

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

КУЧИНА ЛАРИСА КОСТЯНТИНІВНА



УДК 615.454.012|.014:[615.224+615.225.2].015.23:546.41

**РОЗРОБКА СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ Й АНТИАНГІНАЛЬНОЇ ДІЇ З ДИЛТІАЗЕМОМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник доктор фармацевтичних наук, професор Гладишев Віталій Валентинович, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, доцент Попович Валерій Павлович, ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ», головний технолог;

доктор фармацевтичних наук, професор Баранова Інна Іванівна, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри товарознавства.

Захист відбудеться «28» квітня 2016 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «26» березня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Потреба практичної медицини у фармакотерапевтичних засобах для лікування захворювань серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії та її цереброваскулярних ускладнень, стабільно зростає у зв'язку з тим, що летальність та інвалідизація від цих патологій займає перше місце серед причин смертності населення України. За прогнозами до 2020 р. їх кількість збільшиться, що значною мірою пов'язано зі старінням населення. Артеріальна гіпертензія належить до найбільш поширених захворювань і є найчастішою хронічною патологією, з якою доводиться мати справу лікарям загальної практики. Згідно з результатами фармакоепідеміологічних досліджень поширення артеріальної гіпертензії в Україні становить близько 33% населення країни.

Хоча фармакотерапевтичний арсенал антигіпертензивних засобів є досить значним, вітчизняна складова в ньому є невеликою і представлена в основному таблетованими препаратами-генериками. Пероральний шлях введення антигіпертензивних препаратів не забезпечує швидкого зниження артеріального тиску, часто призводить до значних втрат лікарських речовин за рахунок часткової деструкції в шлунково-кишковому тракті та біотрансформації в печінці. Українська асоціація кардіологів рекомендує для терапії та профілактики артеріальної гіпертензії використовувати сублінгвальні препарати, які відсутні і замінюються на пероральні. Очевидно, що створення аплікаційних лікарських форм, які забезпечують високу фармакологічну дію за рахунок трансмукозного, зокрема назального і ректального всмоктування, дозволить значно збільшити біологічну доступність антигіпертензивних лікарських речовин і знизити рівень побічних ефектів.

Дилтіазем – антигіпертензивний засіб з групи блокаторів кальцієвих каналів добре зарекомендував себе у практичній кардіології. Створення на його основі м'яких аплікаційних лікарських форм для назального і ректального введення дозволить більш повно розкрити його клінічні можливості та розширити арсенал високоефективних вітчизняних антигіпертензивних засобів для практичної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних і реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм з речовинами різної фармакологічної дії» (№ держреєстрації 0112U005635). Особисто дисертантом розроблено склад і технологію м'яких лікарських засобів з дилтіаземом для терапії артеріальної гіпертензії.

Мета і задачі дослідження. Метою досліджень була розробка науково обґрунтованого складу і технології виготовлення висоефективних і стабільних м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему (супозиторіїв ректальних та мазі назальної) для кардіологічної практики на основі вивчення їх фізико-хімічних,

біофармацевтичних, мікробіологічних, реологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати і узагальнити літературні дані відносно сучасного стану терапії артеріальної гіпертензії препаратами – блокаторами кальцієвих каналів, вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування дилтіазему;
- науково обґрунтувати вибір фармацевтичних факторів: виду основи, поверхнево-активних речовин (ПАР), технологічних прийомів для м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему;
- вивчити структурно-механічні властивості м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;
- розробити та обґрунтувати технологію виготовлення м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом – супозиторіїв ректальних і мазі назальної;
- вивчити стабільність показників якості розроблених м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;
- вивчити специфічну активність і нешкідливість м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;
- розробити нормативну документацію на екстемпоральне виготовлення м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом.

Об'єкт дослідження – розробка оптимального складу і раціональної технології супозиторіїв ректальних та назальної мазі з дилтіаземом. Вивчення специфічної активності та нешкідливості розроблених м'яких аплікаційних лікарських форм.

Предмет дослідження – дилтіазем, допоміжні речовини (мазеві та супозиторні носії, поверхнево-активні речовини, пластифікатори та інше), м'які лікарські форми.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених задач використовували органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, реологічні, мікробіологічні та біологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні показники розроблених аплікаційних м'яких лікарських засобів з дилтіаземом на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень вперше науково обґрунтовано й експериментально підтверджено склад і технологію вискоефективних і стабільних аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему (ректальних супозиторіїв і гелю назального) для кардіологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розроблених м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему (ректальних супозиторіїв і гелю назального) та запропоновано методики їх стандартизації.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розроблених

аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему для ректального і назального введення.

Вивчено умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розроблених композицій.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено основи і технології для двох нових м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему – супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі і гелю назального на гідрофільній основі для терапії артеріальної гіпертензії, стабільної та нестабільної стенокардії, тахікардії.

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 224-2015 (вип. 18 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню супозиторіїв з дилтіаземом в умовах аптеки.

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Дніпропетровського ОКП «Фармація» (акт впровадження від 06 листопада 2015), Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 11 листопада 2015).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 219-2014 (вип. 24 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню гелю назального з дилтіаземом в умовах аптеки.

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику ОКП «Ліки Херсонщини» (акт впровадження від 17 листопада 2015), Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 09 листопада 2015), КП «Примула» м. Запоріжжя (акт впровадження від 12 листопада 2015).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 5 листопада 2015), кафедри фармації ГБОУ ВПО «Кубанський державний медичний університет МОЗ РФ» (акт впровадження від 1 жовтня 2015), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 29 жовтня 2015), кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 3 листопада 2015), кафедри загальної та клінічної фармації ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акт впровадження від 13 жовтня 2015).

Особистий внесок дисертанта. Дисертантом особисто проведено аналіз даних літератури про сучасний стан терапії артеріальної гіпертензії препаратами – блокаторами кальцієвих каналів, вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування дилтіазему; науково обґрунтовано склад і технологію аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему – супозиторіїв ректальних і гелю назального; проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, технологічних, реологічних і біофармацевтичних властивостей розроблених фармакотерапевтичних засобів дилтіазему для ректального і назального застосування; статистично оброблені та систематизовані результати досліджень; розроблено технології екстемпорального виготовлення і промислового виробництва супозиторіїв ректальних і гелю назального з дилтіаземом; за участю

дисертанта досліджено їх нешкідливість та специфічну активність, проведено їх мікробіологічне вивчення.

Визначення мети і задач дослідження, обговорення одержаних результатів проведено спільно з науковим керівником.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник – Гладишев В. В. та науковці – Бурлака Б. С., Бірюк І. А., Гладишева С. А., Количева Н. Л., Кечин І. Л., Пухальська І. О., Федорова О. П.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи повідомлені на III-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), 73-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Сучасні аспекти медицини й фармації 2013» (Запоріжжя, 2013), 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес й оптимізація технологічних процесів виготовлення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), IV-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології й біотехнології» (Харків, 2014), XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2015), 75-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Сучасні аспекти медицини й фармації 2015» (Запоріжжя, 2015).

Апробацію роботи проведено на міжкафедральному семінарі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 27 листопада 2015 р.

Публікації. Основний зміст роботи опубліковано в 15 наукових працях, серед яких – 7 статей (6 статей у фахових виданнях України (5 статей у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття у виданні іноземної держави), 2 інформаційних листи МОЗ України та 6 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 109 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 5 додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями і 16 рисунками. Список літератури включає 195 джерел, з яких 66 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Використання препаратів – антагоністів кальцію для терапії артеріальної гіпертензії і серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

Аналіз та узагальнення даних сучасних літературних джерел в області фармакотерапії артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань препаратами – антагоністами кальцію, показав, що на даний час лідируючу позицію серед великої кількості антигіпертензивних препаратів в кардіології

міцно займає дилтіазем – представник антагоністів кальцію з підгрупи бензодіазепіну. Це обумовлено його фармакокінетичними і фармакодинамічними перевагами, а також гарною переносимістю. Препарат добре зарекомендував себе як в ефективній терапії артеріальної гіпертензії, так і при успішному моно- і комбінованому лікуванні ішемії, особливо у випадках нестабільної стенокардії, аритмії, атеросклерозу, в тому числі у хворих на цукровий діабет та гіперліпідемію.

Однак, виняткове використання тільки пероральних форм дилтіазему не дає можливості повною мірою використовувати його клінічний потенціал внаслідок особливостей фармакокінетики препарату при традиційному способі його введення в організм.

Використання трансмукозного шляху введення дилтіазему, зокрема ректального й інтраназального, у відповідних м'яких аплікаційних лікарських формах дозволить збільшити ступінь біологічної доступності дилтіазему та усунути негативні явища, що виникають внаслідок проходження цієї лікарської речовини через шлунково-кишковий тракт. Проведений аналіз літератури дозволяє прогнозувати актуальність і перспективність розробки ректальних і назальних м'яких фармакотерапевтичних засобів дилтіазему для кардіологічної практики.

Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень

Викладено загальну методологію проведення досліджень, надано характеристику діючих і допоміжних речовин, які були використані при проведенні комплексних досліджень з розробки складу і технологій виготовлення м'яких лікарських форм для ректального та інтраназального застосування з дилтіаземом.

Запропоновано раціональний алгоритм досліджень, що дозволяє на основі системного підходу отримати високоефективні, безпечні і стабільні фармакотерапевтичні засоби для терапії артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань з високими споживчими властивостями і прогнозувати перспективність їх впровадження в практику вітчизняної фармації і медицини.

Обґрунтовано вибір методик, використаних для проведення біофармацевтичних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних методів досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити якість м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему на підставі отриманих і статистично оброблених даних.

**Розробка раціонального складу і технології
назальної м'якої лікарської форми дилтіазему**

В якості носіїв для м'якої інтраназальної форми дилтіазему були вивчені гідрофільні, ліпофільні та емульсійні мазеві основи, які широко застосовуються у виробництві мазей, описані в літературі і не викликають алергічних і сенсibiliзуючих проявів після нанесення. Склад композицій представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Склад інтраназальних мазевих композицій з дилтіаземом

Компоненти	Основи-носії (№№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Дилтіазем	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрій-КМЦ	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гліцерин	10	7,5	–	–	–	15	–	15	5	5
Твін-80	1	–	–	2,5	2	2	–	–	–	–
Метилцелюлоза	–	5	–	–	–	–	–	–	–	–
Пропіленгліколь	–	7,5	–	40	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-400	–	–	35	15	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-1500	–	–	60	10	–	–	–	–	–	–
Проксанол-268	–	–	–	20	–	–	–	–	–	–
Олія соняшникова	–	–	–	–	15	–	–	15	15	–
Моногліцериди дистильовані	–	–	–	–	4	8	–	5	–	–
Емульгатор № 1	–	–	–	–	7,5	–	–	5	–	–
Масло вазелінове	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
Віск емульсійний	–	–	–	–	–	6	–	–	–	–
Вазелін	–	–	–	–	–	–	25	–	–	–
Ланолін	–	–	–	–	–	–	60	–	–	–
Парафін	–	–	–	–	–	–	10	–	–	–
Віск бджолиний	–	–	–	–	–	–	–	3	–	–
Моностеарат гліцерину	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Олеат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Стеарат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Естер П	–	–	–	–	–	–	–	–	3	–
Карбопол-940	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,75
Розчин натрію гідроксиду 10%	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5
Вода очищена до	100	100	–	100	100	100	–	100	100	100

Для отриманих за однакових умов мазевих композицій встановлювали показники термо- та колоїдної стабільності за ГОСТ 29188.3. Виявлено, що композиції за прописами № 1 і № 10 не витримують випробування і розшаровуються з розрідженням структури і випаданням осаду у вигляді білої сирнистої маси. У всіх інших досліджених композиціях не спостерігалось розшарування за умов підвищеної температури і центрифугування.

Подальші дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми дилтіазему проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Для всіх відібраних композицій встановлювали вивільнення дилтіазему методом рівноважного діалізу за Крувчинським за температури $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В якості діалізного середовища з урахуванням розчинності дилтіазему використовували воду очищену. Концентрацію вивільненого через 30 хв дилтіазему встановлювали спектрофотометрично.

Матриця планування і результати досліджень представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Матриця планування і результати визначення вивільнення дилтіазему (у %) з мазевих носіїв назальної лікарської форми (інтервал 30 хв)

Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
2	51,8	47,1	47,1	146	48,7
3	10,5	11	11	32,5	10,8
4	10,5	10	10	30,5	10,2
5	39,5	40	40	119,5	39,8
6	42,5	42	42,5	127	42,3
7	4,7	5	5	14,7	4,9
8	38	38,5	38,5	115	38,3
9	38,5	38,5	38	115	38,3
Сума				700,2	

В табл. 3 представлено дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення вивільнення дилтіазему з назальних мазевих основ (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основи	7	6364,27	909,18	918,36	2,65
Помилка	16	15,79	0,99	–	–
Загальна сума	23	6380,06	–	–	–

Наведені дані свідчать про те, що природа вивчених мазевих основ-носіїв має значущий ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$) вплив на вивільнення дилтіазему з виготовлених інтраназальних лікарських форм.

За допомогою множинного рангового критерію Дункана проведено перевірку відмінності середніх значень результатів вивільнення дилтіазему. При цьому встановлено, що за впливом мазевих основ на інтенсивність вивільнення дилтіазему їх можна розташувати в наступний ряд (номери відповідають складам основ-носіїв, наведеним у табл.1):

$$2 > 6 > 5(8; 9) > 3(4) > 7$$

Виходячи з отриманих даних для подальших досліджень відібрана назальна мазь з дилтіаземом на основі метилцелюлозного гліцерогелю. Друге місце за інтенсивністю вивільнення дилтіазему належить емульсійній основі.

Проведено вивчення мікробіологічних характеристик назального гелю з дилтіаземом. Виявлено, що дана лікарська форма не володіє антимікробними властивостями і потребує додаткового використання допоміжних речовин-консервантів. Встановлено, що введення до складу лікарської форми 0,15% полігексаметиленгуанідину фосфату або триклозану, або суміші ніпагін:ніпазол (8:2) забезпечує рівень його мікробної контамінації, відповідний до вимог ДФУ, які запропоновані для нестерильних фармакотерапевтичних засобів для назальної дії.

Реологічні властивості розробленої м'якої назальної лікарської форми дилтіазему на основі метилцелюлозного гліцерогелю характеризують її як тиксотропну систему, в структурі якої домінують коагуляційні зв'язки, які забезпечують її повне відновлення після зняття напружень. Реограма течії назального гелю з дилтіаземом 5% представлена на рис. 1.

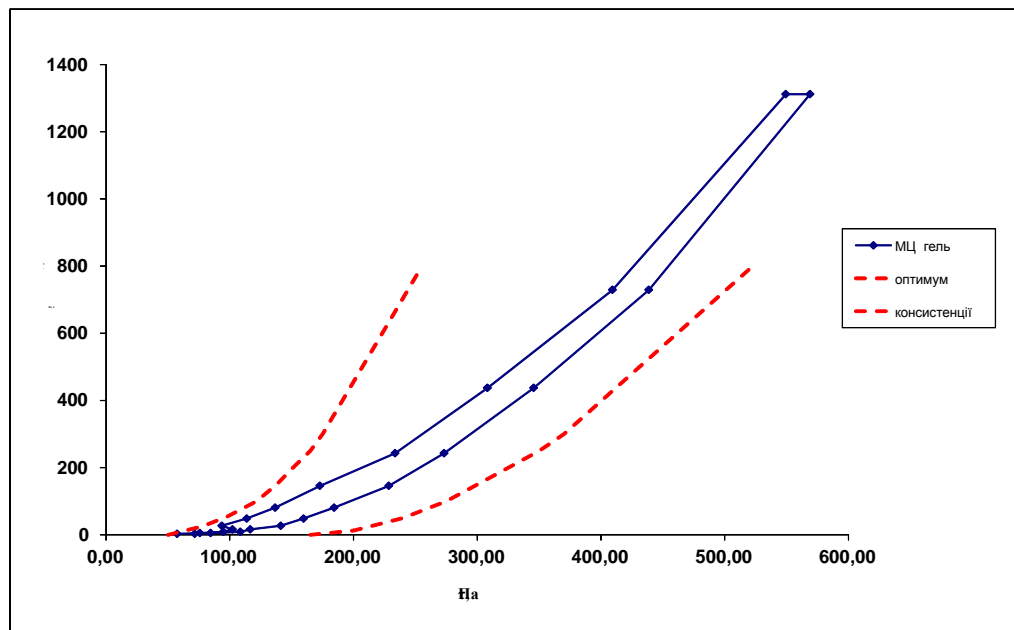


Рис. 1. Реограма течії гелю назального з дилтіаземом 5% на основі метилцелюлозного гліцерогелю

Консистентні властивості композиції знаходяться в межах реологічного оптимуму мазей. Розраховані значення коефіцієнтів динамічного течії гелю ($K_{d1} = 34,66\%$; $K_{d2} = 69,98\%$) кількісно підтверджують задовільний ступінь розподілу системи під час нанесення на слизову оболонку порожнини носа або під час технологічних операцій виготовлення.

Термогравіметричні дослідження назального гелю з дилтіаземом 5% виявили, що дана лікарська форма на основі метилцелюлозного гліцерогелю є механічною сумішшю діючих та допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою. Виготовлення назального гелю з дилтіаземом 5% за температур, прийнятих в технологічному процесі носіїв на основі метилцелюлози (80-90°C), не призводять до деструкції компонентів даної лікарської форми.

На підставі результатів проведених експериментальних досліджень для доклінічного вивчення запропоновано наступний пропис гелю назального з дилтіаземом:

Дилтіазем	5,0
Метилцелюлоза	5,0
Пропіленгліколь	7,5
Гліцерин	7,5
Полігексаметиленгуанідину фосфат (або триклозан)	0,15
Вода очищена	до 100,0 г

З урахуванням особливостей виготовлення м'яких лікарських форм для назального застосування, а також фізико-хімічних і технологічних властивостей інгредієнтів розроблена технологічна схема виробництва препарату «Гель назальний з дилтіаземом 5% по 1 г у пакетах полімерних» в промислових умовах (рис. 2) і представлено науково обґрунтований склад технологічного процесу виготовлення.

Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення гелю. Також запропонована зручна технологія екстемпорального виробництва назального гелю з дилтіаземом в умовах аптек.

Вивчення стабільності розробленого назального гелю з дилтіаземом 5% показало, що основні показники якості лікарської форми, передбачені нормативною документацією, не змінюються протягом 12 місяців (дослідження тривають) при зберіганні препарату у прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці в пакетах полімерних одноразових, закупорених термозварюванням.

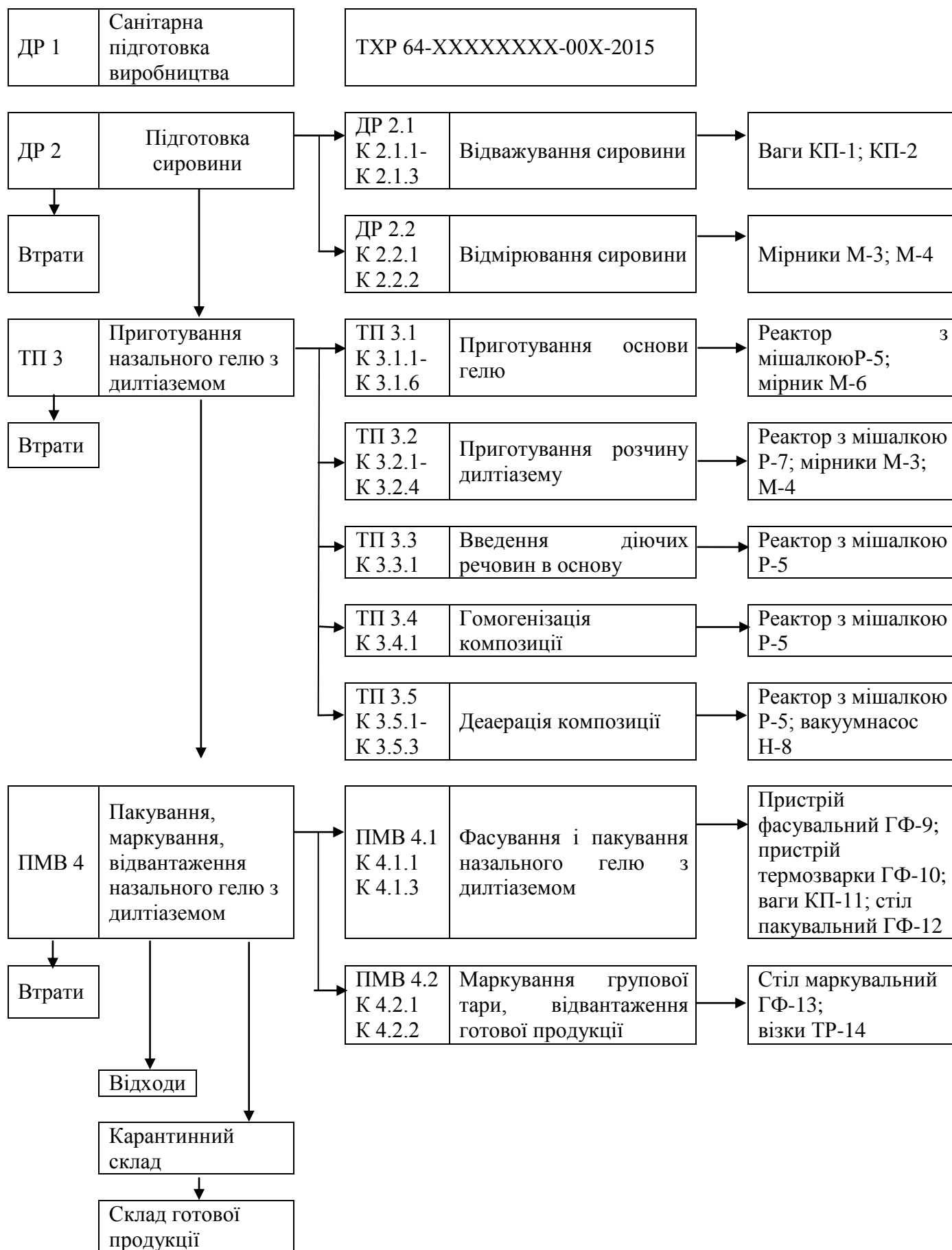


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виготовлення назального гелю з дилтіаземом

Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв з дилтіаземом

В якості носіїв для ректальної лікарської форми дилтіазему досліджували супозиторні основи і поверхнево-активні речовини, які широко застосовуються в промисловому і аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі. Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР у всіх дослідах складала 2% від маси супозиторіїв, вміст дилтіазему – 0,1 г у кожному супозиторії. При виготовленні супозиторіїв дилтіазем в основи вводили по типу суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з частиною основи і подальшим додаванням отриманої суміші до всієї розплавленої основи. Дослідження проводили за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

В якості параметра оптимізації було обрано вивільнення дилтіазему із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення дилтіазему із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським за температури $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними осередками Франца. Діалізічним середовищем з урахуванням розчинності дилтіазему була обрана вода очищена. Концентрацію дилтіазему, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично.

Матриця планування експерименту і результати визначення концентрації дилтіазему в діалізатах представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Матриця планування і результати визначення концентрації (у %) вивільнення дилтіазему з супозиторних композицій (інтервал 30 хв)*

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
1	2	3	4	5	6
a ₁	1) 23,5	2) 28,2	3) 14,1	4) 9,4	225,6
	23,5	28,2	18,8	9,4	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	47,0	28,2	
a ₂	5) 32,9	6) 37,7	7) 23,5	8) 18,8	329,3
	28,2	37,7	28,2	14,1	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	94,0	113,1	75,2	47,0	
a ₃	9) 32,9	10) 37,7	11) 28,2	12) 18,8	348,2
	37,7	42,4	23,5	18,8	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	103,5	117,8	75,2	51,7	

Продовж. табл. 4

1	2	3	4	5	6
	13) 23,5	14) 28,2	15) 18,8	16) 9,4	
	23,5	28,2	18,8	14,1	
a ₄	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	235,0
	70,5	79,9	51,7	32,9	
Сума	338,5	390,7	249,1	159,8	1138,1

Примітка. * А – супозиторні основи: а₁ – твердий жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводська жирова основа (ЗЖО), сало рослинне (жир гідрогенізований – 60%; парафін – 10%; масло какао – 30%); а₄ – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1; В – ПАР: в₁ – емульгатор № 1; в₂ – моногліцериди дистильовані (МГД); в₃ – твін-80; в₄ – без емульгатора

У табл. 5 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 5

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення дилтіазему з супозиторних основ (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	–	3	332,9	60,1	2,9
Фактор В	2583,14	3	861,1	155,4	2,9
АВ-взаємодія	58,93	9	6,56	1,18	2,23
Похибка	177,35	32	5,54	–	–
Загальна сума	30802,93	47	–	–	–

Як впливає з представлених даних фактор А і фактор В статистично значимо впливають на вивільнення дилтіазему із супозиторіїв. При цьому вплив виду ПАР є значно більшим за вплив виду основи-носія. Взаємодія між цими фармацевтичними факторами статистично незначна.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана дозволила побудувати наступні ряди переваг:

за фактором А (вид основи-носія)

a₃ – ЗЖО > a₂ – масло какао > a₄ – ПЕО основа > a₁ – твердий жир

за фактором В (ПАР)

v₂ – МГД > v₁ – емульгатор № 1 > v₃ – твін 80 > v₄ – без ПАР

Таким чином, найбільш швидко вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних забезпечує носій на заводській жировій основі в композиції з моногліцеридами дистильованими.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. В якості параметра оптимізації обрали вивільнення дилтіазему із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності.

Матриця планування й результати визначення концентрації дилтіазему, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (моногліцеридами дистильованими) через 30 хв, представлені в табл. 6.

Таблиця 6

Матриця планування і результати визначення концентрації (у %) вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних (інтервал 30 хв) з різним вмістом моногліцеридів дистильованих

Концентрація моногліцеридів дистильованих в супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,5	18,8	23,5	23,5	65,8	21,93
1	23,5	23,5	28,2	75,2	25,07
2	37,7	37,7	42,4	117,8	39,27
3	37,7	42,4	37,7	117,8	39,27
5	28,2	28,2	23,5	79,9	26,63
Сума				456,5	

У табл. 7 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 7

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основи-носія	4	814,64	203,66	27,67	3,5
Помилка	10	73,63	7,36	—	—
Загальна сума	14	888,27	—	—	—

За допомогою множинного рангового критерію Дункана проведено перевірку відмінності середніх значень результатів вивільнення дилтіазему. Встановлено, що за впливом концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення дилтіазему їх можна розташувати в наступний ряд переваг:

$$3\% (2\%) > 5\% (1\%) > 0,5\%$$

Виходячи з відсутності статистичних відмінностей між вивільненням дилтіазему з ректальних супозиторіїв з вмістом 2% і 3% моногліцеридів дистильованих від маси супозиторіїв для подальшого вивчення відібрана концентрація ПАР 2%.

Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторної маси з дилтіаземом на ЗЖО з додаванням 2% моногліцеридів дистильованих проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндровим пристроєм за температури тіла людини 37°C і передбачуваної температури проведення технологічного процесу 50°C.

Реограми течії супозиторних мас з дилтіаземом представлена на рис. 2 і 3 відповідно.

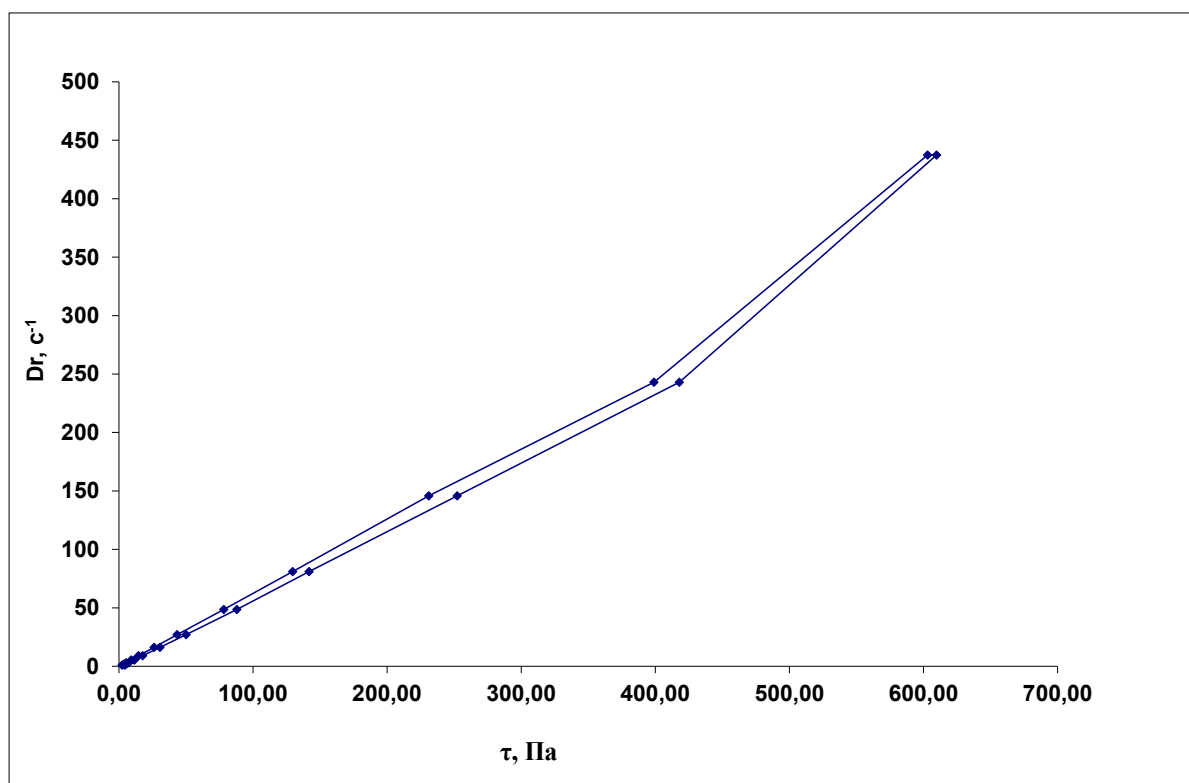


Рис. 2. Реограма течії супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 37°C

Реологічні властивості розробленої ректальної лікарської форми дилтіазему характеризують її як тиксотропну систему, в структурі якої домінують коагуляційні зв'язки, які забезпечують її повне відновлення після зняття напружень. Встановлено, що температурний режим виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом (процеси змішування, гомогенізація, розливу в форми) в межах 50-55°C забезпечує достатню плинність супозиторної маси і, таким чином, забезпечує рівномірний розподіл діючих та допоміжних речовин в даній лікарській формі.

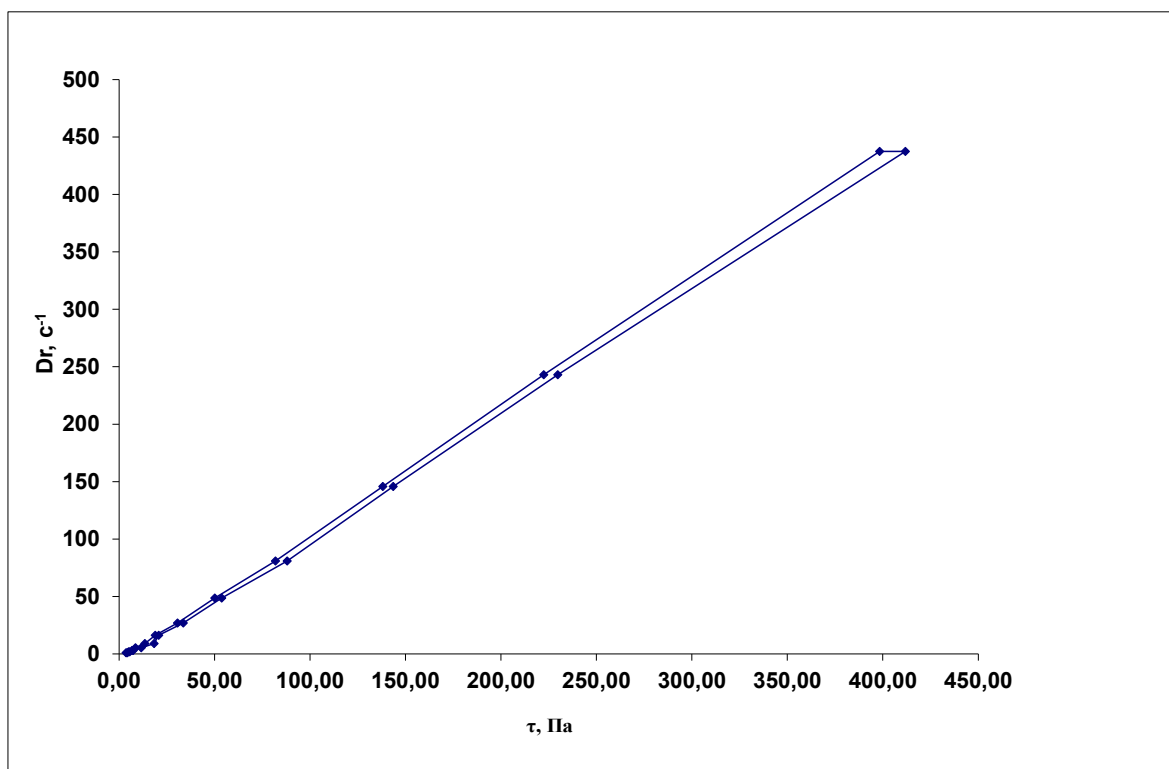


Рис. 3. Реограма течії супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 50°C

Термогравіметричний аналіз розробленої ректальної лікарської форми дилтіазему – супозиторіїв на ліпофільній ЗЖО з вмістом 2% моногліцеридів дистильованих дозволів встановили, що композиція є механічною сумішшю діючих та допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою. Проведення виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом за температур, прийнятих в технологічному процесі для супозиторних мас (не більше 90°C), не призводить до деструкції компонентів даної лікарської форми.

Вивчення мікробіологічних характеристик ректальних супозиторіїв з дилтіаземом показало, що рівень їх мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ 1, які пред'являються до лікарських засобів для ректального введення, що дозволяє виключити необхідність введення допоміжних речовин-консервантів у складі супозиторіїв з дилтіаземом.

З урахуванням особливостей виготовлення м'яких лікарських форм для ректального застосування, а також фізико-хімічних і технологічних властивостей інгредієнтів розроблена технологічна схема виробництва препарату «Супозиторії ректальні з дилтіаземом 0,1 г у контурних чарункових упаковках» в промислових умовах і представлено науково обґрунтований виклад технологічного процесу виготовлення. Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення супозиторіїв. Також запропонована зручна технологія екстемпорального виробництва супозиторіїв ректальних з дилтіаземом в умовах аптек.

Експериментально встановлено, що основні параметри якості супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі істотно не змінюються протягом 6 місяців зберігання (дослідження тривають) препарату в капсулах парафінованих у холодильнику (2-8°C).

Вивчення біологічної нешкідливості та специфічної активності м'яких аплікаційних лікарських засобів з дилтіаземом

Фармакологічні дослідження біологічної нешкідливості та специфічної активності гелю для назального застосування з дилтіаземом 5% і супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г проведені на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету під керівництвом д. мед. н., доцента Кечина І. Л.

Обсяг доклінічних досліджень визначено згідно до вимог наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р. «Про погодження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів».

Вивчення гострої токсичності м'яких аплікаційних лікарських засобів дилтіазему показало, що ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5% при застосуванні в максимально допустимих дозах лабораторним тваринам (білим щурам) відноситься до практично нетоксичних речовин.

Встановлено, що дилтіазем в м'яких лікарських формах (ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5%) для трансмукозного введення не має шкірно-подразнюючої дії на неушкоджену шкіру щурів і місцево-подразнюючої дії на неушкоджену слизову оболонку ока щурів.

На ренопаренхіматозній моделі артеріальної гіпертензії і експериментального токсичного набряку легенів у білих щурів виявлено, що аплікаційні м'які лікарські форми дилтіазему (ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5%) виявляють виражену антигіпертензивну, кардіопротективну та антиангінальну активність, яка перевершує подібну для пероральних таблеток дилтіазему. При цьому встановлено, що назальний гель з дилтіаземом 5% має найбільш виражену специфічну дію.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення м'яких фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом – супозиторіїв ректальних і назального гелю для терапії артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Розроблено науково обґрунтовані технологічні схеми виробництва аплікаційних препаратів дилтіазему і встановлені контрольні параметри технологічного процесу. Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва аплікаційних лікарських форм дилтіазему за умов аптек, яка запропонована у формі інформаційних листів Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

2. Природа допоміжних речовин (основи та поверхнево-активних речовин) і концентрація ПАР має істотний вплив на інтенсивність вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв. Встановлено, що носій, який містить композицію заводської жирової основи і 2% моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальні біофармацевтичні показники даної лікарської форми.

3. Науково обґрунтовано температурний режим виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих та допоміжних речовин. Виявлено, що за реологічними показниками розроблена ректальна лікарська форма дилтіазему відноситься до тиксотропних систем, що підтверджується відповідним показником «механічної стабільності» (1,1).

4. Встановлено, що розроблений назальний гель з дилтіаземом на основі метилцелюлозного гліцерогелю забезпечує оптимальне вивільнення діючої речовини. Структурно-механічні властивості гелю знаходяться в зоні реологічного оптимуму консистенції для гідрофільних мазей, характеризуються високою тиксотропністю («механічна стабільність» 1,4) і гарною масткістю (значення коефіцієнтів динамічного плину композиції $K_{d1} = 34,66\%$; $K_{d2} = 69,98\%$). При цьому на підставі даних термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між дилтіаземом і компонентами основи та їх стабільність за температур, прийнятих в технологічному процесі носіїв на основі метилцелюлози.

5. Виявлено, що назальна лікарська форма дилтіазему потребує введення до складу допоміжних речовин з антимікробною активністю для стабілізації процесу мікробної контамінації. Встановлено, що для мінімізації цього показника стандартизації гелю на гідрофільній основі у фармакопейних межах найбільш раціональним є використання 0,15 % полігексаметиленгуанідину фосфату або триклозану, або суміші ніпагін:ніпазол (8:2). Введення консервантів до ректальних супозиторіїв дилтіазему на ліпофільній основі не потрібно.

6. Основні фізико-хімічні властивості і рівень мікробної контамінації м'яких лікарських форм з дилтіаземом не змінюються протягом 6 місяців зберігання (дослідження тривають) супозиторіїв ректальних в капсулах парафінованих у холодильнику (2-8°C) і 12 місяців зберігання назального гелю (дослідження тривають) за температури (8-15°C) у пакетах полімерних одноразових, закупорених термозварюванням.

7. Доклінічними дослідженнями розроблених аплікаційних м'яких лікарських засобів з дилтіаземом встановлена їх практична безпека, відсутність шкірно-подразнюючої та іритативної дії. На ренопаренхіматозній моделі артеріальної гіпертензії та експериментальному токсичному набряку легенів у лабораторних білих щурів підтверджена виражена антигіпертензивна, антиангінальна та кардіопротективна активність ректальних супозиторіїв і назального гелю з дилтіаземом і виявлено, що ефективність від терапії даними аплікаційними лікарськими формами доказово перевищує таку в порівнянні з пероральними таблетованими засобами.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В. В. Гладышев, Л. К. Кучина, Б. С. Бурлака, И. А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 69-72. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

2. Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В. В. Гладышев, Л. К. Кучина, Б. С. Бурлака, И. А. Бирюк, М. Ю. Григорьева // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 87-90. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

3. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, І. Л. Кечин, І. А. Бірюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 15-19. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

4. Кучина Л. К. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с дилтиаземом / Л. К. Кучина, С. А. Гладышева, И. А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 41-44. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

5. Кучина Л. К. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з дилтіаземом / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, І. А. Бірюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 34-38. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

6. Кучина Л. К. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 30-33. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

7. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. Л. Кечин, И. А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27, № 18 (189). – С. 234-237. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, приймав участь в обробці та інтерпретації даних, підготовці статті до друку).

8. Кучина Л. К. О влиянии основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.-практ. конф. з міжн. участ., 21-23 листоп. 2012 р. – Х., 2012. – С. 93-94. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

9. Кучина Л. К. Исследование растворимости дилтиазема в некоторых вспомогательных веществах для мягких лекарственных форм / Л. К. Кучина, С. А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013 (12), додаток. – С. 211. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

10. Кучина Л. К. Вивчення мікробіологічної чистоти назального гелю з дилтіаземом / Л. К. Кучина, Н. Л. Количева, С. А. Гладышева // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжн. участ., 27-28 верес. 2013 р. – Т., 2013. – С. 373-373. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

11. Кучина Л. К. Биофармацевтические исследования мягкой ректальной лекарственной формы дилтиазема / Л. К. Кучина, С. А. Гладышева // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV міжнарод. наук.-практ. конф., 16-17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 184. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

12. Кучина Л. Вивчення реологічних характеристик назального гелю з дилтіаземом / Л. Кучина, С. Гладышева // XIX Міжнародний медичного конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квіт. 2015 р. – Т., 2015. – С. 355. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

13. Кучина Л. К. Изучение микробиологической чистоты ректальных суппозиторий с дилтиаземом / Л. К. Кучина, Н. Л. Колычева // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015 : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студентів з міжнарод. участ., 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 155. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, прийняв участь у підготовці тез до друку).

14. Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В. В. Гладышев, І. Л. Кечин, О. П. Федорова, Л. К. Кучина // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2014. – Випуск 24 з проблеми «Фармація», № 219-2014. – 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування гелю назального з дилтіаземом, підготував інформаційний лист до друку).

15. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною дилтіазем в умовах аптеки / В. В. Гладышев, Л. К. Кучина, І. Л. Кечин, О. П. Федорова // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2015. – Випуск 18 з проблеми «Фармація», № 224-2015. – 4 с. (Дисертант самостійно

розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування супозиторіїв ректальних з дилтіаземом, підготував інформаційний лист до друку).

АНОТАЦІЯ

Кучина Л. К. Розробка складу й технології м'яких лікарських засобів антигіпертензивної й антиангінальної дії з дилтіаземом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

Дисертація присвячена розробці науково обґрунтованих складів і технологій виготовлення м'яких аплікаційних лікарських засобів з дилтіаземом для трансмукозного застосування.

На підставі комплексних досліджень науково обґрунтовані й експериментально підтверджені склади і технології ректальних супозиторіїв на ліпофільній основі і гелю назального на основі метилцелюлозного гліцерогелю з дилтіаземом для терапії артеріальної гіпертензії, стабільної і нестабільної стенокардії, суправентрикулярної тахікардії.

На створені м'які аплікаційні лікарські засоби з дилтіаземом розроблена та затверджена нормативна документація для екстемпорального виготовлення.

Ключові слова: технологія, дилтіазем, м'які аплікаційні лікарські засоби, антигіпертензивна, антиангінальна, кардіопротекторна дія.

АННОТАЦИЯ

Кучина Л. К. Разработка состава и технологии мягких лекарственных средств антигипертензивного и антиангинального действия с дилтиаземом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2016.

Диссертация посвящена разработке научно обоснованных составов и технологий изготовления мягких аппликационных лекарственных средств с дилтиаземом для трансмукозного использования.

На основании комплексных фармакотехнологических, биофармацевтических, физико-химических, реологических и биологических исследований разработаны оптимальные составы и технология изготовления мягких фармакотерапевтических средств с дилтиаземом – супозиторийев ректальных и назального геля для терапии артериальной гипертензии и сердечно-

сосудистых заболеваний. Разработаны научно обоснованные технологические схемы производства аппликационных препаратов дилтиазема и установлены контрольные параметры технологического процесса. Научно обоснована удобная технология экстемпорального производства аппликационных лекарственных форм дилтиазема в условиях аптек, которая предложена в форме информационных писем Министерства здравоохранения Украины по проблеме «Фармация».

Природа вспомогательных веществ (основы и поверхностно-активных веществ) и концентрация ПАВ оказывает существенное влияние на интенсивность высвобождения дилтиазема из ректальных суппозиториев. Установлено, что носитель, содержащий композицию заводской жировой основы и 2% моноглицеридов дистиллированных, обеспечивает оптимальные биофармацевтические показатели данной лекарственной формы.

Научно обоснован температурный режим изготовления суппозиториев с дилтиаземом, обеспечивающий необходимую текучесть суппозиторной массы при равномерном распределении в ней действующих и вспомогательных веществ. Выявлено, что по реологическим показателям разработанная ректальная лекарственная форма дилтиазема относится к тиксотропным системам, что подтверждается соответствующим показателем «механической стабильности» (1,1).

Установлено, что разработанный назальный гель с дилтиаземом на основе метилцеллюлозного глицерогеля обеспечивает оптимальное высвобождение действующего вещества. Структурно-механические свойства геля находятся в зоне реологического оптимума консистенции для гидрофильных мазей, характеризуются высокой тиксотропностью («механическая стабильность» 1,4) и хорошей намазываемостью (значения коэффициентов динамического течения композиции $K_{d1} = 34,66\%$; $K_{d2} = 69,98\%$). При этом на основании данных термогравиметрического анализа доказано отсутствие взаимодействия между дилтиаземом и компонентами основы и их стабильность при температурах, принятых в технологическом процессе носителей на основе метилцеллюлозы.

Выявлено, что назальная лекарственная форма дилтиазема требует введения в состав вспомогательных веществ, обладающих антимикробной активностью для стабилизации процесса микробной контаминации. Установлено, что для минимизации этого показателя стандартизации геля на гидрофильной основе в фармакопейных пределах наиболее рационально использование полигексаметиленгуанидина фосфата или триклозана, или смеси нипагин:нипазол (8:2) в 0,15% концентрации. Введение консервантов в ректальные суппозитории дилтиазема на липофильной основе не требуется.

Основные физико-химические свойства и уровень микробной контаминации мягких лекарственных форм с дилтиаземом не изменяются на протяжении 6 месяцев хранения (исследования продолжаются) суппозиториев ректальных в капсулах парафинированных в холодильнике (2-8°C) и 12 месяцев хранения назального геля (исследования продолжаются) при температуре 8-15°C в пакетах полимерных одноразовых, укупоренных термосвариванием.

Доклиническими исследованиями разработанных аппликационных мягких лекарственных средств с дилтиаземом установлена их практическая безопасность, отсутствие кожно-раздражающего и ирритативного действия. На ренопаренхиматозной модели артериальной гипертензии и экспериментальном токсичном отеке легких у лабораторных белых крыс подтверждена выраженная антигипертензивная, антиангинальная и кардиопротекторная активность ректальных суппозиторий и назального геля с дилтиаземом и выявлено, что эффективность от терапии данными аппликационными лекарственными формами доказательно превышает таковую по сравнению с пероральными таблетированными средствами.

Экстемпоральная технология изготовления суппозиторий ректальных и назального геля с дилтиаземом предложена в форме информационных писем Министерства здравоохранения Украины по проблеме «Фармация», результаты которых внедрены в практику работы областных аптечных учреждений Запорожской, Николаевской, Днепропетровской и Херсонской областей. Отдельные фрагменты работы внедрены в научно-педагогический процесс технологических дисциплин ряда высших медицинских и фармацевтических учебных заведений Украины и Российской Федерации.

Ключевые слова: технология, дилтиазем, мягкие аппликационные лекарственные средства, антигипертензивное, антиангинальное, кардиопротекторное действие.

ANNOTATION

Kuchina L. K. Development of the composition and technology of the semisolid antihypertensive and antianginal medications with diltiazem. – A manuscript.

Candidate's thesis of Pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.01 – Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. Zaporozhye State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporozhye, 2016.

Thesis is devoted to development of scientifically substantiated compositions and manufacturing technology of semisolid application medications with diltiazem for transmucosal administration.

On the basis of complex researches optimal compositions and technologies of the rectal suppositories on lipophylic base and nasal gel on the methylcellulose glycerogel base for the therapy of an arterial hypertension, stable and unstable angina, supraventricular tachycardia were scientifically substantiated and experimentally confirmed.

Regulatory documentation for the extemporaneous compounding on the created semisolid application medicines with diltiazem was developed and approved.

Keywords: technology, diltiazem, semisolid application medications, antihypertensive, antianginal, cardioprotective action.