

**Самкова Ирина Андреевна**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ  
ПРОТИВООЖГОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, В ТОМ ЧИСЛЕ СОДЕРЖАЩИХ  
НАНОЧАСТИЦЫ ЖЕЛЕЗА**

14.04.01 - Технология получения лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук

Пермь - 2020

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

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, доцент Мельникова Ольга Александровна

**Официальные оппоненты:**

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

**Еникеева Римма Айратовна** - кандидат фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармации, доцент кафедры.

**Ведущая организация:**

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

Защита диссертации состоится «22» «декабря» 2020 г в «10.00» часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел./факс (342) 233-55-01).

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

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат химических наук

Замараева Гатьяна Михайловна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время на территории Российской Федерации утверждена стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года и план её реализации. Согласно данному нормативному документу необходимо решить проблемы, связанные с качеством медицинской и фармацевтической помощи, удовлетворенностью населения этой помощью, повышением доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП). Естественно, что для решения данных задач следует работать в направлении создания новых лекарственных средств (ЛС), в рамках государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». Согласно данному нормативному документу планируется увеличение доли отечественного производства до 50% лекарственных препаратов и до 40% медицинских изделий.

Лечение ожоговой болезни является одним из направлений оказания медицинской помощи в рамках государственной программы. Согласно данным ВОЗ от 2018 года ожоговые поражения представляют значительную угрозу и являются одной из причин случаев с летальным исходом. Медицинская помощь, включает: проведение противошоковых мероприятий (обязательно введение обезболивающих средств); переливание кровезаменителей; устранение инфицирования ран; введение противостолбнячной сыворотки; наложение защитных повязок; согревание пострадавших. Для реализации данных видов помощи необходимы ЛП, большую долю в которых занимают лекарственные формы (ЛФ) для наружного применения. Недостатком существующих ЛФ является однонаправленность действия (например, исключительно противомикробное действие), что опасно развитием вторичной раневой инфекции и некрозами жизненно важных органов. В связи с этим актуальным является создание ЛФ комплексного действия (антисептического, местноанестезирующего и репаративного), что и предлагается в настоящем исследовании.

Новая ЛФ должна обладать комплексным действием и содержать компонент, который обеспечивают легкое проникновение в область раневой поверхности, таким градиентом являются наночастицы (НЧ). Использование наноконструктов на основе металлов является одним из перспективных направлений для создания полифункциональных препаратов. В частности, представляют интерес мягкие лекарственные формы (МЛФ), содержащие комплекс йода (антисептическое действие), новокаина (местноанестезирующее действие), наночастиц железа (репаративное действие) в матрице поливинилпирролидона (ПВП).

### **Степень разработанности исследования**

Большой вклад в развитие данного направления по разработке противоожоговых лекарственных форм внесли такие ученые как: Воробьева О.А., Матвиевская Т.В., Вернер К., Щукина О.Г. которые в качестве действующих веществ для противоожоговых средств использовали компоненты растительного и животного происхождения: семена тыквы, раствор прополиса в сочетании с экстрактами трав чистотела и зверобоя, яичное масло, свиной жир и дигидрокверцетин. Перспективным направлением в комбустиологии, также является использование биотехнологий (на основе бактериальных протеаз) для разработки лекарственных препаратов, в данном направлении работают Чевычалов А.М. и соавторы, Глуткин А.В., Колбик В.Г., Трифонова Д.А. Изучением вопросов раневых покрытий, а именно пенополиуретановых повязок, занимались Сорокин А.В., Игнатов Е.Ю., Куранов А.А. Авторами Бородиным Ю.И., Богатовым Н.П., Медленко В.И. и соавторами для лечения ожогов использовались пленочные повязки. Между тем исследований по лекарственным формам с участием НЧ в многокомпонентных композициях проводилось недостаточно, что и определило выбор темы, цели и задач настоящего исследования.

### **Цель и задачи**

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка технологии и фармацевтический анализ противоожоговых многокомпонентных ЛФ, в том числе содержащих НЧ железа. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить ассортимент противоожоговых лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке РФ и обосновать необходимость разработки новых ЛФ, в том числе с наноконпонентами.

2. Провести выбор действующих компонентов, обосновать оптимальный состав и технологию получения новой многокомпонентной фармацевтической субстанции, создать комплекс и изучить его структуру.

3. Получить ЛФ на основе субстанции: раствор для наружного применения, мягкие наноконпонентные ЛФ, перевязочное средство, разработать нормативные документы на опытно-промышленное получение и изготовление в условиях аптек.

4. Адаптировать известные методики оценки подлинности и количественного содержания компонентов в разработанных ЛФ, провести их стандартизацию, исследовать физико-химические свойства, реологические характеристики, стабильность при хранении, изучить динамику высвобождения действующих веществ из ЛФ.

5. Провести сравнительное фармакологическое исследование разработанных мягких многокомпонентных ЛФ, в том числе содержащих НЧ, на модели экспериментальной термической ожоговой раны.

### **Научная новизна**

Впервые обоснован состав и предложена фармацевтическая композиция, обладающая комплексным действием: антисептическим, местным анестезирующим и ранозаживляющим. На ее основе разработаны ЛФ – раствор для наружного применения, мази, в том числе содержащие НЧ, и перевязочное средство предназначенные для применения в комбустиологии.

В результате проведения комплекса организационно-управленческих, физико-химических и фармакологических исследований обоснован выбор оптимального состава ЛФ.

Впервые выбраны оптимальные технологические схемы получения раствора для наружного применения, мази и салфетки, предполагающие учет особенностей, данных ЛФ в процессе производства.

Научно обоснован и проведён комплекс исследований, посвящённых оценке качества и количественного определения действующих веществ во всех ЛФ и перевязочном средстве.

Проведены сравнительные фармакологические исследования по определению ранозаживляющего действия многокомпонентных мягких ЛФ, содержащих в своем составе наночастицы железа. Получены патенты на изобретение - Фармацевтическая композиция: патент № RU 2519090 C1, Медицинская салфетка для наружного применения: патент № RU 2519662 C1, Мягкая лекарственная форма № RU 2647431 C1.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования базируется на выполнении комплекса теоретических, физических, физико-химических, химических, технологических, фармацевтических и фармакологических исследований, обеспечивающих разработку качественных, эффективных и безопасных ЛС, таких как субстанции и лекарственных форм: раствора для наружного применения и мазей, а также медицинского изделия – салфетки для наружного применения.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты контент-анализа и выявление потребности в создании многокомпонентной фармацевтической композиции для лечения ожоговой травмы;
2. Обоснование составов многокомпонентных ЛФ;
3. Исследование по разработке технологии комбустиологической фармацевтической субстанции и создания на ее основе ЛФ, таких как раствор для наружного применения, мягких ЛФ и перевязочного средства.
4. Результаты изучения взаимодействия между компонентами фармацевтической композиции, предназначенной для лечения ожогов;
5. Оценка качества субстанции и разработанных на ее основе ЛФ с использованием реакций подлинности и количественного определения действующих компонентов;
6. Результаты фармакологического исследования мягких многокомпонентных ЛФ, в том числе содержащих наночастицы.

### **Теоретическая и практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке подходов к созданию фармацевтической субстанции и многокомпонентных ЛФ на ее основе (раствор для наружного применения, мягкая лекарственная форма), в том числе содержащих НЧ железа для применения в комбустиологии и медицинского изделия (салфетка).

Практическая значимость заключается в создании многокомпонентных ЛФ с добавлением наночастиц. На основе полученных данных, разработаны и внедрены: опытно-промышленные регламенты для субстанции (ОАО Екатеринбургская фармацевтическая фабрика 17.12.2018; ОАО Уралбиофарм 17.12.2018) и мази (ОАО Екатеринбургская фармацевтическая фабрика 17.12.2018; ОАО Уралбиофарм 17.12.2018), результаты исследования, оформлены в монографии «Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии», в работу производственных аптек внедрены мануальные прописи (ЕМУП «Городская центральная аптека»); методические указания и практические материалы по фармацевтической химии. Получены свидетельства о регистрации электронных ресурсов: №22248 – Перевязочные средства в фармации; №24400 — электронная монография, посвященная технологии создания ЛС.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург 19 мая 2011 г.), Межрегиональной научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию фармацевтического факультета Сибирского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы фармацевтической науки и образования» (г. Томск, 7-8 сентября 2011 г.), II Международной научно-практической конференции, посвящённой 35-летию создания Стоматологического факультета Уральской государственной медицинской академии «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (г. Екатеринбург 15 декабря 2011 г.), II Международной научно-практической конференции «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (г. Москва 28 декабря 2011 г.), XIX Российского национального конгресса «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (г. Москва 23-27 апреля 2012 г.), II Международной научно-практической конференции «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес» (г. Белгород, 26 апреля 2012 г.), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (г. Екатеринбург 5 июня 2012 г.), молодежном инновационном конвенте Свердловской области (г. Екатеринбург 30-31 октября 2013 г.), IV Международной научно-практической конференции «Экология, здоровье, спорт» (г. Чита 2012 г.), IV Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с

международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», (г. Волгоград, 2012 г.), II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» (г. Пенза, 9-10 ноября 2012 г.), 1-ой Всероссийской заочной научно-практической конференции: «Новые технологии в промышленности и сельском хозяйстве» (г. Бийск декабрь 2012 г.), 81-ой Всероссийской байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», (г. Иркутск, апрель 2014), Международной научно-практической конференции «Медицинская помощь при тяжелой термической травме (уроки Ашинской катастрофы 1989 года)» (г. Челябинск 4 июня 2014 г.), на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург 21 мая 2014 г.), 70 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург апрель 2015 г.), IV научно-практической конференции на английском языке «Research in Modern Medicine» (24 марта 2015, г. Екатеринбург), Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017: LXXI» (г. Минск апрель 2017 г.), VIII Межрегиональной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (06 марта 2018, г. Екатеринбург).

#### **Полнота изложения материалов в работах и публикациях по теме**

По теме диссертационного исследования опубликовано 29 публикаций, из них: 9 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из которых 1 входит в базу цитирования SCOPUS, из них 7 по специальности 14.04.00.

#### **Личный вклад автора**

Автор диссертационной работы принимал участие в выборе объектов исследования, постановке целей и задач, определении плана исследований. Самостоятельно провел научно-информационный поиск, осуществил сбор и анализ литературных данных, выполнил комплекс лабораторных исследований и статистическую обработку полученных данных. Доля самостоятельных исследований 86%.

#### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ**

Исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы № АААА-А17-117041810044-5.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

#### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав и выводов, содержит 192 таблицы, 33 рисунка и 9 приложений. Библиографический указатель включает 203 источника литературы, в том числе 124 иностранных.

В главе 1 представлены литературные данные, характеризующие ожоговую травму, принципы ее лечения и технологические аспекты получения лекарственных препаратов. Проанализировано современное состояние данной проблемы путем изучения работ авторов, проводящих исследования в данном направлении в Российской Федерации и за рубежом. Особое внимание уделено характеристике наноконструктивных элементов, их типам и способности к проникновению. На основании этих

данных была выявлена необходимость в исследовании технологических подходов для создаваемых ЛФ, с целью их дальнейшего использования на отечественном фармацевтическом рынке.

В главе 2 описаны объекты и методы исследования, используемые в работе.

Глава 3 посвящена анализу фармацевтического рынка РФ лекарственных препаратов и перевязочных средств для лечения ожогов и исследованию поведения потребителя на рынке при принятии решения о выборе товара.

В главе 4 изложено обоснование состава, технологии получения субстанции и ЛФ на ее основе и результаты их фармацевтического анализа.

В главе 5 представлены данные фармакологических исследований мягких ЛФ, в том числе содержащих НЧ железа.

В Приложении представлены акты апробаций, акты внедрений, свидетельства о регистрации электронных ресурсов, обложки монографии, мануальных прописей.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 2. Объекты и методы исследования.** В качестве объектов исследования выбраны йод (ФС.2.2.0007.15), новокаин (ФС 42-0265-07), поливинилпирролидон (ПВП) (Р N002602/01-290411), НЧ железа ( $Fe_3O_4$ ) (ГОСТ Р 56748.1-2015, ГОСТ Р 57909-2017) и Fe@C (ГОСТ Р 56748.1-2015, ГОСТ Р 57909-2017). Представлен перечень реактивов, вспомогательных веществ и оборудования, применяемых в работе. Описаны использованные в ходе выполнения диссертационной работы физические, физико-химические, химические, технологические, фармацевтические и фармакологические методы исследований. Обобщённая блок-схема этапов исследования представлена на рисунке 1.

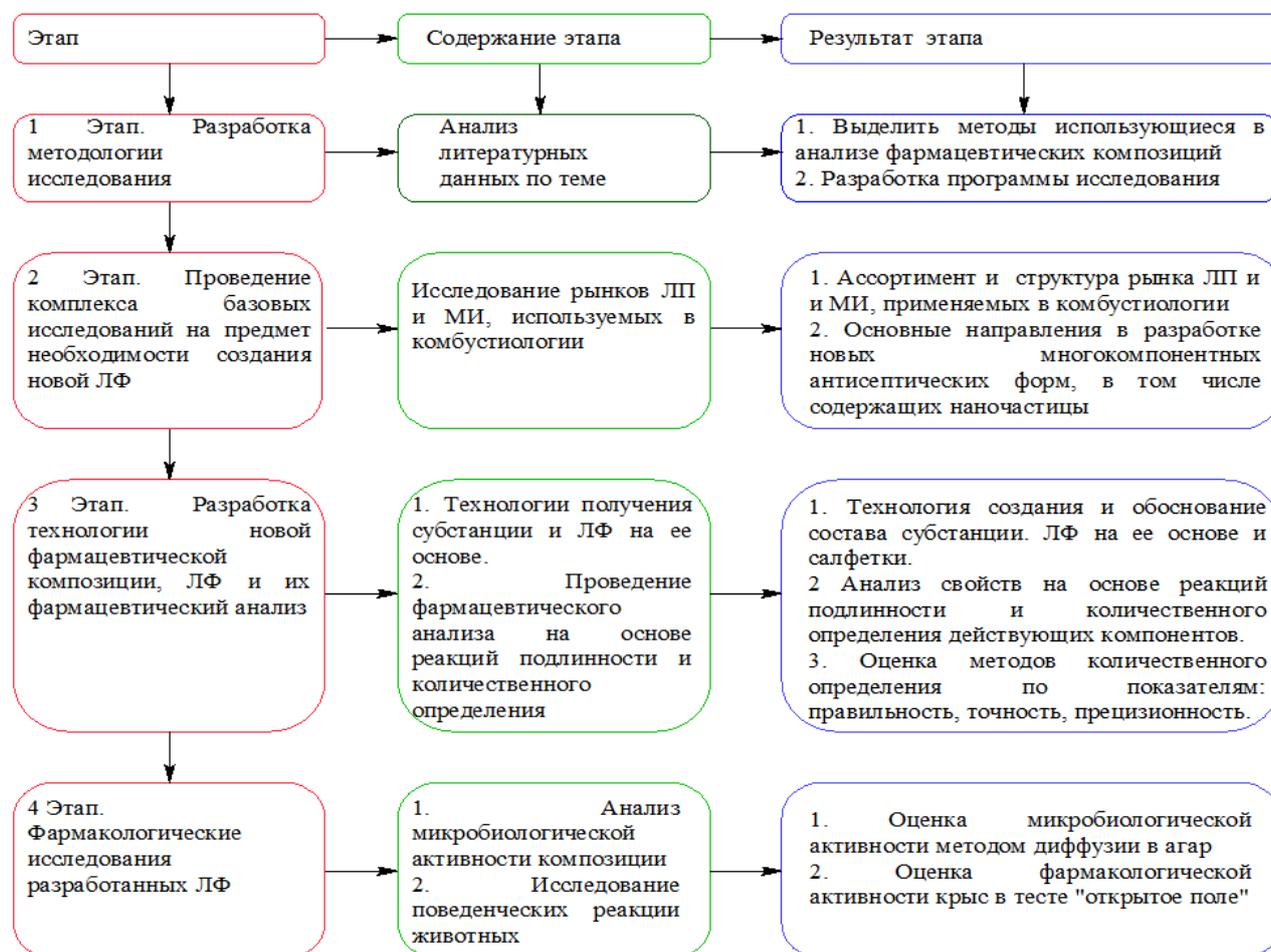


Рисунок 1- Дизайн исследования

В главе 3 с помощью организационно-управленческих методов: контент-анализа и социологического исследования была научно обоснована необходимость разработки новых ЛС:

На основании данных государственного реестра ЛС был проведен анализ фармацевтического рынка (ФР). Проведенный контент-анализ номенклатуры ассортимента ФР противоожоговых ЛП для наружного применения в РФ, представленный подгруппой «D Дерматологические препараты» показал, что данная группа представлена 52 действующими веществами (МНН) и 82 торговыми наименованиями (ТН). Группа D представлена 7 подгруппами. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН, ТН и форм выпуска представлена подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи». Кроме того, в результате проведенного контент-анализа, было установлено, что на рынке в основном присутствуют такие ЛФ, как мази (40,85%) и растворы (24,65%), но ЛП, содержащие в своем составе НЧ на момент исследования не зарегистрировано, что обуславливает актуальность данного исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Номенклатура фармацевтического рынка противоожоговых ЛП для наружного применения РФ

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Кол-во МНН	Уд. вес, %	Кол-во ТН	Уд. вес, %	Кол-во ФП	Уд. вес, %	Кол-во СП	Уд. вес, %	Кол-во ТН ЛП	Уд. вес, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15
1	D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	1	1,92	1	1,22	1	1,06	1	3,03	1	0,70
2	D03	Препараты для лечения ран и язв	5	9,62	13	15,85	17	18,09	7	21,21	21	14,69
3	D06	Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	19	36,54	28	34,15	30	31,91	9	27,27	47	32,87
4	D07	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	1	1,92	2	2,44	4	4,26	2	6,06	5	3,50
5	D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	19	36,54	26	31,70	29	30,85	8	24,24	41	28,67
6	D10	Препараты для лечения угревой сыпи	1	1,92	2	2,44	6	6,38	1	3,03	6	4,20
7	D11	Дерматологические препараты другие	6	11,54	10	12,20	7	7,45	5	15,16	22	15,38
		<b>ИТОГО</b>	52	100	82	100		100		100		100

\*Данные актуальны на январь 2019

Для оценки потребительских предпочтений в рамках создания ЛФ был применен маркетинговый подход. В рамках данного подхода было проведено анкетирование 230 посетителей аптек. В результате проведения опроса было выявлено, что на оценку товара и принятие решения о его покупке влияют индивидуальные психографические и социально-демографические признаки потребителя, а также информация о товаре, которой располагает потребитель. Для лечения солнечных ожогов 42% интервьюированных предпочитают аэрозоль. Также в качестве средств для лечения ожогов посетители используют мази (30%) и другие средства (24%), к которым относятся растворы, порошки и т.д. Было отмечено, что лишь 4% респондентов применяли защитные лечебные повязки. В тоже время, отвечая на вопрос «Знаете ли Вы о существовании противоожоговых повязок?», 68% респондентов ответило утвердительно, однако они не знают ни фирм-производителей, ни конкретных наименований и никогда сами их не использовали. При этом потребители отмечали, что средство для лечения ожогов должно обладать следующими потребительскими

свойствами: предотвращать дальнейшее инфицирование и травматизацию раны, обладать местноанестезирующим действием и защищать рану от загрязнения и патогенных микроорганизмов. При выполнении экспериментальной работы нами были использованы, полученные при анкетировании потребительские предпочтения, разрабатывались ЛФ, в основе которых лежал комплекс многофункционального действия: антисептического, местноанестезирующего, пролонгирующего в полимерной матрице.

**Четвертая глава** посвящена обоснованию состава и разработки технологии фармацевтической субстанции противоожогового лекарственного средства и ЛФ для местного применения.

*Разработка состава субстанции и ЛФ на ее основе.*

Для научного обоснования состава и технологии получения фармацевтической субстанции принималось во внимание, то, что йод является известным лекарственным препаратом и широко используется в медицине в качестве раствора йода спиртового 5% для местного и наружного применения. Комплекс йода с ПВП лежит в основе препарата Йодопирон, преимущество данной лекарственной формы перед аналогами заключается в том, матрица ПВП удерживает йод и способствует его высвобождению. За счёт этого механизма обеспечивается противомикробное, антисептическое, дезинфицирующее, противогрибковое и антипротозойное действие. Обезболивающие свойства порошка достигаются введением в его состав местного анестезирующего средства - новокаина. Этот выбор лежит вследствие преимущества данного вещества перед другими антисептиками: дикаин и лидокаин, которые токсичнее новокаина в 10 и 2 раза соответственно, что позволяет использовать новокаин при обезболивании большого объема тканей. Другие представители данной группы также имеют преимущества, однако их токсичность также выше, чем у новокаина. Вследствие недостатков других анестетиков был выбран новокаин. В результате разработан состав фармацевтической композиции: йод (3%), новокаин (14%), ПВП (83%).

Актуальность создания представленных ЛФ на основе субстанции обусловлена современными стандартами оказания медицинской помощи, в которых в качестве ЛС используется антисептические растворы для наружного применения, мягкие ЛФ и перевязочные средства.

*Разработка раствора для наружного применения.*

Для выявления оптимальной концентрации раствора для наружного применения была рассчитана обобщённая функция желательности Харрингтона. Было проведено сравнение среди 5 модельных образцов. Согласно данным государственного реестра концентрация свободного йода в растворе для наружного применения под МНН Повидон-йод составляет до 1% [Р N003063/01]. Для лечения ожоговых ран обычно используют водный раствор данного препарата в соотношении 1:10 (0,1г активного йода), либо 1:2 (0,5г активного йода). Для выявления оптимального соотношения для разработанного раствора для наружного применения была использована функция желательности Харрингтона. Исследуемые показатели качества для образцов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения каждого параметра оптимизации для образцов.

Образец	Содержание Новокомба в граммах* на 100 мл (%)	Растворимость (у1) г/100 мл	Концентрация активного йода (у2) на 100 мл	Вязкость мПа×с (у3)
1	1	0,01	0,03	0,4
2	5	0,05	0,15	1,5
3	10	0,1	0,3	3,6
4	15	0,15	0,45	5,8
5	20	0,2	0,6	8,2

Параметры  $y_i$  можно связать с частной функцией желательности, описываемой уравнением:

$$d_i = \exp[-\exp(-y'_i)]$$

где  $y_i$  – некоторая безразмерная величина, связанная с параметром оптимизации  $y_i$  линейным законом:  $y'_i = b_0 + b_1 y_i$

где  $b_0, b_1$  – коэффициенты, которые можно определить, если для двух значений параметра оптимизации  $y_i$  задать соответствующие значения частной функции желательности.

Для определения коэффициентов  $b_0, b_1$  был использован следующий прием: худшему значению параметра оптимизации присваивали значение желательности ( $d_i$ ), равное 0,37, а лучшему – значение желательности, равное 0,98 (таблица 3).

Таблица 3 – Значение некоторой безразмерной величины ( $y_i'$ ) и параметра желательности ( $d_i$ )

Определение параметра	$d_i$	$y_i'$
очень плохо	0	-2,5
плохо	0,2	-0,5
удовлетворительно	0,37	0
хорошо	0,63	0,75
очень хорошо	0,8	2
отлично	0,98	3,922

Для параметра оптимизации  $y_1$ , согласно уравнению (2), имеем:

$$0,37 = \exp[-\exp(-y_i')], \text{ отсюда } y_i' = 0$$

$$0,98 = \exp[-\exp(-y_i')], \text{ отсюда } y_i = 3,922$$

Согласно (3) для параметра оптимизации  $y_1$  имеем систему уравнений для определения коэффициентов  $b_0, b_1$ :

$$\begin{cases} b_0 + b_1 y_i = 0 \\ b_0 + b_1 y_i = 3,922 \end{cases}$$

где 0,2 – худшее значение параметра оптимизации  $y_1$ , зафиксированное для образца 5 на примере растворимости;

0,01 – лучшее значение параметра  $y_1$ , достигнутое в образце 1 на примере растворимости (таблица 2).

Решая систему, находим значения  $b_0$  и  $b_1$  (таблица 4).

Таблица 4 – Рассчитанные коэффициенты система уравнения

Параметр оптимизации	$y_i$	$d_i$	$y_i'$	$b_0$	$b_1$
Растворимость ( $y_1$ )	0,01	0,98	3,922	4,13	-20,64
	0,2	0,37	0		
Концентрация активного йода ( $y_2$ )	0,6	0,98	3,922	-0,21	6,88
	0,03	0,37	0		
Вязкость мПа×с ( $y_3$ )	3,6	0,98	3,922	6,97	-0,85
	8,2	0,37	0		

Таким образом, частные функции желательности принимают вид:

$$d_i = \exp[-\exp(-4,13 + 20,64y_i')]$$

$$d_i = \exp[-\exp(0,21 - 6,88y_i')]$$

$$d_i = \exp[-\exp(-6,97 + 0,85y_i')]$$

Таблица 5 – Значения функции желательности каждого параметра оптимизации для образцов.

Образец	$d_1$	$d_2$	$d_3$	$D$
1	0,98	0,37	0,67	0,790
2	0,98	0,5	0,67	0,831
3	0,67	0,67	0,98	0,872
4	0,5	0,98	0,5	0,791
5	0,37	0,98	0,37	0,715

Зависимость ( $D = \sqrt[q]{d_1 * d_2 * \dots * d_q}$ ) позволяет заменить несколько параметров оптимизации одним (таблица 5). В результате можно ранжировать образцы растворов, согласно рисунку 2:

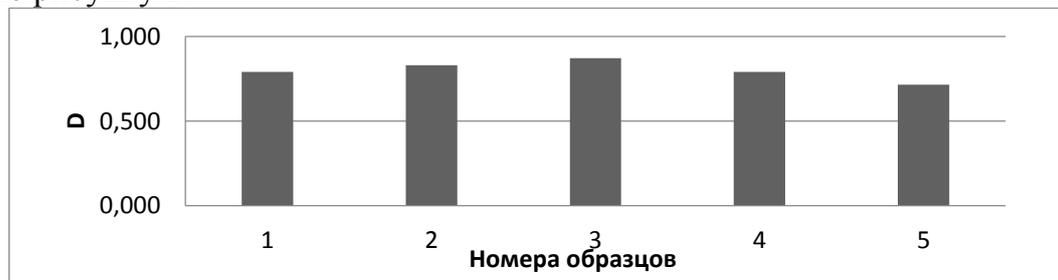


Рисунок 2. Ранжирование образцов растворов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности

Обобщенная функция желательности рассчитана по формуле ( $D = \sqrt[q]{d_1 * d_2 * \dots * d_q}$ ), ранжирование образцов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности представлено на рисунке 2. В связи с тем, что концентрация растворов под номерами 1 и 2 слишком низкая в соответствии с вышеописанными данными, использование этих образцов является нерациональным. При увеличении концентрации композиции в растворе более 10% происходит снижение растворимости

в воде, появляются нерастворимые частицы, вследствие этого наиболее оптимальной концентрацией обладает раствор под номером 3 (Новокомба 10 г на 100 мл воды).

*Разработка состава мазей для наружного применения.*

При терапии ожогов, для предотвращения дополнительного инфицирования раны после применения растворов рекомендуется применение мягких ЛФ для наружного применения. Учитывая приведенные критерии выбора формообразующих основ и вспомогательных веществ, а также индивидуальные особенности многокомпонентных лекарственных форм были изучены составы для использования в качестве мягких лекарственных форм. Были разработаны 9 модельных образцов.

При подборе состава мазей использовались следующие основы, но они не являлись оптимальными (таблица 6):

Таблица 6 – Составы основы для мягких лекарственных форм

Наименование компонентов мазевых основ	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭГ* 1000, г	2	4,5		3		3		4	2
ПЭГ 4000, г	2	2,5	5,5	3	7	4	4	-	-
ПЭГ 400, мл	1	2	1,5	2	1,5	1,5	2	2	8
Вода, мл	-	2	1,5	2	1,5	1,5	2	2	
Глицерин, г	-	-	1,5	-	-	-	2	2	
Тальк, г	-	-	-	-	-	-	0,1	-	

\*ПЭГ - полиэтиленгликоль

Полученные модельные образцы основ для мазей под номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - на первом этапе исследования были исключены ввиду, того, что наблюдались следующие органолептические показатели: высокая текучесть (образцы 4, 8); отсутствие гомогенности основы (образцы 1, 3, 6); коагуляция на коже (образцы 2, 7); расслаивается при хранении более 7 суток (образец 5). В результате в качестве основы был выбран модельный состав под номером 9.

Обоснование компонентов для разработки мазей связано с улучшением качества жизни пациентов, получивших ожоговую травму. Для этого раневая поверхность должна быть защищена от попадания микроорганизмов, облегчать боль и ускорять процесс ранозаживления. В этом отношении НЧ на основе металлов являются одним из перспективных направлений на создание нового класса ранозаживляющих препаратов, поскольку НЧ металлов обладают низкой токсичностью и пролонгированным действием. Кроме того, НЧ железа, проявляют выраженный антибактериальный эффект и входят в состав форменных элементов крови. В этом отношении НЧ на основе металлов являются одним из перспективных направлений на создание нового класса ранозаживляющих препаратов. В связи с этим для ускорения процессов ранозаживления в композицию введены 2 вида наночастиц магнетита ( $Fe_3O_4$ ,  $Fe@C$ ). Один из видов наночастиц был покрыт графитовой оболочкой для придания им устойчивости в мягких ЛФ (таблица 7).

Таблица 7 – Составы мягких лекарственных форм.

Ингредиенты	Состав						
	1	2	3	4	5	6	7
Новокомб (йод 1.32г (3%), где активного йода 6,45 мг новокаин 7.30г (14%), ПВП 35.38г (83%)),г	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00	44,00
ПЭГ* 400, г	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00
ПЭГ 1000, г	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
НЧ $Fe_3O_4$ , г	0,0010	0,0100	0,1000	-	-	-	-
НЧ $Fe@C$ , г	-	-	-	0,0010	0,0100	0,1000	-
Спирт этиловый 95%, г	до 100,00						

*Разработка состава перевязочного средства для наружного применения.*

При терапии ожоговых ран, одним из этапов лечения является использование перевязочных средств. Для обоснования выбора перевязочного материала, учитывая критерии, описанные в литературе, были изучены различные типы тканей. В

результате были сконструированы 6 модельных образцов на основе следующих материалов: бязь (1), бязь отбеленная (2), мадаполам (3), вискоза (4), канва (5), марля (6). Полученные в соответствии с технологическим процессом модельные образцы на первом этапе исследования были отбракованы ввиду: недостаточной поглотительной способности (образец 3), неравномерность напитываемости ткани (образцы 2,3,4), осветление при длительном хранении (образец 1). В результате были сконструированы 6 модельных образцов (таблица 8).

Таблица 8 – Типы модельных образцов перевязочного материала

Материалы	Капиллярность см/ч	Смачиваемость, с	Сохранение равномерности окрашивания	Плотность, г/м <sup>2</sup>
1. Бязь	Не менее 62	Не более 10	Средняя	125
2. Бязь отбеленная	Не менее 101	Не более 10	Средняя	142
3. Мадаполам	Не менее 201	Не более 7	Низкая	80
4. Вискоза	Не менее 96	Не более 10	Хорошая	20
5. Канва	Не менее 85	Не более 10	Высокая	176
6. Марли	Не менее 10	Не более 10	Высокая	36

В результате в качестве основы был выбран модельный состав под номером 5. В качестве связующего соединения было выбрано высокомолекулярное соединение натрий карбоксиметилцеллюлоза. Это вещество является полимером и эффективным пролонгатором, замедляющим вымывание ЛС со слизистых оболочек, и его оптимальная концентрация составляет от 1 до 2% согласно ОФС.1.4.1.0003.15. Состав полученной салфетки - Новокомб 1,0 г в 30 мл 1% раствора натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, канва размером 10\*10 см.

В результате получены ЛФ следующего состава, представленные на рисунке 3.

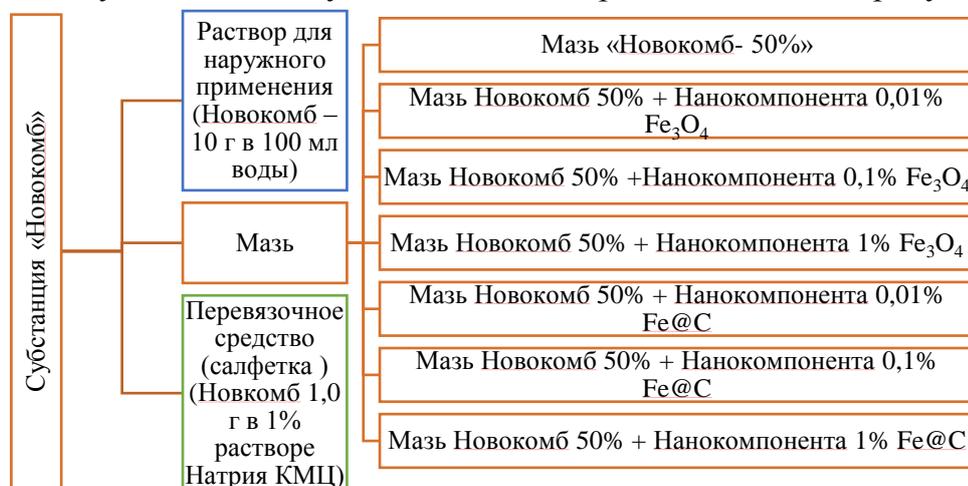


Рисунок 3. ЛФ, полученные на основе субстанции.

*Технологическая схема производства субстанции.*

Приготовление субстанции «Новокомб» включает несколько операций (рисунок). Предварительно загружают небольшое количество ПВП, затем добавляют йод. Кристаллический йод предварительно тонко измельчают, до получения порошка. К полученной смеси загружают оставшийся ПВП и тщательно перемешивают до получения однородной массы коричневого цвета. Затем в смеситель добавляют субстанцию новокаина гидрохлорида и продолжают перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь помещают в термостат и спекают при температуре 75 °С в течение 5 ч. Затем полученный порошок охлаждают при комнатной температуре в темном месте в течение 10 часов. Синтезированная субстанция по внешнему виду представляет аморфный порошок коричневого цвета.

Полученную субстанцию Новокомб расфасовывают в пакеты полиэтиленовые двухслойные или банки из полиэтилена (Смесь полиэтилена высокого давления (ПЭВД) и полиэтилена низкого давления (ПЭНД) не более 70% - ГОСТ 16337 и ГОСТ 16338).

*Технологическая схема производства раствора для наружного применения.*

Разработку технологической схемы раствора (рисунок 5) для наружного применения проводили, принимая во внимание, что средство представляет собой водный раствор твердого вещества.

Такие стадии, как санитарная обработка производства являются идентичными независимо от лекарственной формы. Технологический процесс получения раствора для наружного применения представлен одной стадией: субстанцию «Новокомб» (50 г) помещают в смеситель вертикальный с комбинированной мешалкой и добавляют воду очищенную (500 мл). Для полного растворения субстанции подвергают раствор перемешиванию при скорости вращения 400 об/мин, в течение 30 минут. Полученный раствор для наружного применения расфасовывают во флаконы из оранжевого стекла с винтовой горловиной (ГОСТ 19808-86) по 100 мл, затем пачки картонные.

*Технологическая схема производства мягких ЛФ.*

Технологический процесс получения мазей начинается с подготовки необходимого количества ингредиентов. На 1000 г мази необходимо взять: 80,0 г ПЭГ 1000, 350,0 г ПЭГ 400, 440,0 г субстанции «Новокомб», спирта этилового 95% до 1000 г и требуемое количество железо-углеродных наночастиц Fe@C (от 0,1 г до 10,0 г) и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (от 0,1 г до 10,0 г).

НЧ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> и Fe@C (железо, покрытое углеродной оболочкой), используемые в данной работе были получены левитационно-струйным методом в среде газа носителя (или иначе методом газофазного синтеза). Металл, в данном случае железо, разогревается высокочастотным магнитным полем до температуры в 2100°C, находясь в токе инертного газа-носителя, уносящего капли металла. При этом к газу носителю дополнительно примешивается кислород (для получения оксидных наночастиц) или смесь углеводородов (для получения наночастиц покрытых углеродной оболочкой).

Процесс получения МЛФ состоит из нескольких стадий (рисунок 6). На первом этапе добавляем НЧ магнетита к раствору ПЭГ-400. Проводим диспергирование, при помощи УЗ-генератора, полученной смеси 3 раза при постоянном контроле экзотермического эффекта, температура, которого не должна превышать 40°C. На втором этапе растворяем субстанцию «Новокомб» в спирте этиловом 95%, путем перемешивания. Третьим этапом стало приготовление мазевой основы: в емкость загружали необходимое количество ПЭГ-1000, которое плавил в течение 10 мин, при температуре 65±5°C. На четвертом этапе проводили смешивание смеси ПЭГ-400 и наночастиц магнетита со спиртовым раствором «Новокомб» и добавляли полученную композицию к расплавленному компоненту (ПЭГ-1000). Перемешивали все компоненты до однородной консистенции. На пятом этапе полученную композицию обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут, таким образом, осуществляя процесс гомогенизации.

Мазь Новокомба 50% расфасовывают в алюминиевые тубы по 25 г по ТУ 64-7-678-90, покрытые внутри лаком на основе клея БФ-2 или лаком ЭП-5186 или в полиэтиленовые банки по 50 г.

*Технологическая схема получения противоожоговой салфетки.*

Подготовка к технологическому процессу заключалась в отвешивании компонентов: на 300 салфеток, изготовленных из сетчатой хлопчатобумажной ткани, необходимо взять: 9,0 г натриевой соли карбоксиметиллцеллюлозы, 30,0 г субстанции «Новокомб», 900,0 мл воды очищенной (рисунок 7).

На первом этапе готовили 1% водный раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. На втором этапе к полученной смеси добавляли субстанцию «Новокомб» и перемешивали полученную композицию до полного растворения. На третьем этапе в раствор опускали материал размером 10x10 см и пропитывали его в течение 15 минут, до появления равномерной окраски. Затем сушили в темном месте при комнатной температуре. Салфетку темно-коричневого цвета запаковывали ее в непрозрачный полиэтилен (ГОСТ 16338).

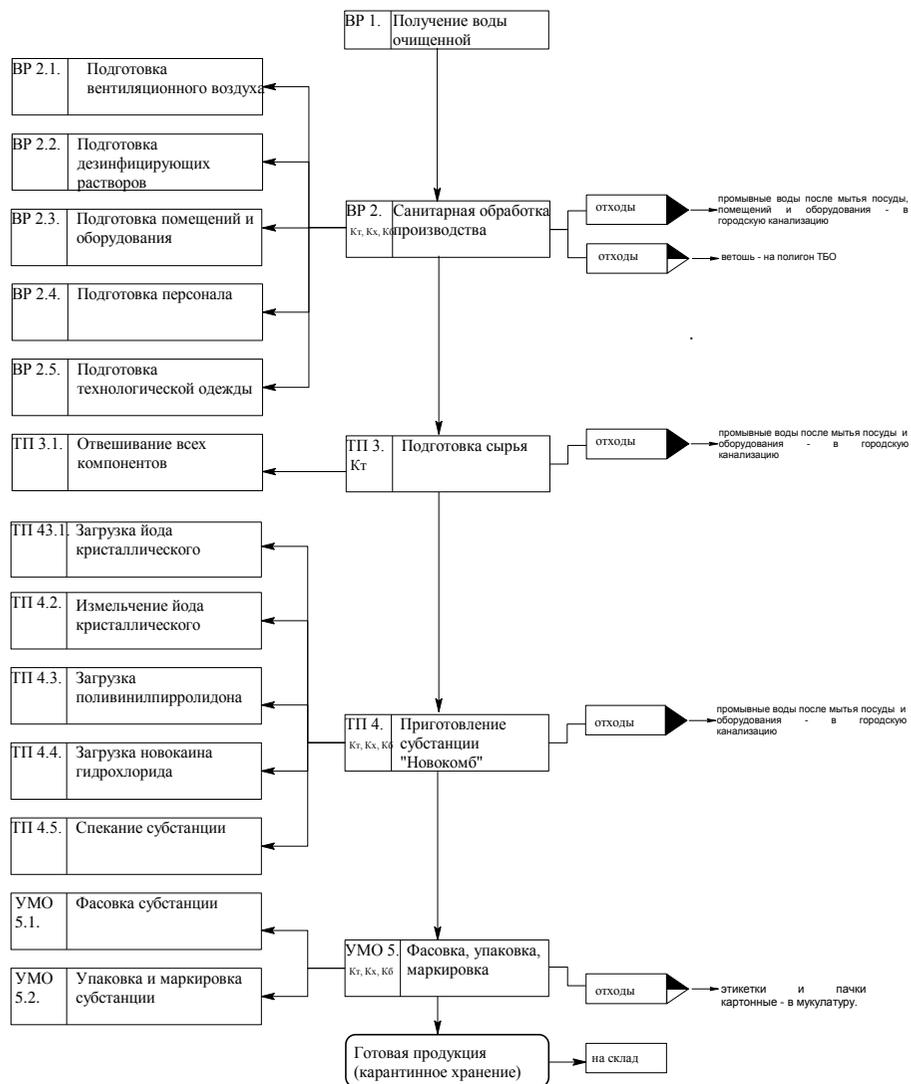


Рисунок 4. Технологическая схема производства фармацевтической субстанции. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно.

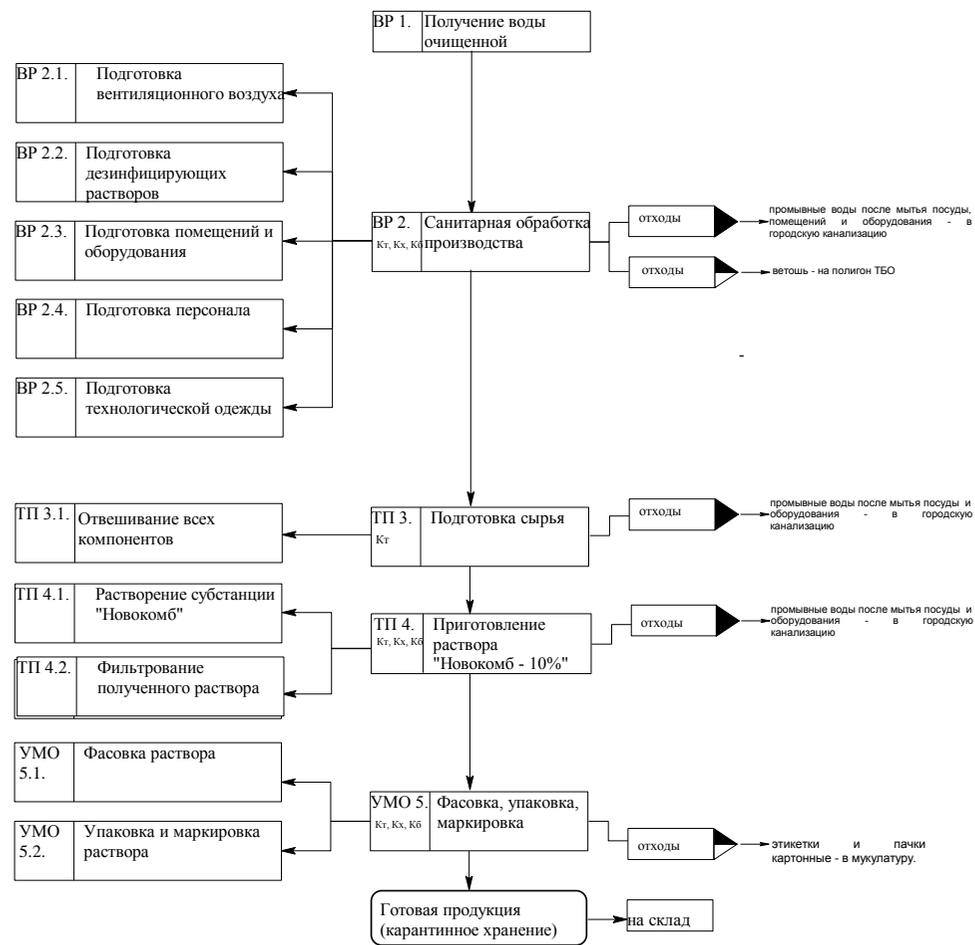


Рисунок 5. Технологическая схема получения раствора для наружного применения. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно.

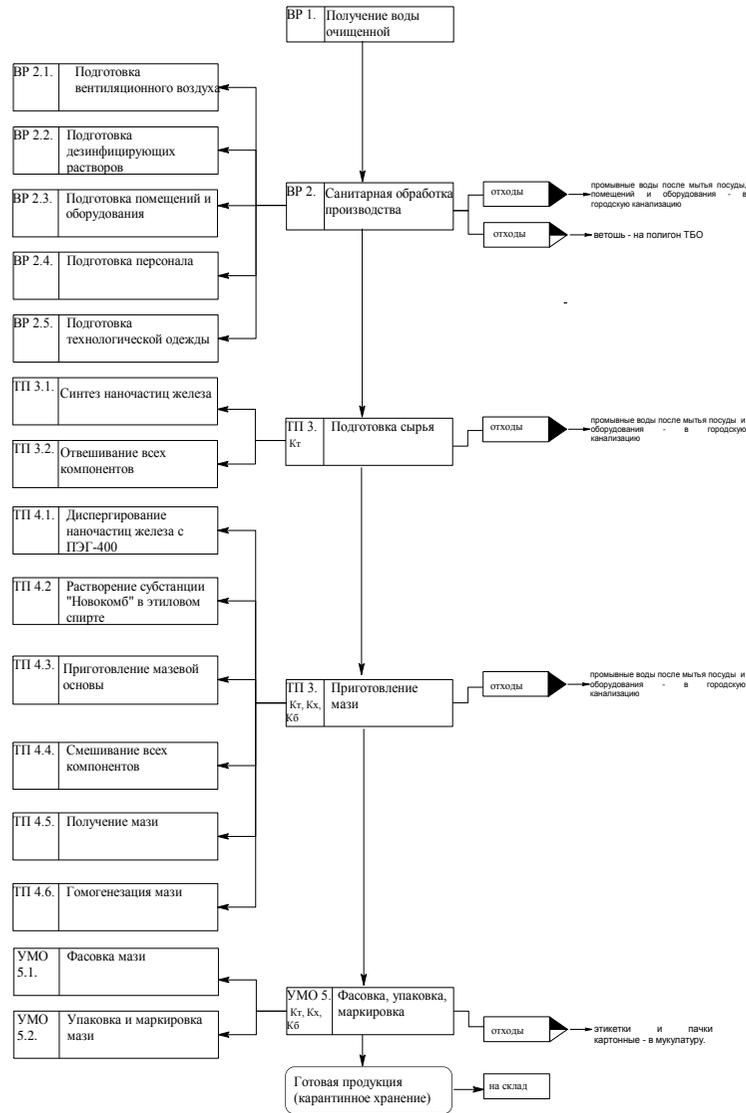


Рисунок 6. Технологическая схема производства мази. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно.

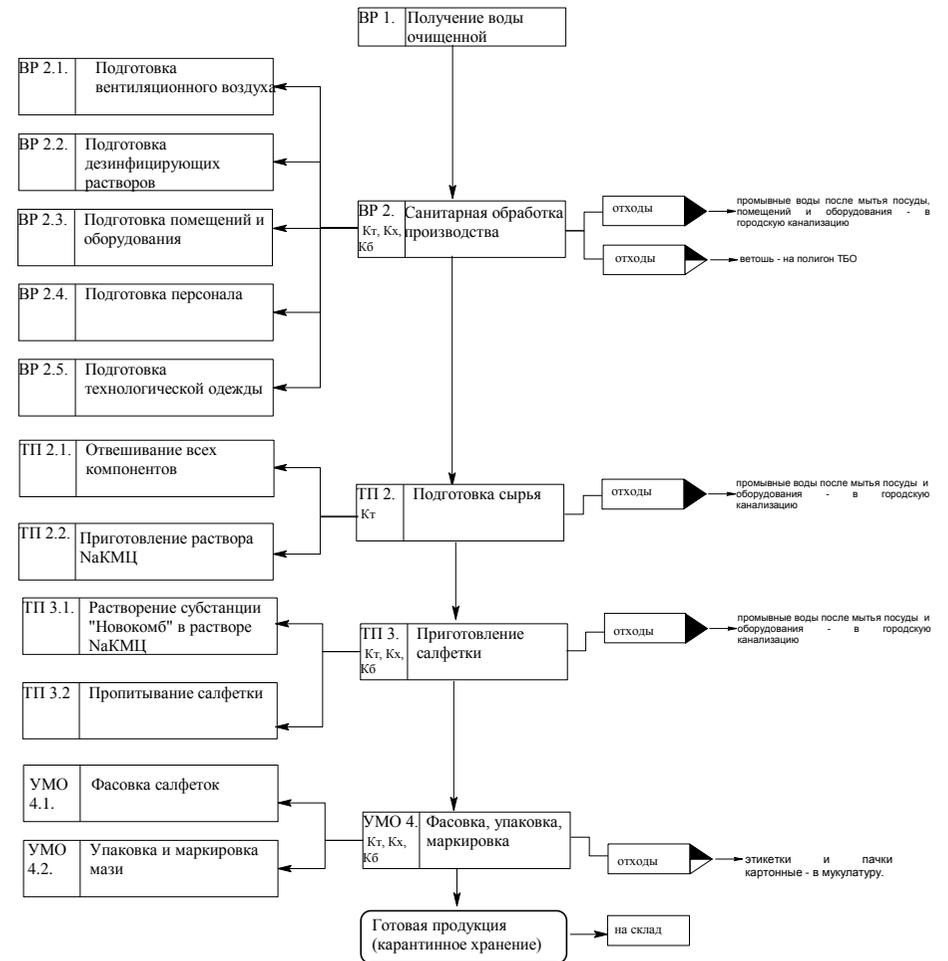


Рисунок 7. Технологическая схема получения салфетки. Кт, Кх, Кб - контроль технологический, химический и биологический, соответственно

*Изучение структуры и построение модели фармацевтической композиции методом ИК-спектроскопии.*

Исследование качественной характеристики проводили путем сравнения спектров исследуемой фармацевтической композиции (ПВП – йод – новокаин) и стандартных ИК-спектров эталонных образцов (ПВП, ПВП–йод, ПВП–новокаин). ИК-спектр лекарственного средства Новокомб (ПВП – йод – новокаин) представлен на рисунке 8.

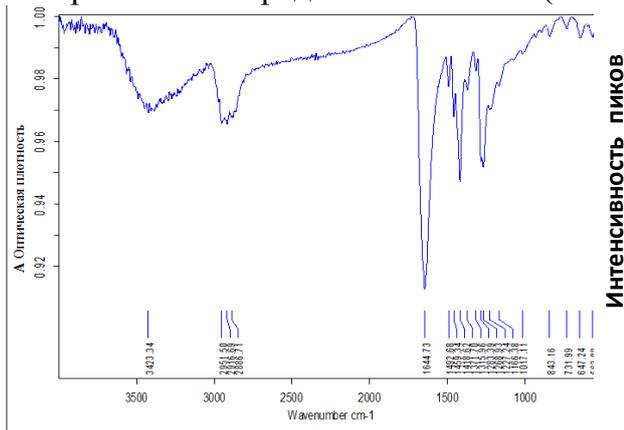


Рисунок 8. ИК спектр комплекса ПВП-йод-новокаин

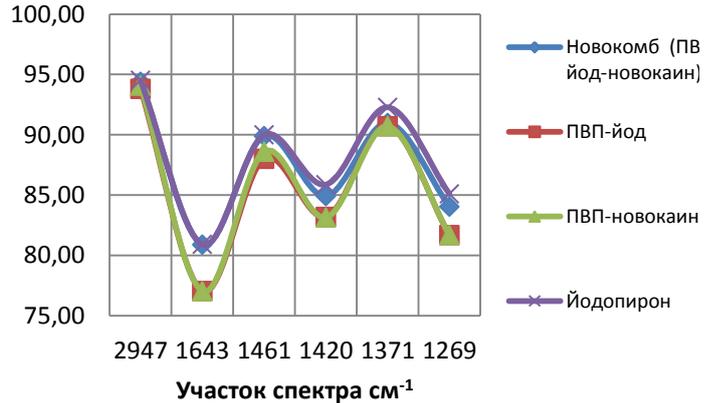


Рисунок 9. Сравнение интенсивности частот изучаемых систем

Для изучения возможности межмолекулярного взаимодействия в изучаемом лекарственном препарате ПВП – йод - новокаин (Новокомб) были исследованы модельные системы ПВП-йод, ПВП-новокаин и ПВП-йод-калия йодид (Йодопирон), ПВП. Спектры имеют схожую структуру и различаются по интенсивности пиков (рисунок 9).

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что у соединений ПВП – йод и ПВП – новокаин пики расположены ниже. Данное явление может быть связано с тем, что в комплексах наблюдается недостаточно прочная связь, в отличие от комплексов Новокомб и ПВП-йод-калия йодид. Данные комплексы вследствие наличия солей йодидов и хлоридов можно назвать более реакционноспособными.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно предложить следующие структуры межмолекулярного взаимодействия (таблица 9).

Таблица 9 – Структуры лекарственных комплексов

<p>ПВП-йод</p>	<p>ПВП-йод-новокаин</p>
<p>ПВП-йод-калия йодид</p>	<p>ПВП-новокаин</p>

Как видно, из представленных результатов в измеренных ИК спектрах полимерных комплексов лекарственных веществ на основе поливинилпироллидона, наблюдаются разные типы колебаний (колебания ОН – группы, колебания лактамной амидной группы, колебания углеродного скелета и другие). Все они позволяют провести сравнительный анализ межмолекулярного взаимодействия и предложить структуру полимерных комплексов.

*Фармацевтический анализ.*

Определение физических свойств ЛФ проводили по показателям: описание, растворимость, рН, подлинность произведенного средства, содержание действующих веществ (результаты в таблице 12, столбцы 1, 2, 3, 4, 5, 6). Оценку подлинности фармацевтической композиции проводили с помощью качественных реакций,

рекомендуемых фармакопеей для анализа веществ, входящих в композицию (йод по реакции с натрия тиосульфатом (появление светло-желтой неизменяющейся окраски), новокаин - реакция образования азокрасителя ((красно-оранжевая окраска)), окисление алкильного радикала в молекуле ПВП (оранжево-желтый осадок)). Количественное определение субстанции и полученных ЛФ, проводили несколькими методами: титриметрическими, спектрофотометрическим и рефрактометрическим. Для определения концентраций свободного йода использовался йодометрический метод (результаты в таблице 12, столбец 7).

$$W\%_{I_2} = T * V * K * 100\% / m_{\text{нав}} - \text{для субстанции} \quad \left| \quad g, \Gamma_{I_2} = T * V * K * P / m_{\text{нав}} - \text{для ЛФ} \right.$$

Для количественного определения содержания новокаина был выбран спектрофотометрический способ определения (результаты в таблице 12, столбец 8).

$$W, \% = \frac{A * V_1 * V_2 * 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} * l * V_{\text{ал}} * m_{\text{нав}} * 100} - \text{для субстанции} \quad \left| \quad g, \Gamma = \frac{A * V_1 * V_2 * P}{E_{1\text{см}}^{1\%} * l * V_{\text{ал}} * m_{\text{нав}} * 100} - \text{для ЛФ} \right.$$

При количественном определении новокаина в многокомпонентных смесях также возможно использование метода Фирордта, поскольку позволяет существенно улучшить точность измерений (рисунки 10 и 11). Получаемые искаженные концентрации новокаина при прямой спектрофотометрии могут быть вызваны влиянием комплекса ПВП с йодом. В результате использования данного подхода было выявлено, что содержание новокаина в растворе для наружного применения составило  $1,45 \pm 0,1 \text{ г}$  (результаты в таблице 12, столбец 8).

$g, \Gamma = A^{\lambda_2} - ((1 - n) * A^{\lambda_3}) - n * A^{\lambda_1} * m_{\text{ст}} * P / (K_{\text{ст}}^{\lambda_2} - ((1 - n) * K_{\text{ст}}^{\lambda_3}) - n * K_{\text{ст}}^{\lambda_1}) * m_{\text{новокомба}}$   
 $A^{\lambda_1}, A^{\lambda_2}, A^{\lambda_3}$  — оптические плотности исследуемого раствора при длинах волн  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  соответственно;  
 $K_{\text{ст}}^{\lambda_1}, K_{\text{ст}}^{\lambda_2}, K_{\text{ст}}^{\lambda_3}$  — оптические плотности стандартного раствора при длинах волн  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  соответственно;

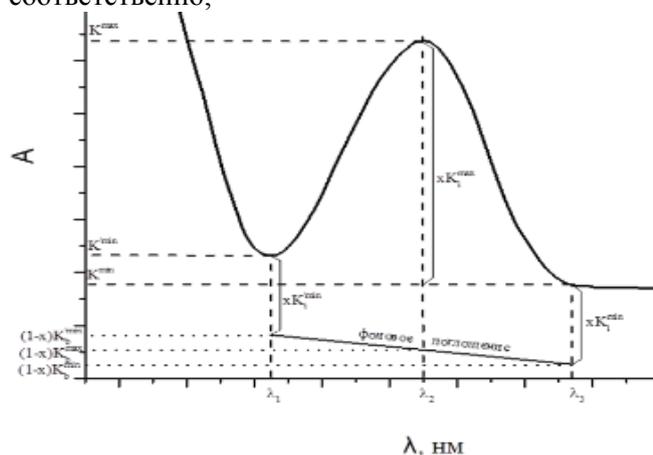


Рисунок 10. Типичный спектр поглощения субстанции Новокомб

Для количественного определения ПВП был выбран метод рефрактометрии. Данный метод имеет преимущество в сравнении с титриметрическими методами, поскольку ПВП является полимером, содержащим в составе лактамный цикл, анализ которого титриметрическим способом затруднен. Для определения содержания ПВП, порошок анализируемого вещества переводили в раствор точной концентрации массо-объемным способом. Факторы пересчета имеют следующие значения для йода (0,00088), новокаина (0,0021) и ПВП (0,00164).

$$W\%_{\text{ПВП}} = (n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}})) V / F_{\text{ПВП}} m_{\text{нав}}$$

Исходя из полученных данных, было выявлено содержание ПВП (таблица 10).

Таблица 10 – Количественное определение содержания ПВП.

Лекарственная форма	Содержание ПВП
Фармацевтическая субстанция	$84,69 \pm 1,39\%$
Раствор для наружного применения	$8,28 \pm 1,50 \text{ г}$

В мази были введены НЧ магнетита. В связи с этим встает вопрос их количественного исследования в системе. Для изучения магнитных свойств нч в фармацевтической композиции был использован метод Фарадея. Суть данного метода заключается в измерении механической силы, действующей на образец с магнитным

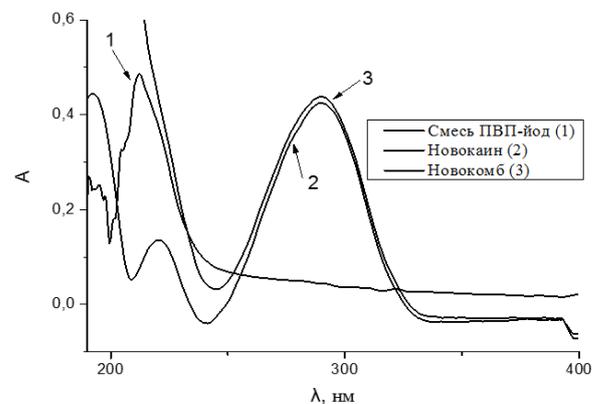


Рисунок 11. Спектры поглощения индивидуальных компонентов и их смеси

моментом, помещенным в неоднородное магнитное поле, результаты представлены в таблице 12, столбец 9.

### Изучение структурно-механических свойств мягких ЛФ

Очень важным этапом работы является оценка механических свойств или проведение исследований по реологии. Реология позволяет получить сведения о деформации и течении композиции. Основными реологическими свойствами является – эластичность, пластичность композиции, вязкость, тиксотропия. Эти показатели очень важны, поскольку показывают изменения мази при хранении и производстве. Для исследования реологических свойств были исследованы 7 образцов мазей, содержащих НЧ железа, покрытых углеродом с концентрациями: 0,01%, 0,10%, 1,00%, и НЧ оксида железа  $Fe_3O_4$  (с концентрацией 0,01%, 0,10%, 1,00%) и контрольный образец (мягкая лекарственная форма, не содержащая НЧ) (рисунок 12).

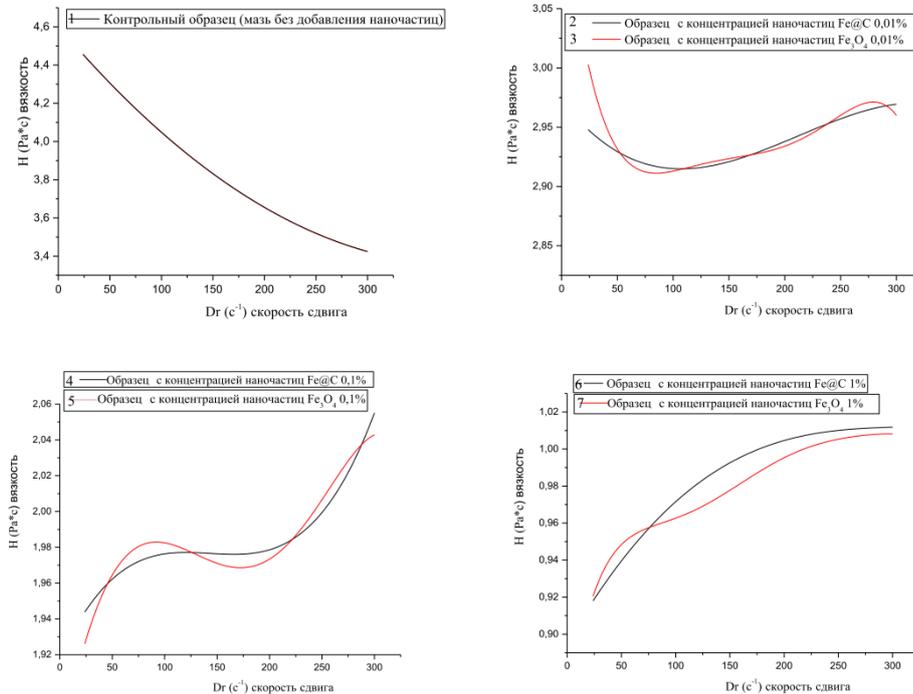


Рисунок 12. Кривые вязкости мазей, в том числе содержащих НЧ, при 20°C

Вязкость возрастает с увеличением скорости деформации и ЛФ можно назвать дилатантной: 1 образец – пластичный тип; 2,3,4,5 – пластичные в диапазон от 50 до 100, в диапазоне от 150,00 и выше относятся к квазипластичному типу; 6,7 – имеет тип, характерный для квазипластичного течения. Данные типы кривых характерны для неньютоновских жидкостей смешанного типа с конденсационно-кристаллизационными связями, разбавленными коагуляционными связями гетерогенных частиц (НЧ железа). Данные свойства характерны для МЛФ, содержащих в себе такие компоненты, как ПЭГи и ПВП. С точки зрения функциональных характеристик: выдавливание из тубы, оптимальными свойствами обладают образцы 7 и 8 с концентрациями НЧ  $Fe_3O_4$  1% и НЧ  $Fe@C$  1%..

Таким образом, изучаемые мази представляют собой устойчивые системы, стабильные при хранении. Они находятся в хорошем диапазоне текучести, что важно в процессе производства. Действующие вещества будут обладать высокой высвобождаемостью и осмотической активностью. Данный параметр был выявлен с использованием метода равновесного диализа по Кривчинскому. В качестве образцов были выбраны мазь Новокомб 50%, мази с содержанием НЧ оксида железа (1%) и НЧ железа, покрытых углеродом (1%), реологические свойства, которых были оптимальны. Высвобождение йода и новокаина из МЛФ, представлено на рисунках 13 и 14. В результате исследования кинетики высвобождаемости активных компонентов из мягких ЛФ можно сделать вывод, что пиковая концентрация достигается через 12 часов для йода и через 2 часа для новокаина после начала эксперимента.

Измерения проводили при температуре образца 20 °С. Образец (10 мл) помещали в камеру ротационного вискозиметра и термостатировали в течение 30 минут. Затем в камеру помещали шпиндель, который приводили во вращение.

Далее ПО прибора производит вычисление вязкости ( $H(Pa \cdot s)$ ), скорости сдвига ( $D\gamma (\text{с}^{-1})$ ) и касательного напряжения (Па).

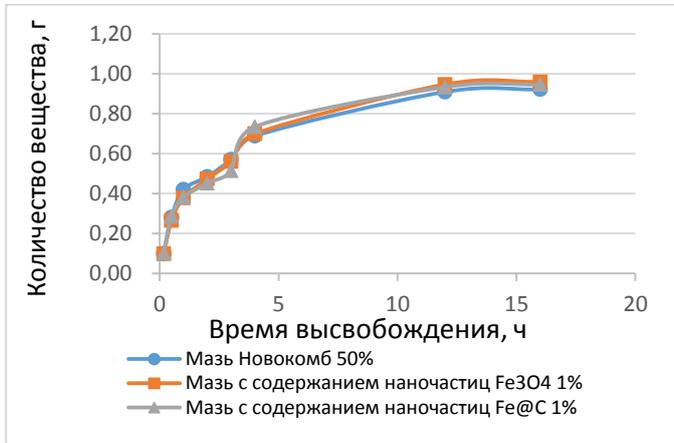


Рисунок 13. Высвобождение действующего вещества йода из мазей.

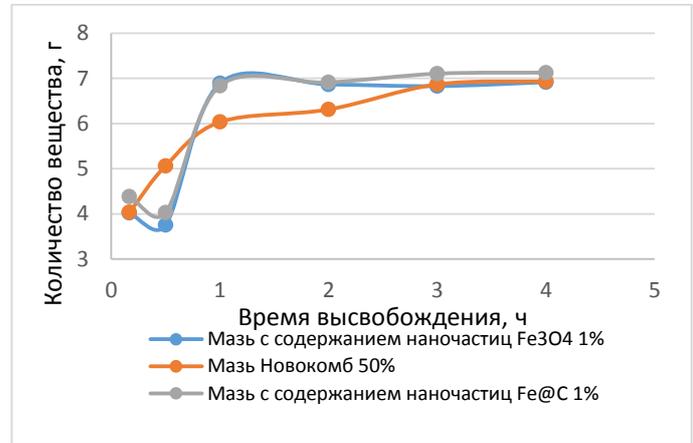


Рисунок 14. Высвобождение действующего вещества новокаина из мазей.

Анализ салфетки также проводился по таким параметрам, как: скорость смачивания, капиллярность, размеры, цвет. Для определения поверхностного содержания компонентов были использованы титриметрический (йод) и спектрофотометрический методы (новокаин) (таблица 12, столбцы 7,8). В результате был получен паспорт салфетки (таблица 11).

Таблица 11 – Паспорт салфетки для наружного применения.

Показатель	1. Цвет	2. Размеры, см	3. Скорость смачивания, с/см <sup>2</sup>	4. Капиллярность см/ч
Норма	Коричневый	10,0 x 10,0 ± 15%	не менее 0,11	не менее 82

**Пятая глава** посвящена фармакологическим исследованиям.

*Исследование действия антимикробной активности композиции.*

Предварительно антимикробную активность субстанции, лекарственных форм на её основе определяли методом диффузии в агар на 5 стандартных тест культурах: *S. epidermidis*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium*. По величине зоны угнетения было выявлено, что субстанция Новокомб подавляет рост, тест-культур следующим образом: высокая чувствительность (зона ингибирования свыше 25 мм) наблюдается в отношении грамположительных бактерий: коринебактерий и золотистого стафилококка. Умеренная чувствительность (зона задержки роста от 10 до 20 мм) в отношении грамположительной бактерии стафилококка эпидермального и грамотрицательных бактерий: синегнойной палочки и протей мирабилиса. Для исследования антисептической эффективности МЛФ были использованы вышеуказанные культуры. Было выявлено, что высокая чувствительность мази наблюдается в отношении коринебактерий. Умеренная чувствительность в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка, стафилококка эпидермального и грамотрицательных бактерий: синегнойной палочки и протей мирабилиса наблюдается у всех МЛФ (результаты в таблице 12, столбцы 10-14).

*Исследование действия лекарственной формы на основе наноконпонентов железа на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме.*

Экспериментальное исследование проводилось при помощи теста «открытое поле». Объектами исследования были МЛФ, представленные в таблице 7. В качестве экспериментальных животных были выбраны 54 половозрелых крыс-альбиносов. Животным вызвали термические ожоги площадью 4см<sup>2</sup>. Степень ожога, согласно клинической классификации составила ША и ШБ. Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (появления струпа и время его отторжения). Все препараты наносили ежедневно, в течение всего периода эксперимента до полного заживления ран (результаты в таблице 12, столбец 15). При лечении ожоговой травмы мягкими лекарственными формами «Новокомб – 50%» с добавлением НЧ Fe@C 1% и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 1% струп у экспериментальных особей появлялся в течение 4 суток, время до полного заживления раны составляло 16-17 дней. В тоже время при лечении мазями иного состава время заживления увеличилось до 20 суток. Наилучшей биологической активностью обладали МЛФ с содержанием НЧ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 1% и НЧ Fe@C 1%.



## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. В настоящее время одним из направлений развития ФР является разработка новых ЛП, в том числе для наружного применения в комбустиологии, что будет способствовать решению проблемы импортозамещения. Показано, что на ФР противоожоговых ЛП для наружного применения РФ, представленный подгруппой «D Дерматологические препараты» показал, что данная группа представлена 52 действующими веществами под МНН и 82 ТН. Группа D представлена 7 подгруппами. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи», наибольшим количеством ТН (34%), производителей (32%), стран-производителей (27%). Кроме того, в результате проведенного контент-анализа номенклатуры противоожоговых ЛП фармацевтического рынка РФ, было установлено, что на рынке в основном присутствуют такие ЛФ, как мази (40,85%), растворы (24,65%), а ЛФ (губка) представлена лишь 3 наименованиями. Общий ассортимент повязок был разделен на 3 группы. Наибольшее место в структуре ассортимента перевязочных средств занимают салфетки, содержащие в своем составе специальную основу (60%), и, содержащие в своем составе ЛП (33%). Наименьшее количество – группа перевязочных материалов, содержащих в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья (7%). Анализ показал, что ЛС, вводимые в салфетку можно разделить на 2 группы: антисептические и местноанестезирующие. Поэтому при создании нового ЛП желателен ввод в состав как минимум этих двух компонентов

2. Подобран оптимальный состав фармацевтической композиции, где в качестве компонентов выбраны – йод (3%), новокаин (14%), ПВП (83%), каждый из которых обуславливает необходимое фармакологическое свойство: антисептические, обезболивающее, пролонгирующее. Разработана технология получения новой многокомпонентной фармацевтической субстанции для применения в комбустиологии, включающая стадии санитарная обработка производства, подготовка сырья, приготовление субстанции «Новокомб»: смешивают субстанции йода, новокаина и ПВП, в указанных выше соотношениях, полученную смесь помещают в термостат и спекают при температуре 75°C в течение 5 ч, далее порошок затем охлаждают при комнатной температуре в темном месте, в последующем его фасуют, упаковывают и маркируют. С использованием метода ИК-спектроскопии изучена и представлена структурная модель фармацевтической субстанции. Получен патент на фармацевтическую композицию.

3. Ориентируясь на современные стандарты оказания медицинской помощи на основе субстанции были разработаны ЛФ, в которых в качестве ЛС используется антисептические растворы. При терапии ожогов, для предотвращения дополнительного инфицирования раны после применения растворов рекомендуется применение МЛФ для наружного применения в амбулаторных условиях для лечения ожоговой травмы удобнее всего использование перевязочных средств. Разработаны составы готовых ЛФ: раствор для наружного применения (Новокомб – 10 г в 100 мл воды), МЛФ (мазь Новокомб- 50%; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,01% Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,1% Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 1% Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,01% Fe@C; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 0,1% Fe@C; мазь Новокомб 50% с содержанием наночастиц 1% Fe@C). Сконструированы технологические схемы и определены критические точки процессов для каждой ЛФ. Получены патенты на мазь и перевязочное средство.

3. Исследованы реологические характеристики мазей, которые представляют собой неньютоновские жидкости смешанного типа с конденсационно-кристаллизационными связями, стабильные при хранении, находятся в хорошем диапазоне текучести, и не будут создавать трудности в процессе производства. С использованием метода равновесного диализа по Кривчинскому было выявлено, что действующие вещества обладают высокой высвобождаемостью (в течение 12 часов для йода и 2 часов для новокаина достигается пик высвобождения), и осмотической активностью (адсорбция воды составляет не менее 300% после 16 часов).

4. Адаптированы известные методы для определения основных показателей качества: описание, прозрачность, цветность, pH, подлинность произведенного средства. Апробированы и оценены по показателям правильность, точность и прецизионность методы физико-химического анализа для количественного определения компонентов в субстанции и ЛФ. В результате проведенных исследований разработаны опытно-промышленные регламенты, мануальные прописи, нормативные документы и получен паспорт салфетки.

5. Проведено сравнительное фармакологическое исследование мягких нанолечебных форм на модели экспериментальной термической ожоговой раны. Оценивая поведение животных можно сделать вывод о том, что после наступления полного

заживления раневой поверхности у особей наблюдалось снижение показателя общей возбудимости, вследствие возвращения горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности к исходным значениям, и отсутствие эмоциогенного напряжения на протяжении всего периода эксперимента. Таким образом, использование данной наноконпонентной лекарственной композиции может быть эффективным при лечении термических ожогов. Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (появления струпа и время его отторжения). Все препараты наносили ежедневно, в течение всего периода эксперимента до полного заживления ран. Наилучшей биологической активностью обладали мягкие лекарственные формы с содержанием наночастиц  $Fe_3O_4$  1% и наночастиц  $Fe@C$  1%, вследствие появления струпа на 17 и 16 сутки соответственно.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **Статьи в изданиях, рекомендуемых экспертным советом ВАК РФ**

1. Самкова И. А. Формирование и оценка потребительских свойств перевязочных средств методом маркетинговых исследований / И. А. Самкова, О. А. Мельникова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – №. 1. – С. 8-15.
2. Самкова И.А. Методика измерений и алгоритмы определения лекарственных веществ в многокомпонентных смесях / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.А. Маханькова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29. – №. 4 (201). – С. 180-184.
3. Самкова И. А. Анализ фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации / И. А. Самкова, О. А. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 34. – №. 12 (233). – С. 150-158.
4. Самкова И. А. ИК-спектроскопическое изучение химической структуры полимерных комплексов лекарственных веществ на основе поливинилпирролидона / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, М. Ю. Мельников, А. Ю. Петров, О. С. Ельцов // Успехи современного естествознания. – 2016. – №. 8-0. – С. 42-49.
5. Самкова И.А., Фармакологическое исследование мягкой лекарственной формы, содержащей наноконпоненты / И. А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров, Е.Э. Мордакина // Вестник ВолГМУ. – 2017. – №3 (63). – С. 89-92.
6. Самкова И.А., Исследование действия фармацевтической композиции на основе наноконпонентов на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме / И. А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров, Е.Э. Мордакина // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. фармация. – 2017. – №4. – С. 130-135.
7. Самкова И.А., Применение метода Фирордта в спектрофотометрии для определения веществ в многокомпонентных смесях / И. А. Самкова, О.А. Мельникова // БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2018. – Т. 10. – №3. – С. 55 – 58.
8. Самкова И.А., Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных ЛФ, в том числе содержащих наночастицы / И. А. Самкова, О.А. Мельникова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – Т. 24. – №3. – С. 90 – 96.
9. Самкова И.А., Функция желательности Харрингтона для определения состава лекарственной формы / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Медико-фармацевтический журнал "Пульс"— 2020. – Т. 22. – №5 – С. 77 – 82.

#### **Статьи и материалы в прочих изданиях**

1. Самкова И.А. Разработка современных лекарственных форм для лекарственных форм для применения в применения в комбустиологической практике / И. А. Самкова, О. А. Мельникова// Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург 19 мая 2011). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2011. - С. 98-99.
2. Самкова И.А. Разработка современных лекарственных форм для лекарственных форм для применения в применения в комбустиологической практике / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, А.Ю. Петров// Материалы Межрегиональной научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию фармацевтического факультета Сибирского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы фармацевтической науки и образования» (г. Томск, 7-8 сентября 2011г). - Томск: изд-во СибГМУ. - 2011. - С. 124-125.
3. Самкова И.А. Разработка современных перевязочных средств для применения в комбустиологической практике / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, А.Ю. Петров// Материалы II международной научно-практической конференции, посвящённой 35-летию

- создания Стоматологического факультета Уральской государственной медицинской академии «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (г. Екатеринбург 15 декабря 2011). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2011. - С. 204-205.
4. Самкова И.А. Разработка современного перевязочного средства и методов его анализа для применения в комбустиологической практике / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы II Международной научно-практической конференции «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (г. Москва 28 декабря 2011), - Москва: изд-во Спутник+. - 2011. - С. 156-158.
  5. Самкова И.А. Разработка современного лекарственного средства для применения в комбустиологической практике / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, А.Ю. Петров // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (г. Москва 23-27 апреля 2012 г.), - Москва: изд-во ЗАО РИЦ Человек и лекарство. - 2012. - С. 421.
  6. Самкова И.А. Контент - анализ современных перевязочных средств для применения в комбустиологической практике / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес» (г. Белгород, 26 апреля 2012 года) - Белгород: изд-во НИУ БелГУ. - 2012. - С. 87-89.
  7. Самкова И.А. Изучение комплекса йода с поливинилпирролидоном как этап создания перевязочного материала / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Сборник тезисов всероссийской конференции «ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ: ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ» (г. Екатеринбург 4-8 июня 2012 г.) - Екатеринбург: изд-во УРФУ. - 2012. - С. 96.
  8. Самкова И.А. Изучение комплекса йода с поливинилпирролидоном как этап изучения межмолекулярного взаимодействия при создании перевязочного материала / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы IV международной научно-практической конференции «Экология, здоровье, спорт» (г. Чита 2012) - Чита: изд-во Забайкальский ГУ. - 2012. - С. 64-67.
  9. Самкова И.А. Разработка современного лекарственного средства и анализ его межмолекулярного взаимодействия для применения в комбустиологической практике / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», (г. Волгоград, 2012) - Волгоград: изд-во ВолгГМУ. - 2012. - С. 65.
  10. Самкова И.А. Современные подходы к созданию перевязочных средств / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медикобиологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» (г. Пенза, 9-10 ноября 2012) - Пенза: изд-во ФГБОУ ВПО Пензенский ГУ. - 2012. - С. 112-117.
  11. Самкова И.А. Анализ перевязочных средств г. Екатеринбург / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы 1-ой всероссийской заочной научно-практической конференции: «Новые технологии в промышленности и сельском хозяйстве» (г. Бийск декабрь 2012 г.) - Бийск: изд-во ООО «VNW». - 2012. - С. 199-205.
  12. Самкова И.А. Контент-анализ лекарственных препаратов, применяемых в комбустиологической практике / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров, Л.А. Маханькова // Материалы международной научно-практической конференции «Медицинская помощь при тяжелой термической травме (уроки Ашинской катастрофы 1989 года)» (г. Челябинск 4 июня 2014 г.) - Челябинск: изд-во ЮУГМУ. - 2014. - С. 59-61.
  13. Самкова И.А. Разработка программы создания лекарственных препаратов для оказания помощи при ожогах / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, Л.А. Маханькова // 81-ая Всероссийская байкальская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», (г. Иркутск, апрель 2014) - Иркутск: изд-во ИГМУ. - 2014. - С. 363-364.
  14. Самкова И.А. Выявление потребительских предпочтений при лечении ожогов путем проведения социологического опроса / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург 21 мая 2014). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2014. - С. 289-291.
  15. Самкова И.А. Создание нового перевязочного средства для применения в комбустиологии / И. А. Самкова, // Аннотации проектов участников «Молодежного инновационного конвента Свердловской области 2013 года и победителей региональных

этапов конкурса молодежных инновационных проектов в 2009-2012 г.» (г. Екатеринбург мая 2014). - Екатеринбург: изд-во Фонд «Уральский учебно-научный центр инновационного бизнеса». - 2014. - С. 50-51.

16. Самкова И.А. Разработка мазевой основы на примере полиэтиленгликоля / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, Л.М. Галимова // Материалы 70 всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург апрель 2015). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2015. - С. 752-753.

17. Самкова И.А. Определение новокаина в лекарственных формах, применяемых в комбустиологии / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, Е.А. Горбунова // Материалы 70 всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург апрель 2015). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2015. - С. 755-756.

18. Самкова И.А. Количественное определение йода в мягких нанолекарственных формах / И. А. Самкова, О. А. Мельникова, Е.Э. Мордакина // Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017: LXXI» (г. Минск апрель 2017). - Минск: изд-во БСМУ. - 2017. - С. 1547.

19. Самкова И.А. Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных мягких лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург апрель 2018). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2018. - С. 67-70.

20. Самкова И.А. Изучение магнитных свойств наночастиц в мягких лекарственных формах / И.А. Самкова, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров, А.Е. Ермаков, А.С. Минин // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург апрель 2018). - Екатеринбург: изд-во УГМА. - 2018. - С. 71-74.

#### **Самкова Ирина Андреевна (Россия)**

##### **«Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа»**

Получены новые теоретические обобщения в области разработки технологии получения и анализа многокомпонентной фармацевтической субстанции на основе комплекса йода (антисептическое действие), новокаина (местноанестезирующее действие), поливинилпирролидона (продолжающее) и создания на ее основе ЛФ, таких как раствор для наружного применения, мазей и салфетки. Предложены опытно-промышленные регламенты для субстанции и мазей. Получены патенты на изобретение фармацевтической композиции (RU 2519090), мягкой лекарственной формы (RU 2647431), медицинской салфетки для наружного применения (RU 2519662). Адаптированы известные методы для определения основных показателей качества и количественного определения компонентов в субстанции и ЛФ. Проведено сравнительное фармакологическое исследование мягких лекарственных форм на модели экспериментальной термической ожоговой раны.

#### **Samkova Irina Andreevna (Russia)**

##### **"Development of technology and analysis of anti-burn multicomponent dosage forms, including those containing iron nanoparticles"**

New theoretical generalizations have been obtained in the development of the production technology and analysis of a multicomponent pharmaceutical substance based on a complex of iodine (antiseptic action), novocaine (local anesthetic action), polyvinylpyrrolidone (prolonging) and the creation of dosage forms on its basis, such as a solution for external use, soft dosage forms and dressings. Experimental-industrial regulations for substance and ointments are proposed. Patents for the invention of a pharmaceutical composition (RU 2519090) and a soft dosage form (RU 2647431) have been obtained, medical napkins for external use (RU 2519662). The well-known methods for determining the main quality indicators and quantitative determination of components in the substance and dosage forms have been adapted. A comparative pharmacological study of soft drug forms on a model of an experimental thermal burn wound was carried out.