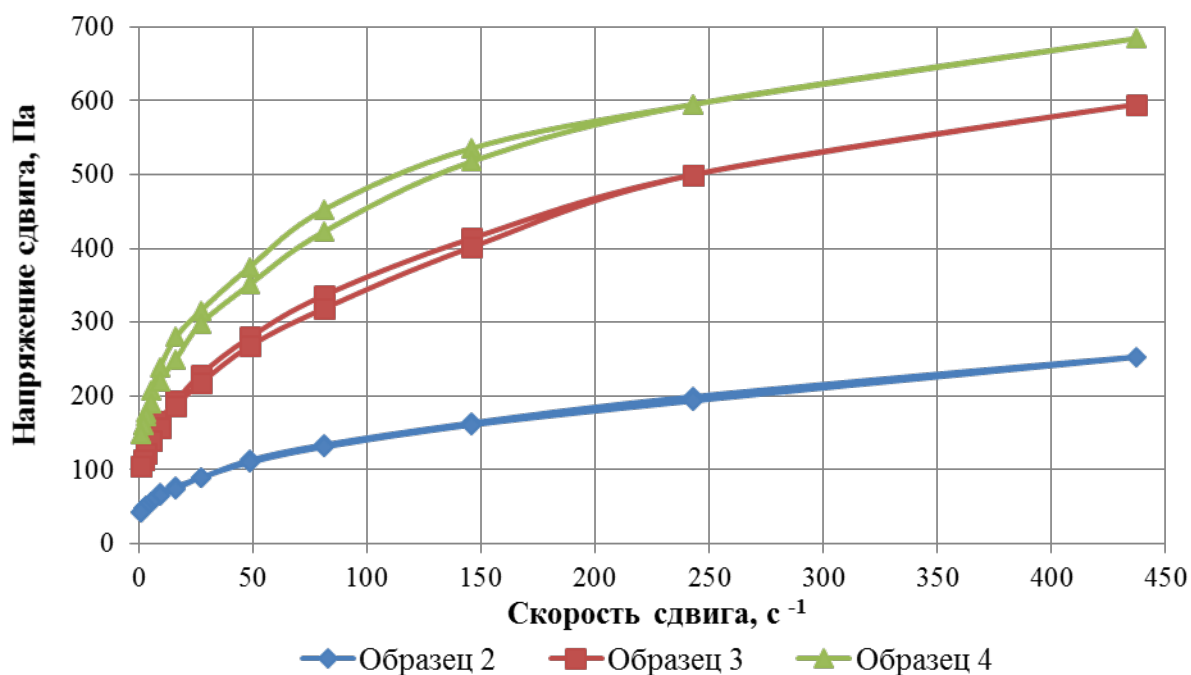


Рис. 3.13. Реограммы образцов геля в зависимости от концентрации карбомера

Как видно из рисунка все образцы являются тиксотропными системами. Анализ полученных данных свидетельствует, что предел текучести зависит от повышения концентрации Ultrez 10 и представляет 76 Па, 205 Па, 280 Па в соответствии с концентрацией 1,0%, 1,5%, 2,0%. Эффективная вязкость растет с 4,77 до 17,26 Па·с.

В результате проведенных реологических исследований установлено что оптимальная концентрация гелеобразователя, при которой гель обладает удовлетворительными структурно-механическими свойствами, находится в пределах 1,0-1,5%. Для более рационального использования и экономии сырья в процессе производства была выбрана 1,0 %-я концентрация карбопола в готовой лекарственной форме.

3.3. Исследование влияния вспомогательных веществ на осмотические и технологические показатели геля

Осмотическую активность гелей изучали при температуре $34 \pm 1^\circ\text{C}$ в опытах "in vitro" методом диализа сквозь полупроницаемую мембрану.

Установлено, что изменения структурной вязкости существенно не происходит при введении в состав дисперсионной среды гидрофильных неводных растворителей в концентрациях к 30% [13, 16]. Поэтому в основу вводили пропиленгликоль в концентрации от 10 к 30%.

Как видно из приведенных данных гелевая основа имеет определенную способность к поглощению воды, но дегидратирующая способность длится не более 4 часов, а количество абсорбированной воды в течение эксперимента составляет 12 % (рис. 3.14).

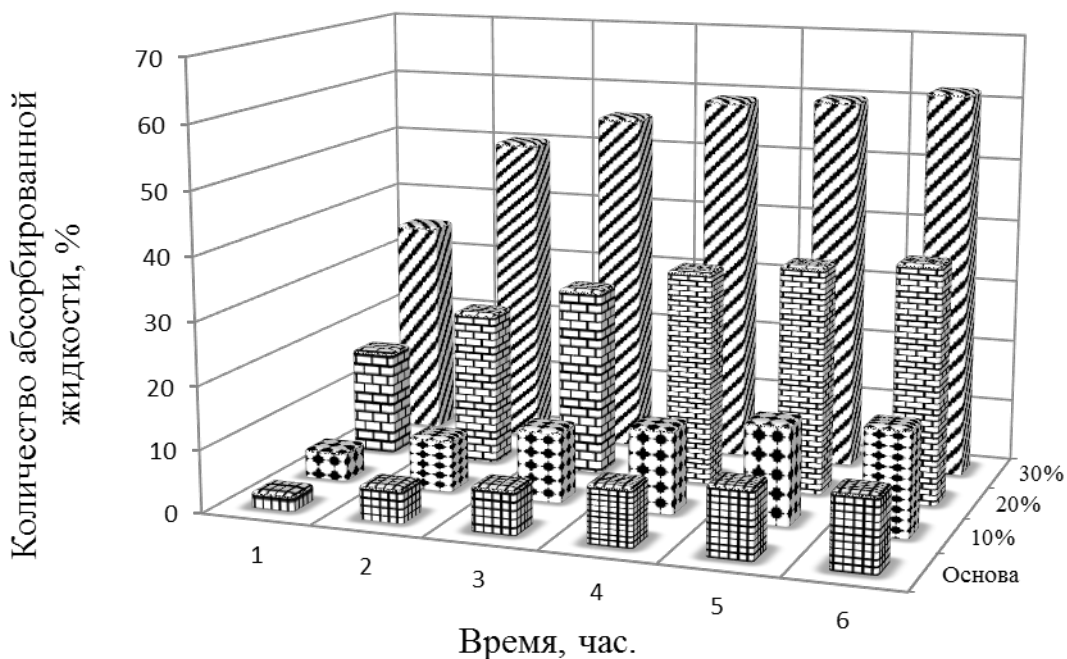


Рис. 3.14. Осмотическая активность образцов в зависимости от концентрации пропиленгликоля.

Повышение концентрации пропиленгликоля приводит к увеличению воды, которая абсорбируется и времени осмотического действия. Масса воды, всасываемой образцами геля, в состав которых входил ПГ в разных концентрациях составляла от 17% к 62% в течение 6 часов, после чего наблюдалось уменьшение массы воды, что можно объяснить началом стадии эндоосмоса. Введение в состав основы пропиленгликоля предоставляет осмотическую активность, которая растет пропорционально с увеличением концентрации растворителя. Поэтому, для дальнейших исследований был выбран образец с 10% ПГ, что обеспечит умеренную осмотическую активность препарата, будет предотвращать пересушивание и раздражение кожи.

Для определения необходимого количества этанола были изготовлены образцы геля, где концентрация спирта варьировала в пределах от 4 до 8% (рис. 3.15).

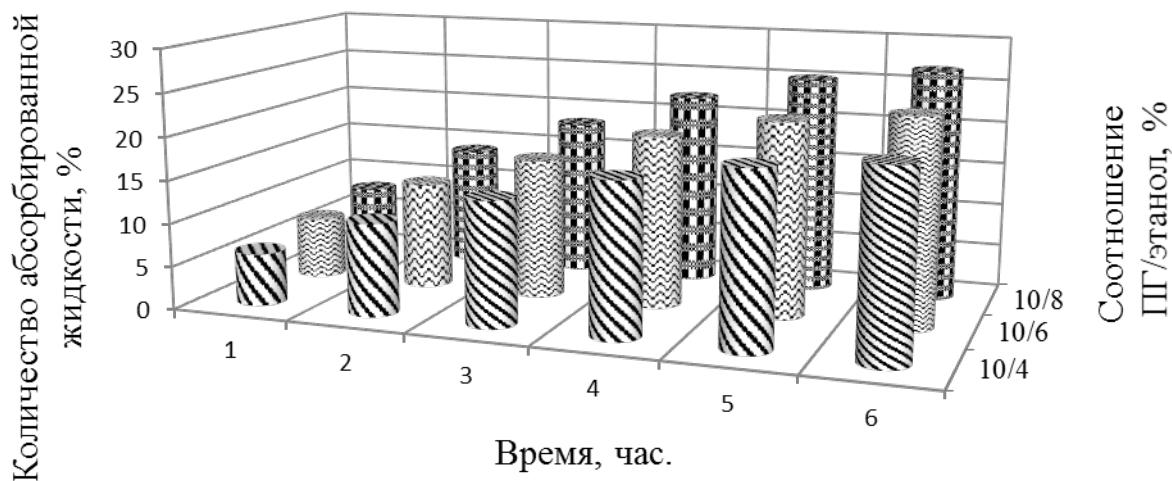


Рис. 3.15. Осмотическая активность образцов геля в зависимости от концентрации изученных неводных растворителей

Полученные результаты свидетельствуют, что все составы имеют умеренную осмотическую активность в течение 6 час. Поэтому с целью улучшения растворимости действующих веществ был выбран образец с 8% этанола.

Таким образом результаты исследований позволили разработать оптимальный состав геля с экстрактом гамамелиса и диклофенаком диэтиламинам :

| | |
|---|-------------|
| | на 100 г: |
| Диклофенака диэтиламина | 1,00 г |
| Экстракта гамамелиса в пересчете на кверцетин | 0,50 г |
| Карбомера Ultrez 10 | 1,00 г |
| Троламина (триэтаноламина) | 1,50 г |
| Этанола (96 %) | 8,00 г |
| Пропиленгликоля | 10,00 г |
| Нипагина | 0,15 г |
| Нипазола | 0,05 г |
| Воды очищенной | до 100,00 г |

3.4. Разработка технологии производства геля с экстрактом гамамелиса и диклофенаком диэтиламиноом.

На основании проведенных технологических и физико-химических исследований была разработана технологическая схема производства геля, которая включает следующие стадии:

Стадия 1. Приготовление основы геля.

Отвешенное количество карбопола Ultrez 10 из сборника С 6, и предварительно отмеряющее необходимое количество воды очищенной в мернике М 9, передают в реактор Р 12. Содержимое реактора, при температуре 20-25 °С, оставляют на 1 час для набухания карбопола. Через 1 час диспергования, раствор карбопола перемешивают при включенных мешалках реактора до образованию однородной массы. Скорость перемешивания 700 об/мин.

Параллельно готовят раствор нейтрализатора. Для этого в сборнике С 8 на весах КП 7 отвешивают необходимое количество триэаноламина. Также в сборнику С 8 из мерника М 9 передают необходимое количество воды очищенной. Раствор нейтрализатора перемешивают с помощью мешалки, до полному растворения триэаноламина в воде очищенной. Контролируют рН раствора.

Нейтрализацию дисперсии карбопола ведут в реакторе для приготовления геля (Р 12). Для этого, в реактор в котором содержится дисперсия карбопола, при перемешивании (частота вращения мешалок 700 об/мин), в несколько приемов загружают раствор нейтрализатора из сборника С 8. После полной загрузки раствора триэаноламина массу перемешивают в течение 15-20 минут, до образованию однородного геля. Полученную основу передают на стадию 4.

Стадия 2. Приготовление раствора диклофенака диэтиламина и антими­кробных консервантов.

На весах КП 1 отвешивают необходимое количество диклофенака диэтиламина, нипагина, нипазола и этанола (96%). Отвешенное сырье загружают в реактор Р 10. Содержимое реактора перемешивают до полного растворения всех загруженных компонентов. Контроль визуальный. Раствор должен быть абсолютно прозрачным и не иметь нерастворенных частиц. Приготовленный раствор передают на стадию 4.

Стадия 3. Приготовление концентрата сухого экстракта гамamelиса.

Необходимую массу экстракта и пропиленгликоля отвешивают на весах КП 3. Отвешенное сырье загружают в реактор Р 11. Содержимое реактора перемешивают с помощью мешалок до достижения однородности концентрата. Контроль визуальный. Раствор должен быть однородным. Приготовленный концентрат передают на стадию 4.

Стадия 4. Приготовление геля.

В реактор Р 12, который содержит предварительно приготовленную гелевую основу, при перемешивании, с помощью вакуума из реактору Р 10 передают раствор диклофенака диэтиламина и антими­кробных консервантов. После полной загрузки раствора гель перемешивают в течение 1 часа. Контроль визуальный. Масса должна быть однородной.

Затем в ректор при перемешивании, с помощью вакуума, передают из реактора Р 11 концентрат экстракта гамamelиса. Загрузку ведут медленно или порционно, перемешивая каждую порцию до однородности. После полной загрузки концентрата проводят гомогенизацию геля. Процесс гомогенизации ведут в течение 1 часа, при включенных всех типах мешалок реактора. Частота вращения мешалок -700 об/мин.

Стадия 5. Заполнение туб гелем.

Перед заполнением гелем проводят пересмотр туб. При этом отбраковываются тубы:

– те, которые не имеют лакового покрытия на внутренней поверхности;

- те, которые не имеют текста этикетки или из некачественный нанесенным текстом;
- те, которые имеют сквозные отверстия;
- те, которые имеют отклонение в размерах;
- загрязненные;
- сильно деформированные;
- без бушонов или с некачественными бушонами.

Качественные тубы заключают в кассеты и помещают в бункер тубонаполнительного аппарата ГФ 16.

Контролируют точность дозирования, производительность автомата и правильность отпечатка на тубе (номер серии и срок годности).

Тубы с гелем передают на стадию упаковку туб в пачки и коробки.

Стадия 6. Упаковка туб в пачки.

Упаковка готовой продукции осуществляется вручную на упаковочном столе ГФ 18. Каждую тубу вместе с инструкцией из применения упаковывают в пачку.

Стадия 7. Упаковка пачек в групповую тару.

Пачки с тубами помещают в картонные коробки вручную на столе ГФ 18. В каждую коробку вкладывают по 50 шт. пачек с тубами, лист «Упаковщик». Допускается вместо листа «Упаковщик» наносить номер упаковщика или контролера на торцевую часть коробки.

Блок-схема технологического процесса производства геля приведена на рис. 3.16.

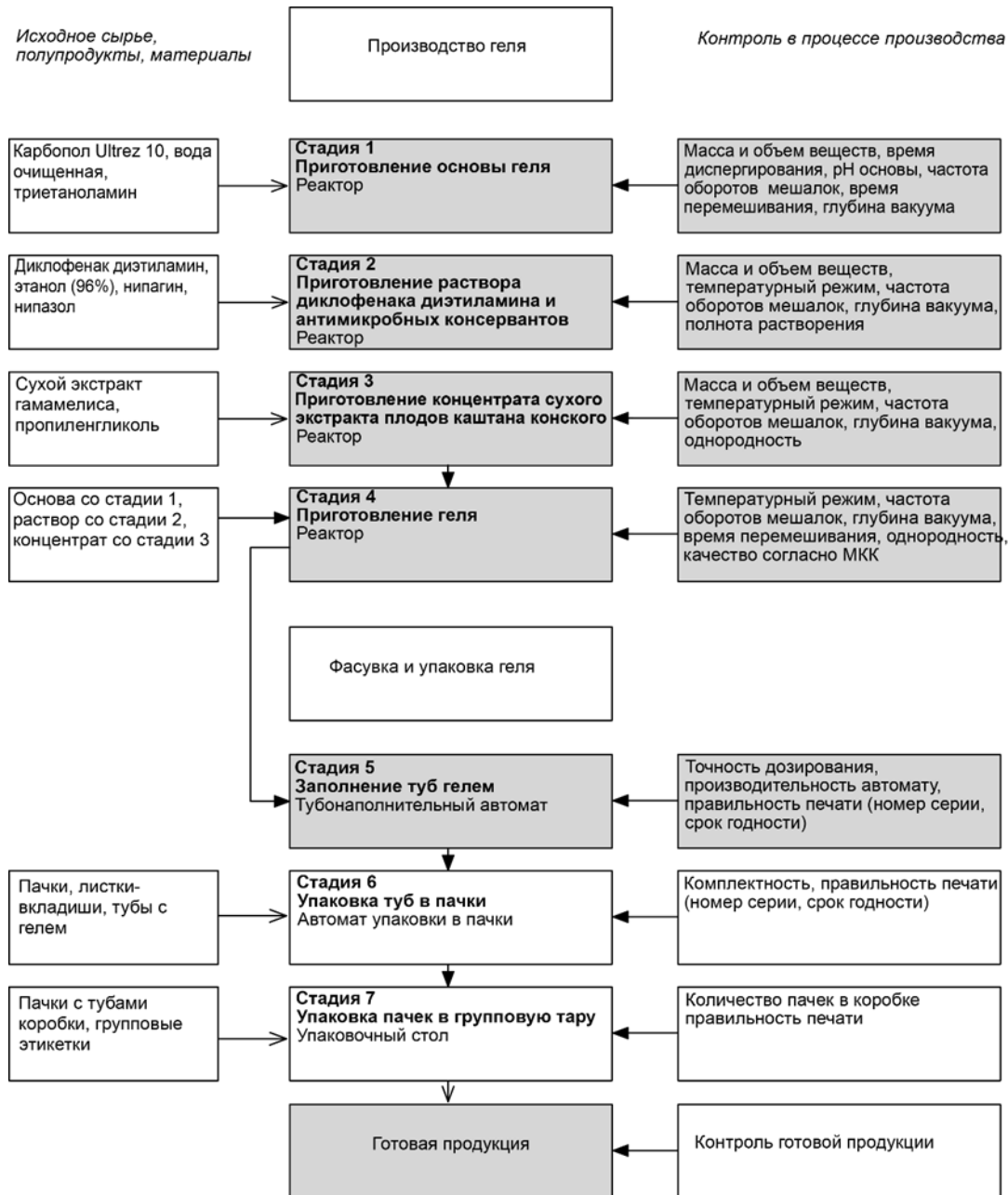


Рис. 3.16. Блок-схема технологического процесса производства геля с экстрактом гамамелиса и диклофенаком диэтиламином

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Исследованы физико-химические свойства действующих веществ с целью обоснования способа их введения в состав лекарственной формы.
2. С помощью биофармацевтических, и технологических исследований установлен тип основы-носителя и ее оптимальный состав: карбопол Ultrez 10 - 1,0%, ТЕА - 1,5%, ПГ - 10,0%, этанол (96%) - 8,0%, нипагин - 0,15%, нипазол - 0,05%.
3. На основании физико-химических и реологических исследований разработана и обоснована рациональная технология изготовления геля с экстрактом гаммелиса и диклофенаком диэтиламина.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

3. Проанализированы и обобщены данные литературы о фармакотерапии ревматических и сосудистых заболеваний. Установлена необходимость расширения ассортимента отечественных препаратов.

4. Исследованы физико-химические свойства действующих веществ с целью обоснования способа их введения в состав лекарственной формы.

5. С помощью биофармацевтических, и технологических исследований установлен тип основы-носителя и ее оптимальный состав: карбопол Ultrez 10 - 1,0%, ТЕА - 1,5%, ПГ - 10,0%, этанол (96%) - 8,0%, нипагин - 0,15%, нипазол - 0,05%.

6. На основании физико-химических и реологических исследований разработана и обоснована рациональная технология изготовления геля с экстрактом гаммелиса и диклофенаком диэтиламина.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. Hunter and S. Bierma-Zeinstra, “Osteoarthritis,” *The Lancet*, vol. 393, no. 10182, pp. 1745–1759, 2019.
2. J. Martel-Pelletier, A. J. Barr, F. M. Cicuttini et al., “Osteoarthritis,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, no. 1, p. 16072, 2016.
3. J. M. Jordan, C. G. Helmick, J. B. Renner et al., “Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County osteoarthritis project,” *Journal of Rheumatology*, vol. 34, no. 1, pp. 172–180, 2007.
4. W. Zhang, R. W. Moskowitz, G. Nuki et al., “OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 16, no. 2, pp. 137–162, 2008.
5. S. Hussain, D. Neilly, S. Baliga, S. Patil, and R. Meek, “Knee osteoarthritis: a review of management options,” *Scottish Medical Journal*, vol. 61, no. 1, pp. 7–16, 2016.
6. M. S. M. Persson, J. Stocks, G. Varadi et al., “Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials,” *Rheumatology*, vol. 59, no. 9, pp. 2207–2216, 2020.
7. L. O. Dantas, T. d. F. Salvini, and T. E. McAlindon, “Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy,” *Brazilian Journal of Physical Therapy*, vol. 25, no. 2, pp. 135–146, 2021.
8. Y. Cao, H. Zhan, J. Pang et al., “Individually integrated traditional Chinese medicine approach in the management of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial,” *Trials*, vol. 12, p. 160, 2011.
9. G. J. Macfarlane, P. Paudyal, M. Doherty et al., “A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and

alternative therapies in the management of rheumatic diseases: osteoarthritis,” *Rheumatology*, vol. 51, no. 12, pp. 2224–2233, 2012.

10. S.-L. Goh, M. S. M. Persson, J. Stocks et al., “Relative efficacy of different exercises for pain, function, performance and quality of life in knee and hip osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis,” *Sports Medicine*, vol. 49, no. 5, pp. 743–761, 2019.

11. C. Bartholdy, C. Juhl, R. Christensen, H. Lund, W. Zhang, and M. Henriksen, “The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized trials,” *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 47, no. 1, pp. 9–21, 2017.

12. E. Roddy, W. Zhang, and M. Doherty, “Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 4, pp. 544–548, 2005.

13. M. Fransen, S. McConnell, and M. Bell, “Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review,” *Journal of Rheumatology*, vol. 29, no. 8, pp. 1737–1745, 2002.

14. J. Li, Y.-X. Li, L.-J. Luo et al., “The effectiveness and safety of acupuncture for knee osteoarthritis,” *Medicine*, vol. 98, no. 28, Article ID e16301, 2019.

15. A. Perlman, S. G. Fogerite, O. Glass et al., “Efficacy and safety of massage for osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial,” *Journal of General Internal Medicine*, vol. 34, no. 3, pp. 379–386, 2019.

16. S. H. Mosavat, N. Masoudi, H. Hajimehdipoor et al., “Efficacy of topical *Linum usitatissimum* L. (flaxseed) oil in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial,” *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 31, pp. 302–307, 2018.

17. A. Askari, S. A. Ravansalar, M. M. Naghizadeh et al., “The efficacy of topical sesame oil in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blinded active-controlled non-inferiority clinical trial,” *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 47, Article ID 102183, 2019.

18. H. R. Farpour, N. Rajabi, and B. Ebrahimi, “The efficacy of *Harpagophytum procumbens* (Teltonal) in patients with knee osteoarthritis: a randomized active-controlled clinical trial,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2021, Article ID 5596892, 8 pages, 2021.
19. M. Anvari, H. Dortaj, B. Hashemibeni, and M. Pourentezari, “Application of some herbal medicine used for the treatment of osteoarthritis and chondrogenesis,” *Traditional and Integrative Medicine*, vol. 25, pp. 306–312, 2020.
20. X. Wang, Y. Cao, J. Pang et al., “Traditional Chinese herbal patch for short-term management of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 171706, 9 pages, 2012.
21. C. Li, V. Frangione, S. Rovati, and Q. Zheng, “Diclofenac epolamine medicated plaster in the treatment of minor soft tissue injuries: a multicenter randomized controlled trial,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 29, no. 9, pp. 1137–1146, 2013.
22. J.-T. Liu, D.-Z. Tang, X.-F. Li et al., “Golden plaster for pain therapy in patients with knee osteoarthritis: study protocol for a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Trials*, vol. 14, no. 1, p. 383, 2013.
23. R. Altman, E. Asch, D. Bloch et al., “Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee,” *Arthritis & Rheumatism*, vol. 29, no. 8, pp. 1039–1049, 1986.
24. S. Karadağ, S. Taşci, N. Doğan, H. Demir, and Z. Kiliç, “Application of heat and a home exercise program for pain and function levels in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial,” *International Journal of Nursing Practice*, vol. 25, no. 5, Article ID e12772, 2019.
25. A. E. Wink, K. D. Gross, C. A. Brown et al., “Association of Varus knee thrust during walking with worsening Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index knee pain: a prospective Cohort study,” *Arthritis Care & Research*, vol. 71, no. 10, pp. 1353–1359, 2019.

26. Y. Chen, R. Wang, and J. Liu, “Effect of moxibustion on inflammatory factors and oxidative stress factors in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial,” *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, vol. 40, no. 9, pp. 913–915, 2020.
27. Y. Suzuki, M. Fukushima, K. Sakuraba, K. Sawaki, and K. Sekigawa, “Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control trial,” *PLoS one*, vol. 11, no. 10, Article ID e0162769, 2016.
28. H. Bang and J. J. Park, “Blinding in clinical trials: a practical approach,” *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 367–369, 2013.
29. P. Law and G. Cheing, “Optimal stimulation frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on people with knee osteoarthritis,” *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 36, no. 5, pp. 220–225, 2004.
30. J.-F. Tu, J.-W. Yang, L.-Q. Wang et al., “Efficacy of electroacupuncture and manual acupuncture versus sham acupuncture for knee osteoarthritis: statistical analysis plan for a randomized controlled trial,” *Trials*, vol. 20, no. 1, p. 394, 2019.

ПРИЛОЖЕНИЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

**DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF TABLETS
FOR THE TREATMENT OF DISORDERS OF LIPID METABOLISM**

Amine Benaissi

Scientific supervisor: Puliaiev D.S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

d.s.puliaiev@nuph.edu.ua

Introduction. Treatment of inflammatory skin diseases was and is one of the most important problems of modern medicine, because infectious and infectious-allergic diseases of various etiologies are widespread, often accompanied by pain, and are the cause of partial, and in some cases, complete disability.

Despite the fact that the pharmaceutical market of Ukraine presents a significant number of drugs for the treatment of the above-mentioned pathologies, the problem of providing them to the population of Ukraine is far from being solved. In this regard, the development and introduction of new effective drugs that have a complex effect on the pathological process remains an urgent task of modern domestic pharmacy.

Aim. Development of composition of the tablets for the treatment of lipid metabolism disorders.

Materials and methods. The physicochemical, technological and biopharmaceutical methods have been used in study.

Results and discussion. How drugs used to treat problems of lipid metabolism are described and evaluated has been researched in literary sources. It has been shown how rapidly a novel fenofibrate and lovastatin combination medication for tablets might be created.

The influence of excipients on the technological parameters of mass for tableting was studied. It was found that the best in terms of moisture, flowability and compressibility in the aggregate had a mass for tableting, which includes lactose, collidone and microcrystalline cellulose

The quality indicators of the obtained tablet samples were determined. On the basis of the conducted studies, it was found that when sodium glycolate is added to the composition of the sodium salt in an amount of 5%, it helps to increase the disintegration of tablets, their strength meets the requirements of the State Pharmacopoeia. On the basis of the studies carried out, a rational composition of a complex preparation in the form of tablets based on lovastatin and fenofibrate was developed for the treatment of lipid metabolism disorders.

Conclusions. Development of composition of the tablets for the treatment of the of lipid metabolism disorders was conducted.

**DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF THE GEL
FOR THE TREATMENT OF ARTHRITIS AND PHLEBITIS**

Ataoury Oussama

Scientific supervisor: Puliaiev D.S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

d.s.puliaiev@nuph.edu.ua

Introduction. Treatment of diseases of the musculoskeletal system and phlebitis is long-term, continuous. The general principles of treatment of diseases that are characterized by the presence of

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

a chronic inflammatory syndrome are the appointment of etiotropic therapy, the treatment of diseases that caused the development of pathology, and the elimination of factors that contributed to its development. Therefore, in the treatment of joint diseases, phlebitis of various origins, complex use of substances with anti-inflammatory, analgesic, venotonic, antithrombotic and antiexudative effects is indicated.

Aim. Development of composition gel for the treatment of arthritis and phlebitis.

Materials and methods. The physicochemical, technological and biopharmaceutical methods have been used in study.

Results and discussion. In literary sources, it has been investigated how drugs used to treat of the musculoskeletal system and phlebitis illnesses are characterized and judged. It has been proven how rapidly new gel-based combination therapies based on the dry extract of Hamamelis and Diclofenac diethylamine may be created. According to the literature, it's crucial to do study on medical raw materials if you want to create new treatments.

As active substances, a Diclofenac diethylamine and dry extract of Hamamelis is proposed, which is characterized by anti-inflammatory, anti-exudative and venotropic actions.

The physicochemical properties of the active substances were investigated in order to justify the method of their introduction into the composition of the dosage form.

The kind of carrier basis and its ideal content were determined through biopharmaceutical and technological studies: carbopol Ultrez 10 – 1.0%, TEA – 1.5%, PG – 10.0%, ethanol (96%) – 8.0%, Nipagin – 0.15%, Nipazol – 0.05%.

On the basis of physicochemical and rheological studies, a rational technology for the production of gel with witch hazel extract and diclofenac diethylamine was developed and justified.

Conclusions. Development of composition of the gel for the treatment of arthritis and phlebitis was conducted.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF CAPSULES FOR THE TREATMENT OF THE BILIARY EXCRETORY SYSTEM DISEASES

Elmortaji Mohamed-Taha

Scientific supervisor: Puliaiev D.S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

d.s.puliaiev@nuph.edu.ua

Introduction. One of the urgent problems of our time is the increase in the growth of diseases of the biliary system. Today, the global pharmaceutical market offers a wide range of drugs for the treatment of these diseases, among which a significant place belongs to solid dosage forms of foreign production. The range of drugs produced by Ukrainian manufacturers is limited, most drugs have a unidirectional effect. Therefore, the development of domestic complex preparations for the treatment of diseases of the biliary system is an urgent task.

Aim. Development of composition capsules for the treatment of biliary excretory system.

Materials and methods. The physicochemical, technological and biopharmaceutical methods have been used in study.

Results and discussion. Literary sources which presented characterization and evaluation of drugs that are used for the treatment of biliary system has been studied. The expediency of development of new combination drugs in capsule form based on substances of natural origin has

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
технологий
фармацевтических
препаратов

Александр КУХТЕНКО
«1» сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Атаури Уссама

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава геля для лечения артритов и флебитов», руководитель квалификационной работы: Денис ПУЛЯЕВ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от «06» февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: гель, действующие вещества: экстракт гамамелиса, диклофенак диэтиламина.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): обзор литературы по теме, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): рисунков – 7, таблиц 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

| Раздел | Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта | Подпись, дата | |
|--------|---|---------------|----------------|
| | | задание выдал | задание принял |
| 1. | Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов | 07.09.2022 | 07.09.2022 |
| 2. | Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов | 20.10.2022 | 20.10.2022 |
| 3. | Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов | 17.11.2022 | 17.11.2022 |

7. Дата выдачи задания: «1» сентября 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

| № з/п | Название этапов квалификационной работы | Срок выполнения этапов квалификационной работы | Примечание |
|-------|--|--|------------------|
| 1 | Изучение литературных источников по основным направлениям лечения артритов и флебитов. Написание литературного обзора. | сентябрь 2022 г. | выполнено |
| 2 | Определение объектов и методов исследования. Написание второй главы. | октябрь 2022 г. | выполнено |
| 3 | Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств объектов исследования. | январь 2023 г. | выполнено |
| 4 | Обоснование состава и технологии геля с экстрактом гаммелиса и диклофенаком диэтиламина для лечения артритов и флебитов. Оформление главы 3. | апрель 2023 г. | выполнено |

Соискатель высшего образования

_____ Уссама АТАУРИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Денис ПУЛЯЕВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

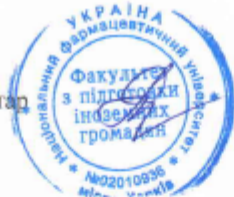
нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

| Прізвище студента | Тема кваліфікаційної роботи | Посада, прізвище та ініціали керівника | Рецензент кваліфікаційної роботи | |
|--|--|--|----------------------------------|-------------------------|
| • по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів | | | | |
| Атаурі Уссама | Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів | Development of composition of the gel for the treatment of arthritis and phlebitis | доцент Пуляєв Д.С. | доцент Ковалевська І.В. |

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 113195 від « 10 » травня 2023 р.**

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Атаурі Уссама, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів / Development of composition of the gel for the treatment of arthritis and phlebitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

25%

ОТЗЫВ

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

Атаури Уссама

на тему: «Разработка состава геля для лечения артритов и флебитов».

Актуальность темы. Одной из актуальных проблем современности является лечение артритов и флебитов. На сегодня мировой фармацевтический рынок предлагает широкий спектр лекарственных препаратов для лечения данной патологии, среди которых значительное место принадлежит мягким лекарственным формам зарубежного производства. Ассортимент лекарственных средств украинских производителей является ограниченным, большинство препаратов обладают однонаправленным действием. Поэтому разработка комплексных препаратов для лечения артритов и флебитов является актуальной задачей.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Проведен анализ литературных источников проведения рациональной фармакотерапии артритов и флебитов с учетом их этиологии и патогенеза, исследован ассортимент противовоспалительных препаратов, имеющих на фармацевтическом рынке Украины, и доказана актуальность разработки новой мягкой лекарственной формы для лечения артритов и флебитов. Проведены технологические и биофармацевтические исследования по определению состава геля. Предложена технология изготовления фармацевтического средства, согласно которой составлена технологическая схема его получения.

Оценка работы. Атаури Уссама провел значительную работу и успешно с ней справился, показал умение анализировать и обобщать данные литературных источников, работать самостоятельно. В работе результаты исследований должным образом интерпретированы и проиллюстрированы рисунками. При выполнении квалификационной работы соискатель высшего образования проявил креативность, целеустремленность, самостоятельность, настойчивость.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соискателя высшего образования Атаури Уссама на тему: «Разработка состава геля для лечения артритов и флебитов» является завершенным научным исследованием, которое по актуальности, научной

новизне, теоретическому и практическому значению соответствует требованиям квалификационных работ, и может быть представлено в ЭК НФаУ.

Научный руководитель _____ доц. Денис ПУЛЯЕВ
«13» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Атаури Уссама

на тему: «Разработка состава геля для лечения артритов и флебитов»

Актуальность темы. Фармакологическая коррекция артритов и флебитов является актуальной проблемой современной медицины и до сих пор остается полностью не решенной. Это связано с большим разнообразием воспалительных процессов, не всегда достаточной эффективностью препаратов, которые используются для лечения данных заболеваний.

Теоретический уровень работы. Исходя из данных литературы автором обоснована необходимость создания геля для лечения артритов и флебитов, проведен поиск наиболее целесообразных действующих веществ и вспомогательных компонентов.

Предложения автора по теме исследования. В качестве действующих веществ автором предложены экстракт гамамелиса и диклофенак диэтиламина. Обоснована целесообразность использования и экспериментально подтвержденное количество в составе предлагаемого препарата вспомогательных веществ.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В научно-методических подходах при создании лекарственного средства в форме геля для лечения артритов и флебитов предусмотрено проведение комплексных исследований, выполненных с использованием современных физико-химических и технологических методов. Все результаты статистически обработаны и их подлинность не вызывает сомнений. Обоснован оптимальный состав геля. Разработана технология изготовления геля, согласно которой составлена технологическая схема.

Недостатки работы. В качестве замечаний следует отметить, что отдельные результаты литературного обзора, представленные в первой главе, требуют стилистической доработки. В целом, указанные замечания не уменьшают научной и практической ценности квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Атаури Уссама на тему: «Разработка состава геля для лечения артритов и флебитов» является научно-обоснованным аналитическим исследованием, имеющим

теоретическое и практическое значение. Квалификационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена в ЭК Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____
«18» апреля 2023 г.

проф. Инна КОВАЛЕВСКАЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-12 групи НФаУ 2023 року випуску _____ Атаурі Уссама _____
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Антоніна СІЧКАР
Рецензент к.фарм.н., доц. Ірина КРИКЛИВА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-12 групи Атаурі Уссама
(ім'я, прізвище)
на тему: «Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Атаурі Уссама до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Атаурі Уссама виконав на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ кваліфікаційну роботу, яка присвячена створенню складу гелю для лікування артритів і флебітів.

В процесі роботи Атаурі Уссама дослідив загальні напрями етіопатогенезу та терапії артритів і флебітів, обґрунтував доцільність створення та застосування гелю із екстрактом гамамелісу та диклофенаком діетиламіну. Автором було обґрунтовано оптимальний склад гелю та розроблено промислову технологію отримання.

У цілому подана до захисту кваліфікаційна робота Атаурі Уссама на тему «Розробка складу гелю для лікування артритів і флебітів» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, оцінюється позитивно і може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційну комісію НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Денис ПУЛЯЄВ

«13» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» квітня 2023 р.

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии

« » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /