

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛЯПУНОВА АННА МИКОЛАЇВНА

УДК 615.454 : 615.357 : [615.262 : 616.5-001/-002-08]

**ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА І СТАНДАРТИЗАЦІЯ
М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЗІВ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (м. Харків) та в Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» Національної академії наук України (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»)

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
БЕЗУГЛА ОЛЕНА ПЕТРІВНА,
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»,
м. Харків, завідувач лабораторії технології та аналізу
лікарських засобів

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри заводської технології ліків;

доктор фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
ЛЕОНТЬЄВ ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ,
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості
лікарських засобів», м. Харків,
начальник відділу валідації та стандартних зразків,
заступник директора з науки.

Захист відбудеться «06» червня 2019 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «03» травня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Важливою медико-соціальною проблемою є лікування дерматозів; особливо це стосується алергодерматозів, на які припадає до 45-50 % усіх захворювань шкіри. Їх лікування набуває особливої важливості у зв'язку з високим рівнем захворюваності на дерматози, в тому числі серед дітей, а також завдяки поширеності важких, часто торпідних і резистентних до терапії форм дерматозів. За даними ДЗ «Центр медичної статистики» МОЗ України у 2017 р. на 100 000 населення було виявлено 210,6 хворих atopічним дерматитом, 746,5 хворих контактним дерматитом і 259,7 хворих псоріазом, що відповідає 516 084 пацієнтам.

Значне місце у комплексному лікуванні дерматологічних хворих належить раціонально підібраній зовнішній терапії, що дозволяє направлено впливати на область локалізації патологічного процесу та зводити до мінімуму системні ускладнення, властиві лікарським засобам системної дії. Провідну роль у зовнішній терапії дерматозів надають м'яким лікарським засобам (МЛЗ), що містять глюкокортикостероїди (ГКС).

Високу терапевтичну активність при нашкірному застосуванні у формі кремів і мазей виявляють фторовані ГКС (бетаметазон, дексаметазон та ін.), але їм властиві виражені місцеві побічні ефекти: атрофія шкіри, телеангіоектазії, гіпертрихоз, фолікуліт тощо. Тому були синтезовані нефторовані ГКС, які за ефективністю протизапальної дії при місцевому застосуванні є порівнюваними з фторованими ГКС, але виявляють менше побічних ефектів. Таким нефторованим ГКС є мометазону фууроат (МФ), який відносять до III класу «активних» ГКС. Порівняно з фторованими ГКС особливістю МФ є менша здатність до місцевих побічних ефектів, що обумовлено позагеномним механізмом його протизапальної дії, тобто здатністю зменшувати запалення без взаємодії з факторами транскрипції генів. Тому МЛЗ з МФ застосовують навіть у дітей віком від 2 років.

На ринок України були виведені препарати *Елоком[®] крем 0,1 %* та *Елоком[®] мазь 0,1 %* («Schering-Plough Central East AG»). Обсяг продажів цих МЛЗ з МФ щорічно зростає, що свідчило про їх важливість для дерматології. Тому актуальною проблемою була розробка і впровадження у виробництво і медичну практику вітчизняних препаратів з МФ у формі кремів і мазей. З огляду на динаміку клінічного перебігу дерматозів і різний ступінь виразності запальних явищ для вибору правильної місцевої терапії раціональною була розробка МЛЗ з МФ як на основах гідрофобних емульсій в/м, так і на основі гідрофільної емульсії м/в.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) ДП «ДНЦЛЗ» за темою: «Біофармацевтичні дослідження в області розробки експериментально-теоретичних основ створення нових лікарських препаратів в оптимальних лікарських формах і контроль їхньої якості» (№ державної реєстрації 0198U00864), договором між ДП «ДНЦЛЗ» і ВАТ «Татхімфармпрепарати» № 90-2011 «Сравнительное исследование специфической фармакологической активности и токсикологических свойств препарата Мометазон крем» та договором між ДП «ДНЦЛЗ» і ВАТ «Фармак» № 39-2006 «Розробка нормативно-технічної документації на м'які лікарські засоби – аналоги мазі та крему Елоком» (№ державної реєстрації 0109U006239), а також від-

повідно до плану НДР ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» за темою: «Супрамолекулярна архітектура та властивості функціональних органічних матеріалів» (№ державної реєстрації 0116U001211).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом на основі емульсій масло/вода і вода/масло, призначених для місцевого лікування дерматозів.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо алергодерматозів та алергічних ринітів, для лікування яких застосовують препарати МФ, медикаментозної терапії цих захворювань, препаратів ГКС для місцевого застосування і властивостей МФ, а також тенденцій продажів на ринку України МЛЗ з деякими «активними» ГКС; обґрунтувати вибір напрямів досліджень;

- дослідити фізичні та фізико-хімічні властивості МФ безводного та МФ моногідрату: розподіл часток за розмірами, кристалічну структуру, розчинність у різних розчинниках, стійкість до впливу стресових факторів, – і за результатами досліджень обґрунтувати вибір лікарської речовини;

- дослідити фізичні та фізико-хімічні властивості змішаних розчинників *вода – гексиленгліколь (ГГ)*: густину, молярний об'єм, кінематичну в'язкість і термодинаміку в'язкої течії, здатність до розчинення МФ порівняно з розчинниками *вода – пропіленгліколь (ПГ)*, а також поверхневий натяг і міжфазний натяг, – і обґрунтувати функції та склад розчинників;

- дослідити реологічні властивості емульсійних основ м/в і в/м залежно від складу різних допоміжних речовин та обґрунтувати механізм їх стабілізації;

- дослідити вплив типу емульсій, складу допоміжних речовин, природи ГКС і параметрів виробничого процесу на фармацевтичні фактори (осмотичну активність, розподіл та дисперсний стан ГКС в емульсіях, розмір часток рідкої дисперсної фази емульсій), що можуть впливати на біологічні властивості МЛЗ з ГКС, а також визначити фармацевтичні фактори, що впливають на ефективність протизапальної дії МФ;

- здійснити фармацевтичну розробку трьох МЛЗ з МФ на основі емульсій м/в і в/м, зокрема, обґрунтувати склади препаратів і стандартизувати показники їх якості, дослідити їх фізико-хімічні властивості, узагальнити результати досліджень біологічних властивостей, обґрунтувати вибір первинних пакувальних матеріалів, розробити та стандартизувати виробничі процеси, узагальнити результати вивчення мікробіологічних характеристик, а також розробити відповідні реєстраційні документи;

- простежити тенденції продажів розроблених препаратів на основі емульсій в/м після виведення на ринок лікарських засобів України порівняно з інноваційними препаратами *Елоком[®] крем 0,1 %* і *Елоком[®] мазь 0,1 %*.

Об'єкт дослідження – експериментальне обґрунтування складів, показників якості та виробничих процесів нових готових м'яких лікарських засобів із використанням фізичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, аналітичних, технологічних, мікробіологічних та інших методів дослідження, а також наукове обґрунтування стандартизації лікарських засобів і розроблення науково-технічної документації.

Предмет дослідження – фізичні і фізико-хімічні властивості МФ, розчинників і емульсій м/в і в/м, біофармацевтичні властивості, фармацевтична розробка і стан-

дартизація МЛЗ з МФ для нашкірного застосування.

Методи дослідження. Кристалічну структуру МФ визначали методом рентгєнівської дифракції порошку (РДП), розподіл часток за розмірами – методом лазерної дифракції, розчинність МФ – методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях, концентрацію МФ, а також вміст продуктів розкладання МФ – методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), густину – за допомогою пікнометрів або денситометра з осциляційним перетворювачем, поверхневий натяг – методом найбільшого тиску бульбашки, міжфазний натяг – методом вимірювання маси та об'єму краплі за допомогою сталагмометра, кінематичну в'язкість розчинників – методом капілярної віскозиметрії, реологічні властивості МЛЗ – методом ротаційної віскозиметрії, розмір часток в емульсіях та МЛЗ – методом оптичної мікроскопії, показник концентрації іонів водню (рН) – потенціометрично, абсорбцію води, а також вивільнення ГГ і ПГ – методом діалізу крізь напівпроникну мембрану, а їх вміст в діалізаті – методом газової хроматографії (ГХ), структуру агрегатів емульгаторів та розподіл стероїдів в емульсіях – методом спінових зондів тощо. Спектрофотометричні та хроматографічні методики були валідовані за вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ). Результати експериментів статистично обробляли за вимогами ДФУ. Узагальнювали результати досліджень, одержаних за допомогою фармакологічних і мікробіологічних методів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що розчинність МФ безводного через певний час розчинення у воді та розбавлених розчинах гліцерину і ПГ перевищує розчинність МФ моногідрату, напевно, через відмінності в їх кристалічних структурах.

Розширені наукові дані про структуру змішаних розчинників *вода – ГГ*. Показано, що ГГ розчиняється у воді зі зменшенням об'єму; екстремум на ізотермах надлишкових значень молярного об'єму відповідає утворенню асоціатів $1ГГ \cdot 2H_2O$. За змінами термодинамічних функцій активації в'язкої течії встановлено, що з підвищенням вмісту ГГ спочатку руйнується структура води, далі утворюються різні змішані структури, а потім відбувається перехід до структури ГГ. Показано вплив структури змішаних розчинників *вода – ГГ* на розчинність в них МФ.

Розширені наукові поняття про вплив складу емульгаторів типу м/в і в/м на структуру їх змішаних агрегатів і залежність від неї реологічних параметрів емульсій м/в. Показано, що при використанні суміші макроголу 40 стеарату (М40С), гліцерину моностеарату 40-55 типу II (ГМС) і цетостеарилового спирту (ЦСС), що суттєво відрізняються за величинами гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), в змішаних агрегатах цих емульгаторів відбувається латеральний розподіл фаз з утворенням доменів, які відрізняються за щільністю упаковки молекул і гідрофільністю.

Удосконалені наукові уявлення про механізм стабілізації емульсій в/м, дисперсна фаза яких містить ГГ у концентрації 80 мас.%. Показано, що молекули емульгаторів утворюють зворотні міцели у вазеліні, а не адсорбуються на поверхні розподілу фаз. Фізична стабілізація таких емульсій пов'язана з утворенням в гідрофобному середовищі структурно-механічного бар'єру, руйнування якого призводить до коалесценції часток дисперсної фази і втрати мазями з МФ протизапального ефекту (ПЕ).

Розширені наукові дані про фармацевтичні фактори, що впливають на диспер-

сний стан і розподіл стероїдних спінових зондів та МФ в емульсіях. Динаміка ПЕ емульсії м/в і емульсії в/м, що містять МФ, однакова в умовах кожної моделі запального процесу. При декстрановому запаленні спостерігається тенденція до більшого ПЕ у разі препарату з МФ на основі емульсії м/в; при аеросильному запаленні ПЕ препаратів з МФ на основі емульсії м/в та в/м майже однакові.

Розроблено оригінальний склад лікарського препарату з МФ для лікування дерматозів на основі емульсії м/в (патент 2 548 764 РФ).

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність впровадження у виробництво і медичну практику препарату *Мометазон крем 0,1 %* на основі емульсії м/в. На препарат розроблено реєстраційну документацію.

Розроблено реєстраційні документи на препарати *Мометазон крем 0,1 %* і *Мометазон мазь 0,1 %* (на основі емульсії в/м), які зареєстровано МОЗ України (№ UA/7002/01/01 і № UA/7002/02/01). Препарати впроваджено у виробництво на ПАТ «Фармак» (акти впровадження від 14.04.2008) і потім перереєстровано під назвами *Молескін® крем 0,1 %* і *Молескін® мазь 0,1 %*. На ринку України обсяги продажів цих препаратів (у перерахунку на кг) з 2014 р. і 2015 р. відповідно перевищили обсяги продажів препаратів *Елоком® крем 0,1 %* і *Елоком® мазь 0,1 %*.

У зв'язку з дослідженням допоміжних речовин і обґрунтуванням їх складу розроблено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 «Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини», що затверджена наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 798.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено інформаційно-патентний пошук і аналіз даних наукової літератури за темою дисертації, вивчені фізичні та фізико-хімічні властивості об'єктів дослідження та розподіл стероїдів і МФ в емульсіях; сумісно з С. В. Шишкіною та В. Н. Баумером досліджено МФ методом РДП. Автором виконано біофармацевтичні дослідження *in vitro*, узагальнено результати досліджень ефективності антимікробних консервантів та впливу різних фармацевтичних факторів на протизапальну дію МЛЗ з МФ, що досліджена на експериментальних тваринах. Мікробіологічні дослідження проведені О. В. Дунай і К. Г. Жемеровою, а фармакологічні – В. В. Лібіною, О. В. Тимченко і Т. В. Андріановою. Автором проведено фармацевтичну розробку і стандартизовано показники якості препаратів, розроблено методики аналізів і реєстраційні документи. Проект настанови розроблено разом з О. П. Безуглою, Ю. В. Підпругиновим та Н. О. Тахтауловою.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Безуглою О. П., Ляпуновим М. О., Красноп'яровою А. П., Юхно Г. Д., Ткаченко В. В., Зінченко І. А., Лисокобилкою О. А., Столпером Ю. М., Бовтенко В. О., Ляпуновим О. М., Жемеровою К. Г., Кирилюком І. А., Лібіною В. В., Тимченко О. В., Андріановою Т. В., Шишкіною С. В., Баумером В. М., Ханнановим Т. Ш., Анісимовим О. М., Газизовою Н. Г., Хамідулліним Р. Т., Степановою Н. В., Підпругиновим Ю. В., Тахтауловою Н. О. Співавторами є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження та патентний пошук, здійснена розробка методик аналізів та обробка результатів, написання та редагування робіт. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать зазначені у дисертації результати досліджень і творчий доробок. Постановка мети і завдань,

обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Співавтори наукових праць не захищали дисертацій, що стосуються теми цієї дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації викладено та обговорено на VI Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005), XV Симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Петро-заводск, 2010), VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010), Международной научной конференции «Химическая термодинамика и кинетика», (Донецк, 2011), XI Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексобразования в растворах» (Иваново, 2011), II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015), VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами даної дисертації опубліковано 19 наукових праць: 9 статей (з них 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 – у фаховому науковому закордонному виданні), 1 патент РФ, 1 глава у колективній монографії, 7 матеріалів і тез доповідей та 1 Настанова МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 330 сторінках машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 172 сторінки. Робота містить 34 таблиці і 127 рисунків. До списку використаних джерел внесено 299 найменувань (64 – латиницею, 235 – кирилицею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено зв'язок роботи з темами НДР, сформульовано мету і завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також указано застосовані методи. Зазначено наукову новизну і практичну значимість результатів роботи. Визначено особистий внесок здобувача, указано наукові форуми, де відбулася апробація результатів НДР, структуру та обсяг дисертації.

У розділі 1 «**Лікарські засоби з глюкокортикостероїдами (ГКС) для місцевого лікування алергічних захворювань**» проаналізовані та узагальнені дані літератури щодо алергодерматозів і алергічних ринітів, а також їх терапії за допомогою препаратів для місцевого застосування з МФ і іншими ГКС; наведена інформація про властивості МЛЗ для нашкірного застосування. Показано, що для лікування алергодерматозів перспективні МЛЗ з МФ, оскільки МФ виявляє швидку і сильну протизапальну дію, має низьку біодоступність, чинить мінімальні місцеві і системні побічні ефекти. Визначено переваги МФ перед іншими ГКС за оптимальним співвідношенням «користь/ризик», обумовленим позагеномним механізмом його дії. Зазначено, що в назальних спреях використовують МФ моногідрат, а в МЛЗ для нашкірного застосування – МФ безводний, але наукове обґрунтування цьому відсутнє. Показано тенденцію до збільшення обсягів продажів інноваційних МЛЗ з МФ на ринку України. Оскільки в номенклатурі лікарських засобів України були відсутні вітчизняні препарати з МФ, визначено необхідність створення таких препаратів у формі кремів і мазі.

У розділі 2 «**Об'єкти, матеріали та методи досліджень**» наведено та обґрунтовано загальну методологію досліджень, засновану на гармонізованих нормативних документах (НД) МОЗ України, міжнародних та європейських НД.

Наведено характеристику об'єктів досліджень і посилання на джерела літератури щодо МФ безводного, МФ моногідрату та таких допоміжних речовин, як емульгатори м/в і в/м, розчинники, емольєнти, вазелін білий, регулятори рН, феноксіетанол тощо, а також емульсій м/в і в/м, досліджуваних препаратів, туб алюмінієвих.

Зазначені фізичні, фізико-хімічні, аналітичні і технологічні методи досліджень. Описані методики кількісного визначення МФ, феноксіетанолу, ГГ, ПГ, продуктів розкладання МФ, а також результати валідації цих методик. Наведені біофармацевтичні, фармакологічні та мікробіологічні методи досліджень. Зокрема, описані методики визначення абсорбції води розчинниками або МЛЗ і вивільнення з них ГГ і ПГ в досліді *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Описано методи дослідження протизапальної дії препаратів МФ на моделях гострого асептичного декстранового та аеросильного запалення стопи щурів. Зазначено, що статистичну обробку результатів проводили за ДФУ або загальноприйнятими в фармакології методами.

У розділі 3 «Дослідження фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин та емульсій» наведені результати фізичних і фізико-хімічних досліджень МФ безводного і МФ моногідрату, розчинників, емульгаторів і емульсій.

МФ стабільний у кислому середовищі, практично не розкладається при підвищеній температурі 60 °С і під впливом перекису водню. Критичними для стабільності МФ у розчинах є лужне середовище і УФ опромінення (рис. 1).

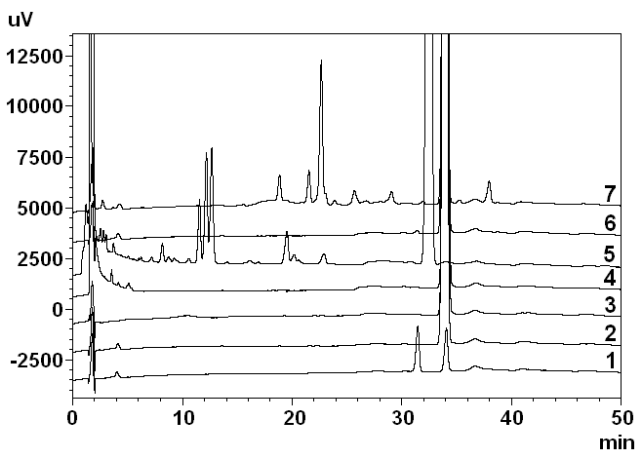


Рис. 1 Хроматограми (метод ВЕРХ, діодноматричний детектор) розчинів МФ (пік з $R_t \approx 34$ хв відповідає МФ):

- 1 – розчину МФ з домішкою D ($R_t \approx 31,5$ хв);
- 2 – розчину порівняння МФ;
- 3 – після обробки 0,1 М розчином HCl;
- 4 – після обробки 30 % розчином H_2O_2 ;
- 5 – після обробки 0,1 М розчином NaOH;
- 6 – після впливу температури 60 °С;
- 7 – після опромінення УФ світлом

Методом лазерної дифракції визначено, що мікронізовані субстанції МФ безводного і МФ моногідрату фірми «Symbiotec» характеризуються меншими розмірами часток і більш вузьким розподілом часток за розмірами ніж субстанції МФ безводного фірми «Aurisco» (рис. 2) і МФ моногідрату фірми «Industriale Chimica S.r.l.». Субстанції МФ фірми «Symbiotec» були обрані для суспензійних препаратів.

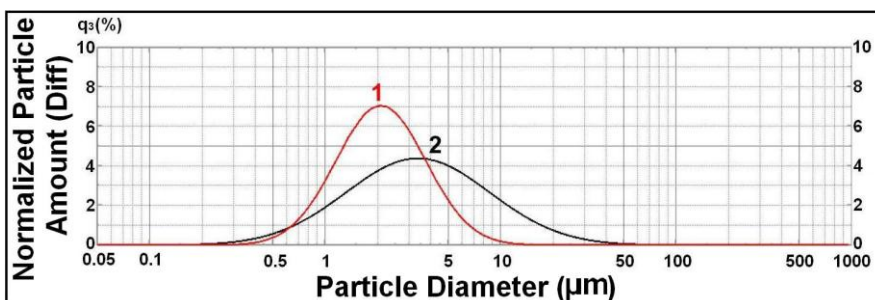


Рис. 2 Графіки розподілу часток за розмірами в мікронізованих субстанціях МФ безводного виробництва фірми «Symbiotec» (1) та фірми «Aurisco» (2)

Ідентифіковано зразки МФ безводного і МФ моногідрату методом РДП за кристалічними структурами, що належать відповідно до ромбічної та триклинної сингонії. Визначено, що в кристалах молекули МФ безводного пов'язані між собою і утворюють зигзагоподібні ланцюжки; кожна молекула МФ утворює два водневих зв'язки, і сумарна енергія водневих зв'язків становить 10,20 ккал/моль. В кристалах молекули МФ моногідрату пов'язані між собою виключно через мостикові молекули води і утворюють шари; кожна молекула МФ пов'язана трьома водневими зв'язками, а сумарна енергія водневих зв'язків становить 16,03 ккал/моль.

Розчинність МФ безводного у воді та змішаних розчинниках вода – гліцерин і вода – ПГ при температурі 25 °С через певний час розчинення виявилася приблизно в 2,3 рази вищою ніж МФ моногідрату (табл. 1), що, напевно, обумовлено різницею в сумарних енергіях водневих зв'язків. У разі суспензійних препаратів в МЛЗ для наскірнього застосування раціонально використовувати МФ безводний, що краще проникатиме у шкіру, а в назальних спреях – МФ моногідрат, біодоступність якого має бути нижчою за біодоступність МФ безводного.

Таблиця 1

Розчинність МФ безводного (1) і МФ моногідрату (2) у деяких розчинниках

МФ	Склад розчинника, мас.%	Температура	Концентрація (С), мкг/мл	C ₁ : C ₂
1	Вода	25 °С	0,439	2,35
2			0,187	
1	2,2 % гліцерину у воді	25 °С	0,407	2,15
2			0,188	
1	5,0 % ПГ у воді	25 °С	0,443	2,33
2			0,190	

Досліджено розчинність МФ безводного (далі – МФ) в змішаних розчинниках вода – ГГ і вода – ПГ (рис. 3А і 3Б).

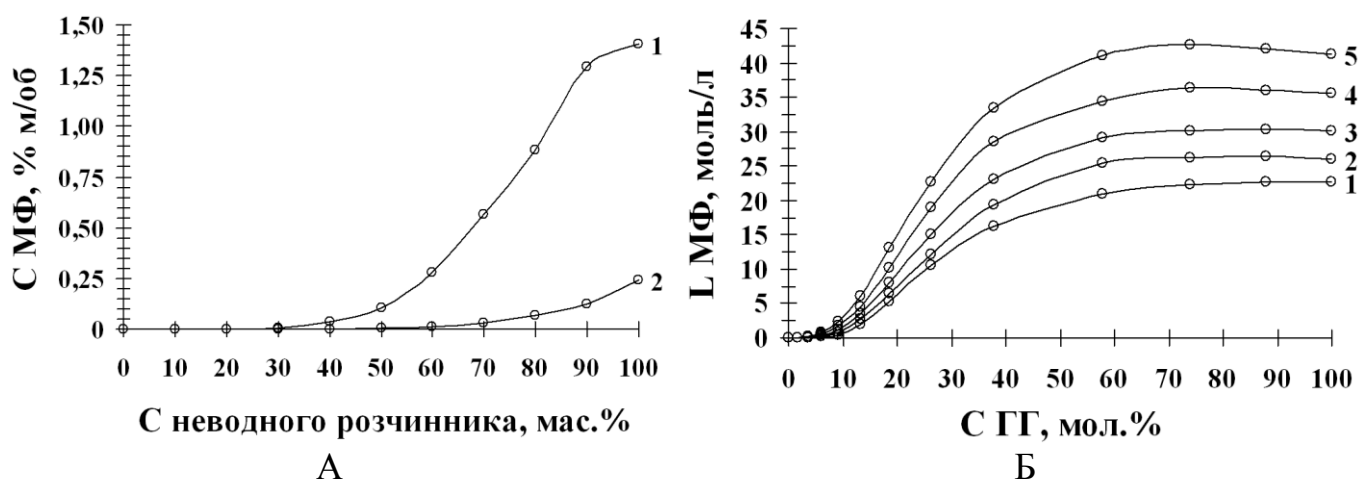


Рис. 3А Залежність концентрації (С) МФ в розчинах залежно від концентрації гліколю в змішаних розчинниках вода – ГГ (1) та вода – ПГ (2) при температурі 25 °С

Рис. 3Б Залежність розчинності (L) МФ від концентрації (С) ГГ в змішаних розчинниках вода – ГГ при температурах: 298,15 К (1), 308,15 К (2), 318,15 К (3), 328,15 К (4), 338,15 К (5). Вміст ГГ 57,8 мол.% відповідає 90,0 мас.%

МФ практично не розчинний у воді (табл. 1, рис. 3А і 3Б), а в гліколях розчинність МФ є більшою на декілька порядків (рис. 3А і 3Б). ГГ краще ніж ПГ розчиняє МФ (рис. 3А), тому ГГ доцільно використовувати як розчинник МФ, а ПГ – як середовище для суспендування МФ в ході виробничого процесу.

Розчинність МФ в змішаних розчинниках *вода – ГГ* не є лінійною функцією складу (рис. 3Б) і визначається їх структурою. Якщо в змішаному розчиннику переважає структура неводного розчинника, розчинність МФ різко зростає з підвищенням концентрації гліколю і температури. Ці фактори мало впливають на розчинність МФ, якщо в змішаному розчиннику переважає структура води (рис. 3А і 3Б).

Встановлено, що густина змішаних розчинників *вода – ГГ* зменшується з підвищенням вмісту ГГ і температури (рис. 4А). ГГ розчиняється у воді зі зменшенням об'єму; значення надлишкового молярного об'єму є негативними, а його екстремум відповідає утворенню асоціатів $1ГГ \cdot 2H_2O$ (рис. 4Б).

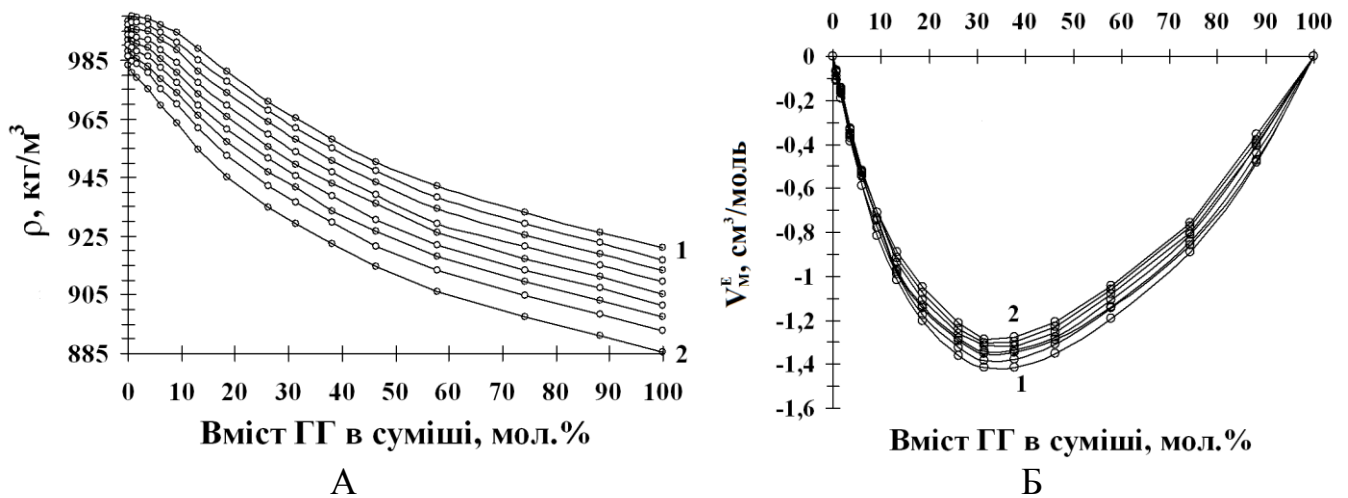


Рис. 4А Залежність густини (ρ) змішаних розчинників *вода – ГГ* від вмісту ГГ при температурах від 20 °С (1) до 65 °С (2)

Рис. 4Б Залежність надлишкового молярного об'єму (V_M^E) змішаних розчинників *вода – ГГ* від вмісту ГГ при температурах від 20 °С (1) до 65 °С (2)

Кінематична в'язкість (ν) змішаних розчинників *вода – ГГ* зростає з підвищенням вмісту ГГ і зменшується з ростом температури від 20 °С до 70 °С. Величини надлишкової кінематичної в'язкості (ν^E) є позитивними, а ізотерми ν^E проходять через максимум. Відхилення кінематичної в'язкості для систем *вода – ГГ* від адитивних значень і характер ізотерм ν^E вказує на те, що в системах *вода – ГГ* є значна зміна характеру міжмолекулярних взаємодій залежно від їх складу і температури. З ростом температури значення ν^E на ізотермах зменшуються, що свідчить про ослаблення взаємодії між молекулами компонентів (рис. 5А).

Надлишкові квазітермодинамічні функції активації в'язкої течії є позитивними, характеризуються наявністю максимумів на ізотермах в області 0,2-0,3 мольних часток ГГ (рис. 5Б). Максимуми на ізотермах ΔH_η^\ddagger і ΔS_η^\ddagger свідчать про ефект руйнування структури води при додаванні ГГ до ≈ 20 мол. % (60 мас. %) і про стабілізацію структури ГГ зі збільшенням його вмісту від ≈ 26 мол. % (70 мас. %) до 100 %.

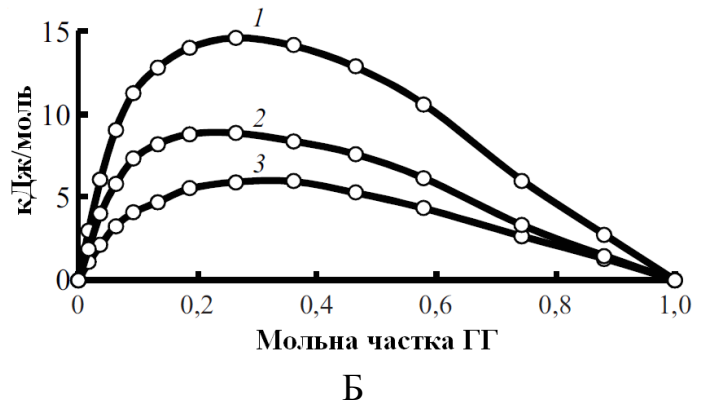
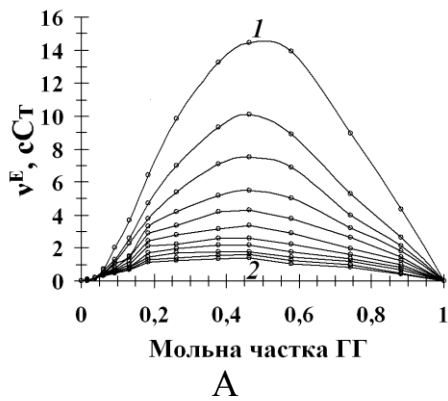


Рис. 5А Залежність надлишкової кінематичної в'язкості (v^E) змішаних розчинників *вода – ГГ* від вмісту ГГ в інтервалі температур від 20 °С (1) до 70 °С (2)

Рис. 5Б Залежність надлишкових термодинамічних функцій активації в'язкої течії (1 – $\Delta H_{\eta}^{\ddagger}$, 2 – $\Delta S_{\eta}^{\ddagger}$, 3 – $\Delta G_{\eta}^{\ddagger}$) систем *вода – ГГ* (при температурі 25 °С) від вмісту ГГ

За результатами дослідження термодинаміки в'язкої течії змішаних розчинників *вода – ГГ* в них визначено наявність таких структур: 1) води (вміст ГГ до ~20 мас.%), 2) змішаного розчинника з домінуванням структури води (вміст ГГ від ~20 мас.% до ~60 мас.%), 3) змішаного розчинника з домінуванням структури ГГ (вміст ГГ від ~60 мас.% до ~90 мас.%), 4) неводного розчинника ГГ (вміст ГГ >90 мас.%).

Показано, що ГГ виявляє поверхнево-активні властивості і з підвищенням вмісту в водному розчині знижує поверхневий і міжфазний натяг (рис. 6). При концентраціях ГГ понад 40 мас.% поверхневий і міжфазний натяг в присутності поверхнево-активної речовини (ПАР) визначається вмістом ГГ, що свідчить про десорбцію ПАР з поверхні розділу фаз (рис. 6А). Це може негативно впливати на стабільність емульсій, через що потрібен інший механізм їх стабілізації.

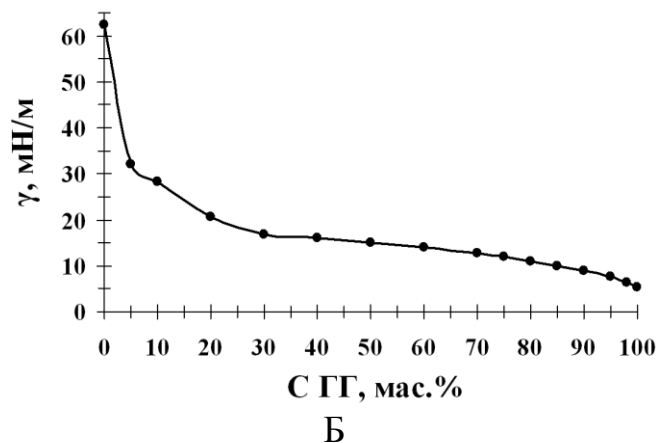
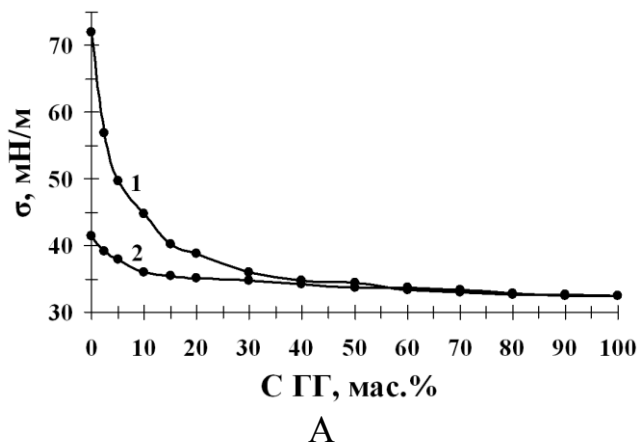


Рис. 6А Залежність поверхневого натягу (σ) (при температурі 25 °С) змішаних розчинників *вода – ГГ* від концентрації (С) ГГ: 1 – *вода – ГГ*; 2 – *вода – ГГ* в присутності ПАР (1 мас.% полісорбату 20)

Рис. 6Б Залежність міжфазного натягу (γ) (при температурі 25 °С) на межі розподілу вазелінового масла і змішаних розчинників *вода – ГГ* від концентрації (С) ГГ

Встановлено, що при використанні ізопропілміристату (ІПМ) в емульсіях м/в комплексні емульгатори типу м/в і в/м не сприяють зниженню міжфазного натягу

між водною та масляною фазами до граничного значення, при якому відбувається самоемулгування. Тому механізм стабілізації емульсій м/в, де дисперсною фазою є ПМ та інші ліпофільні емольтенти, має бути пов'язаний з утворенням на межі розподілу фаз і в об'ємі емульсій структурно-механічного бар'єру.

При дослідженні емульсій м/в, де масляна фаза є сумішшю ПМ, октилдодеканолу (ОДД) і гексилдецилстеарату (ГДС), а емульгатором м/в – М40С, обрано масове співвідношення між емульгаторами в/м ГМС і ЦСС (10:1), при якому уявна в'язкість (η) емульсій максимальна (рис. 7А), а розмір часток масляної фази мінімальний. Показано, що уявна в'язкість емульсій м/в проходить через максимум залежно від масового співвідношення між макроголу стеаратом (МС) і сумішшю ГМС і ЦСС (10:1); при збільшенні ГЛБ МС максимум уявної в'язкості зсувається у бік більшого вмісту емульгаторів в/м, а уявна в'язкість на максимумі підвищується (рис. 7Б). Як емульгатор м/в раціонально використовувати М40С.

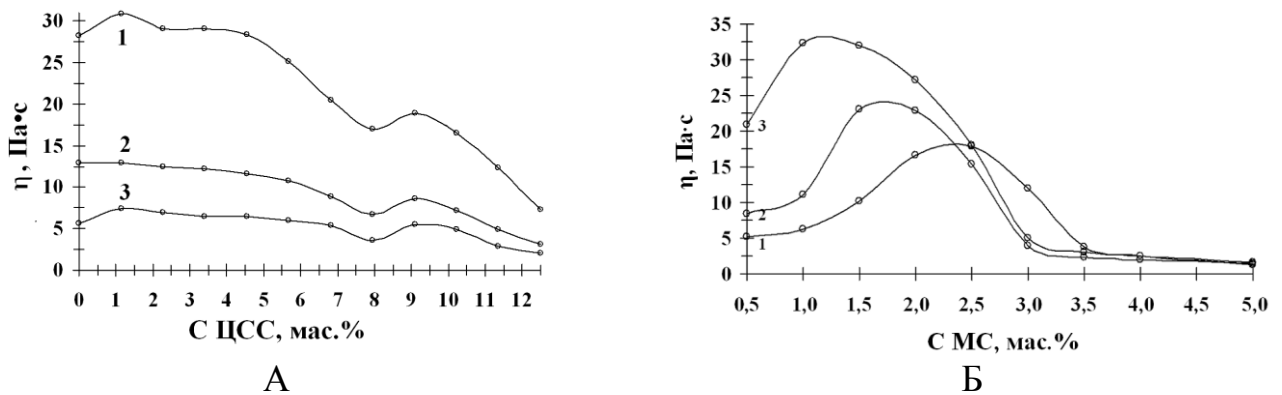


Рис. 7А Залежність уявної в'язкості (η) (при температурі 25 °С і D_r : 1 – 14,6 с⁻¹; 2 – 41,6 с⁻¹; 3 – 82,3 с⁻¹) емульсій м/в, стабілізованих 1,5 % М40С і 12,5 % суміші ЦСС і ГМС, від концентрації (С) ЦСС

Рис. 7Б Залежність уявної в'язкості (η) (при температурі 25 °С і $D_r = 14,55$ с⁻¹) емульсій м/в, стабілізованих МС і сумішшю ГМС і ЦСС (у масовому співвідношенні 10 : 1), від концентрації (С) МС: 1 – М20С; 2 – М30С; 3 – М40С

Методом спінових зондів встановлено, що варіювання співвідношення між М40С і сумішшю ГМС і ЦСС викликає зміну структури їх агрегатів у полярній частині та на рівні 1-5 атомів карбону алкільних ланцюгів. При використанні емульгатора в/м (ГМС) з високим значенням ГЛБ або суміші ГМС і ЦСС в агрегатах емульгаторів м/в і в/м відбувається латеральний розподіл фаз, про який свідчать спектри-суперпозиції ЕПР (рис. 8), з утворенням різних за щільністю упаковки і гідрофільністю доменів, що є передумовою утворення коагуляційних структур – фактора стабілізації емульсій м/в.

Методом спінових зондів встановлено, що в ліпофільному середовищі емульсій в/м, де дисперсною фазою є 80 мас. % водний розчин ГГ, емульгатор в/м утворює зворотні міцели і не адсорбується на міжфазній поверхні. Про це свідчать однакові ізотропні константи (A_N) спектрів ЕПР кожного з зондів у вазеліні та емульсії в/м, але різні часи кореляції обертальної дифузії ($\tau_{\pm 1}$) і різні параметри анізотропії (ϵ) (табл. 2). Стабілізація емульсій при цьому має бути пов'язана з реологічними параметрами дисперсійного середовища, що визначаються маркою вазеліну білого, вмістом воску білого та складом емульгаторів.

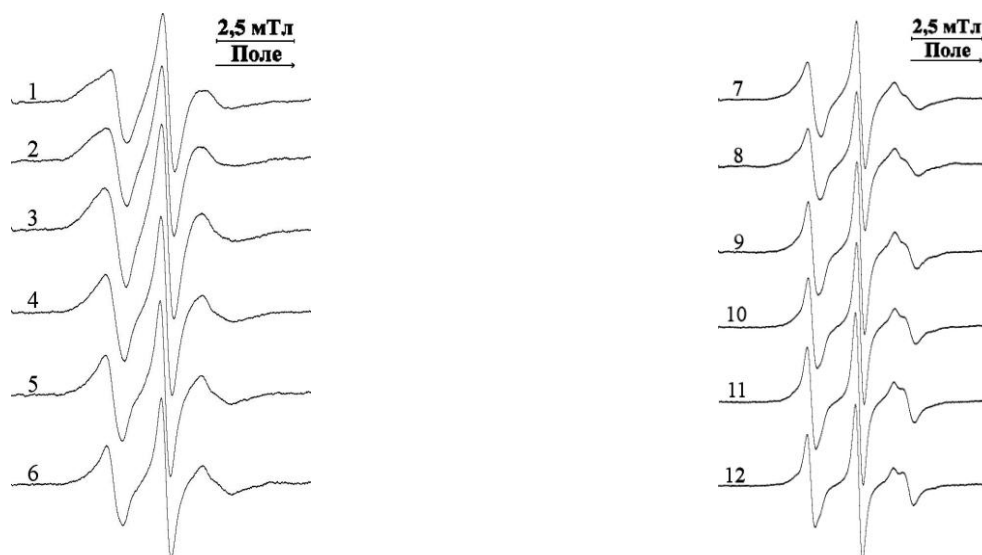


Рис. 8 Спектри ЕПР спінового зонда, що моделює емульгатор м/в, в емульсіях м/в, стабілізованих 1,5 % М40С і 12,5 % емульгаторів в/м (ГМС і ЦСС), при різних масових співвідношеннях між ГМС і ЦСС від 12,5 : 0 (1) до 0 : 12,5 (12)

Таблиця 2

Параметри спектрів ЕПР спінових зондів (з різною локалізацією радикалу), що моделюють емульгатори в/м, у вазеліні білому і в емульсії в/м

Об'єкт дослідження	Спіновий зонд	A_N , мТл	$\tau_{\pm 1} \cdot 10^{10}$, с	ϵ	Форма спектра
Вазелін білий	АПК	1,59	4,3	-0,28	Триплет
Емульсія 2 роду	АПК	1,59	16,0	-0,05	Триплет
Вазелін білий	5-ДСК	1,39	9,7	0,01	Триплет
Емульсія 2 роду	5-ДСК	1,39	25,3	0,17	Триплет
Вазелін білий	16-ДСК	1,48	4,0	0,01	Триплет
Емульсія 2 роду	16-ДСК	1,48	8,9	0,06	Триплет

У розділі 4 «Біофармацевтичні дослідження емульсійних основ та МЛЗ, що містять МФ» наведено та узагальнено результати дослідів *in vitro*, дослідження розподілу стероїдних спінових зондів і МФ в емульсіях та дослідів *in vivo*.

В досліді *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану встановлено, що при наявності в різних камерах ГГ і води через мембрану виникає дифузія води в камеру з цим гідрофільним розчинником і дифузія ГГ в камеру з водою (рис. 9). Абсорбція води ГГ і вивільнення ГГ з розчинів підвищується з ростом його концентрації в розчинах. На відміну від ПГ, що абсорбує воду головним чином протягом 2-3 год, ГГ пролонговано абсорбує воду (рис. 9А), а за швидкістю вивільнення ГГ поступається ПГ (рис. 9Б), що обумовлено різницею в їх молекулярних масах і величинах ГЛБ.

Емульсія м/в уповільнює вивільнення ПГ порівняно з розчином ПГ, а емульсія в/м сприяє майже усуненню таких осмотичних властивостей ГГ, як абсорбція води і вивільнення ГГ в камеру з водою (табл. 3), оскільки ГГ знаходиться у внутрішній дисперсійній фазі. З урахуванням різниці в масі ГГ в камерах з розчином і емульсією в/м вивільнення ГГ в камеру з водою уповільнюється в 21 раз. Призначення ГГ в препараті при цьому фактично обмежується функцією розчинника МФ.

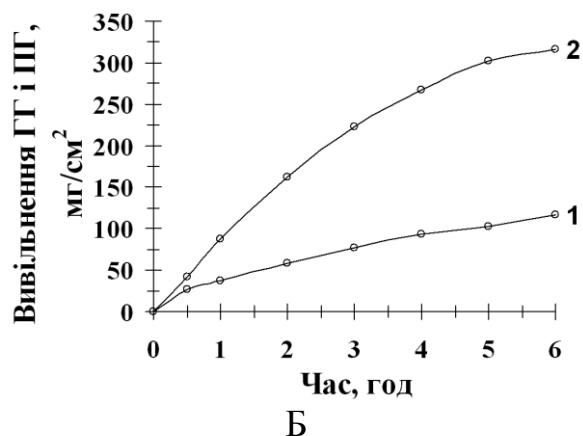
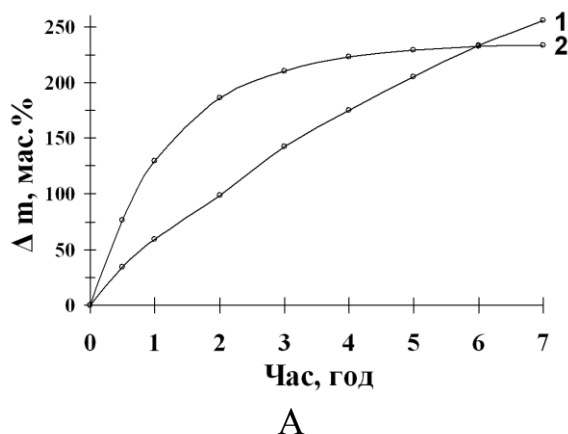


Рис. 9А Кінетика зміни маси камер (Δm), що містять: 3 г ГГ (1) і 3 г ПГ (2), в досліді *in vitro* при температурі 25 °С

Рис. 9Б Кінетика вивільнення ГГ (1) і ПГ (2) в камеру з водою в досліді *in vitro* при температурі 32 °С

Таблиця 3

Вивільнення ПГ і ГГ в досліді *in vitro* при температурі 32 °С за 6 год

Емульсія або розчинник в камері в кількості 3,0 г	Маса ПГ або ГГ в камері, мг	Вивільнення ПГ або ГГ мг/см ²
Емульсія м/в	90 мг ПГ	4,49
5 % розчин ПГ у воді	150 мг ПГ	9,03
Емульсія в/м	360 мг ГГ	0,73
80 % розчин ГГ у воді	2400 мг ГГ	101,96

За формою і параметрами спектрів ЕПР досліджено розподіл двох спінових зондів на основі стероїдів в емульсіях м/в і в/м (табл. 4 і 5).

Таблиця 4

Деякі параметри і форма спектрів ЕПР спінового зонда 5 на основі стероїду в різних середовищах при температурі 25 °С

Зонд	Середовище	A_N , мГл	$\tau_{+1} \cdot 10^{10}$, с	$\tau_{-1} \cdot 10^{10}$, с	Форма спектра
5	4,6 % водний розчин ПГ				Синглет
5	3 % водний розчин М40С	1,43	16,78	10,10	Триплет
5	Дисперсія емульгаторів м/в і в/м				Суперпозиція
5	Масляна фаза: ППМ + ОДД + ГДС	1,38	15,90	4,83	Триплет
5	Емульсія м/в	1,36	14,91	6,15	Триплет
5	Вазелінове масло	1,03	47,27	26,02	Триплет
5	Розчинник вода – ГГ (2 : 8)	1,45	11,59	7,19	Триплет
5	Емульсія в/м	1,07	46,76	28,44	Триплет

Зонд 5 на основі стероїду не розчиняється в дисперсійному середовищі емульсії м/в, про що свідчить форма спектра ЕПР (синглет), а також не сольобілізується емульгаторами. Зонд 5 локалізується переважно в масляній фазі, оскільки параметри його спектрів ЕПР в масляній фазі і в емульсії м/в є дуже близькими (табл. 4).

В емульсії в/м зонд 5 локалізується не в гідрофільній дисперсній фазі, а переважно в гідрофобному середовищі, оскільки параметри його спектрів ЕПР в вазеліновому маслі і в емульсії в/м є дуже близькими (табл. 4).

Таблиця 5

Деякі параметри і форма спектрів ЕПР спінового зонда 6 на основі стероїду в різних середовищах при температурі 25 °С

Зонд	Середовище	A_N , мТл	$\tau_{\pm 1} \cdot 10^{10}$, с	Форма спектра
6	4,6 % водний розчин ПГ			Суперпозиція
6	Масляна фаза: ППМ + ОДД + ГДС	1,61	23,1	Триплет
6	Емульсія м/в	1,61	26,3	Триплет
6	Розчинник вода – ГГ (2 : 8)	1,75	23,5	Триплет
6	Емульсія в/м	1,73	23,9	Триплет

Зонд 6 на основі стероїду частково розчиняється в дисперсійному середовищі емульсії м/в, про що свідчить форма спектра ЕПР (суперпозиція синглету і триплету), тобто є більш гідрофільним порівняно з зондом 5. Зонд 6 локалізується переважно також в масляній фазі емульсії м/в, оскільки параметри його спектрів ЕПР в масляній фазі і в емульсії м/в є дуже близькими (табл. 5). Але в емульсії в/м зонд 6 локалізується переважно в гідрофільній дисперсній фазі, оскільки параметри його спектрів ЕПР в розчиннику вода – ГГ і в емульсії в/м є майже однаковими (табл. 5).

Таким чином, стероїди залежно від гідрофільно-ліпофільних властивостей по-різному розподіляються в емульсіях і можуть мати різний дисперсний стан (розчин або суспензія). За результатами досліджень розчинності МФ методом ВЕРХ показано, що в емульсіях м/в МФ знаходиться переважно у вигляді дисперсної фази суспензії, а в емульсіях в/м розчиняється в дисперсній фазі, що містить 80 мас.% ГГ.

Досліджено вплив різної локалізації і різного дисперсного стану МФ в емульсіях на їх ПЕ на моделях аеросильного і декстранового запалення стопи щурів (рис. 10).

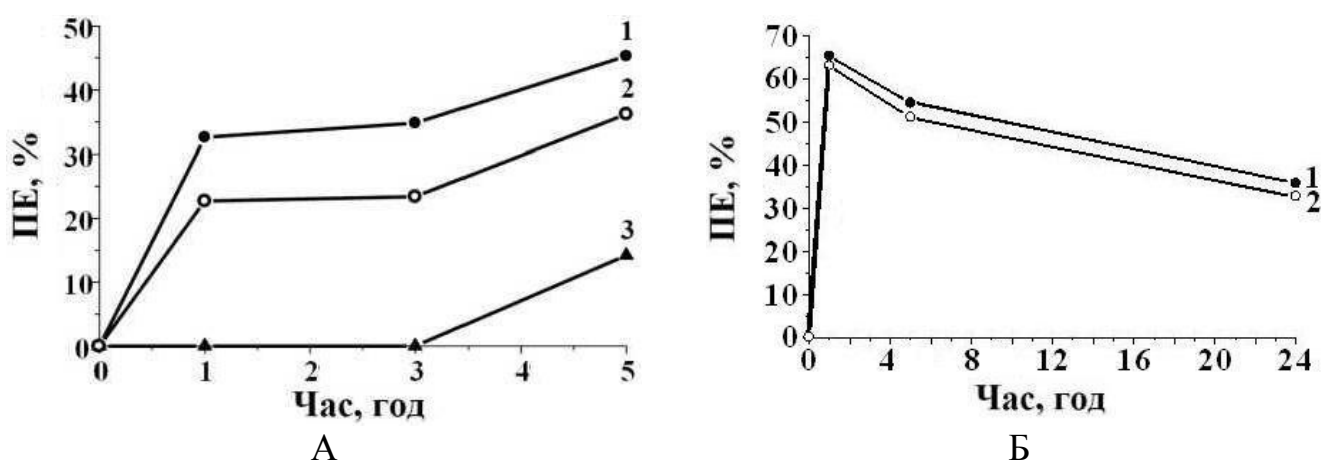


Рис. 10А Динаміка ПЕ препарату *Мометазон крем 0,1 %* (емульсія м/в) (1) і препарату *Мометазон мазь 0,1 %* (емульсія в/м) (2, 3) при декстрановому запаленні

Примітка. Графік 3 характеризує ПЕ мазі, де відбулася значна коалесценція часток дисперсної фази (див. рис. 12В) через порушення параметрів виробничого процесу.

Рис. 10Б Динаміка ПЕ препаратів *Мометазон крем 0,1 %* (емульсія м/в) (1) і *Елоком® крем 0,1 %* (емульсія в/м) (2) при аеросильному запаленні

Встановлено, що динаміка ПЕ МФ на емульсійних основах м/в і в/м відрізняється залежно від типу запального набряку, але є подібною в умовах однакового набряку (рис. 10А і 10Б). Це свідчить про значущість для динаміки ПЕ такого фармацевтичного фактора, як тип і концентрація ГКС.

При гострому декстрановому запаленні спостерігається виражена тенденція до більш високого ПЕ МФ на основі емульсії м/в. В умовах більш тривалого аеросильного запалення ПЕ МФ на основах емульсій м/в і в/м виявляється однаковим (рис. 10А і 10Б). Тому раціонально крем на основі емульсії м/в застосовувати в гострій фазі запального процесу, а крем і мазь на основі емульсії в/м – при хронічних дерматозах.

Мазь, що містить МФ в концентрації 0,1 % на основі емульсії в/м, у разі значної коалесценції часток дисперсної фази втрачає протизапальну активність (рис. 10А).

У розділі 5 «Фармацевтична розробка, стандартизація і дослідження МЛЗ з МФ» обґрунтовано склади препаратів, стандартизовано показники їх якості, наведено результати досліджень фізичних і фізико-хімічних властивостей, а також узагальнено результати досліджень біологічних властивостей; обґрунтовано вибір первинного пакувального матеріалу (алюмінієвих туб); наведено результати розробки виробничих процесів і узагальнено мікробіологічні характеристики.

За результатами досліджень розроблено склад препарату *Мометазон крем 0,1 %* (на основі емульсії м/в) (г/100 г): МФ (у перерахунку на 100 % суху речовину) 0,10; феноксіетанол (у перерахунку на 100 % речовину) 0,90; ПГ 3,00; М40С 1,50; ЦСС 1,14; ГМС 11,36; ІПМ 7,00; ОДД 7,00; ГДС 7,00; диметикон 100 1,00; динатрію едетат 0,10; лимонна кислота моногідрат 0,15 (від 0,10 до 0,20); натрію цитрат 0,35 (від 0,40 до 0,30); вода очищена до 100,00. Склад препарату захищено патентом 2 548 764 РФ.

Феноксіетанол в концентрації 0,81 % (нижня межа вмісту за специфікацією протягом терміну зберігання) виявляє ефективність антимікробного консерванту за вимогами критерію А ДФУ (табл. 6), що забезпечує мікробіологічну чистоту крему.

Таблиця 6

Ефективність антимікробного консерванту в препараті *Мометазон крем 0,1 %*, що містить феноксіетанол в концентрації 0,81 %

Експозиція	Число мікроорганізмів, КУО/г (lg зниження)			
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Навантаження	$7,7 \times 10^5$	$1,935 \times 10^6$	$2,7 \times 10^5$	$3,9 \times 10^5$
Вихідний висів	$1,27 \times 10^5$ (0,78)	$3,70 \times 10^3$ (2,72)	7×10^1 (3,59)	$7,50 \times 10^2$ (2,74)
2 доби	5 (5,19)	НВ	3×10^1 (3,95)	$9,25 \times 10^2$ (2,62)
7 діб	НВ	НВ	НВ	$1,85 \times 10^2$ (3,32)
14 діб	НВ	НВ	НВ	$4,5 \times 10^1$ (3,94)
28 діб	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка. НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені (<5 КУО/г).

ПГ є рідким середовищем для суспендування МФ. Буферні речовини забезпечують рН препарату від 4,5 до 5,5, при якому МФ є стабільним. ІПМ, ОДД і ГДС – емольтенти з різними коефіцієнтами розтікання, що утворюють масляну фазу. Диметикон 100 поліпшує абсорбцію крему шкірою при втиранні.

На реограмах крему при температурі 25 °С є нижня межа течії (Рн), що свідчить про пластичні властивості, і зона псевдопластичної течії, де зміна напруги зсуву (τ_r) не пропорційна зміні градієнту швидкості зсуву (D_r); петля гістерезису свідчить про тиксотропні властивості (рис. 11А). Уявна в'язкість збільшується при зниженні температури та зменшується з підвищенням градієнту швидкості зсуву. При температурах понад 45 °С крем набуває тип течії, близький до ньютонівського (рис. 11Б). При цьому руйнується коагуляційна структура, а емульсія розшаровується.

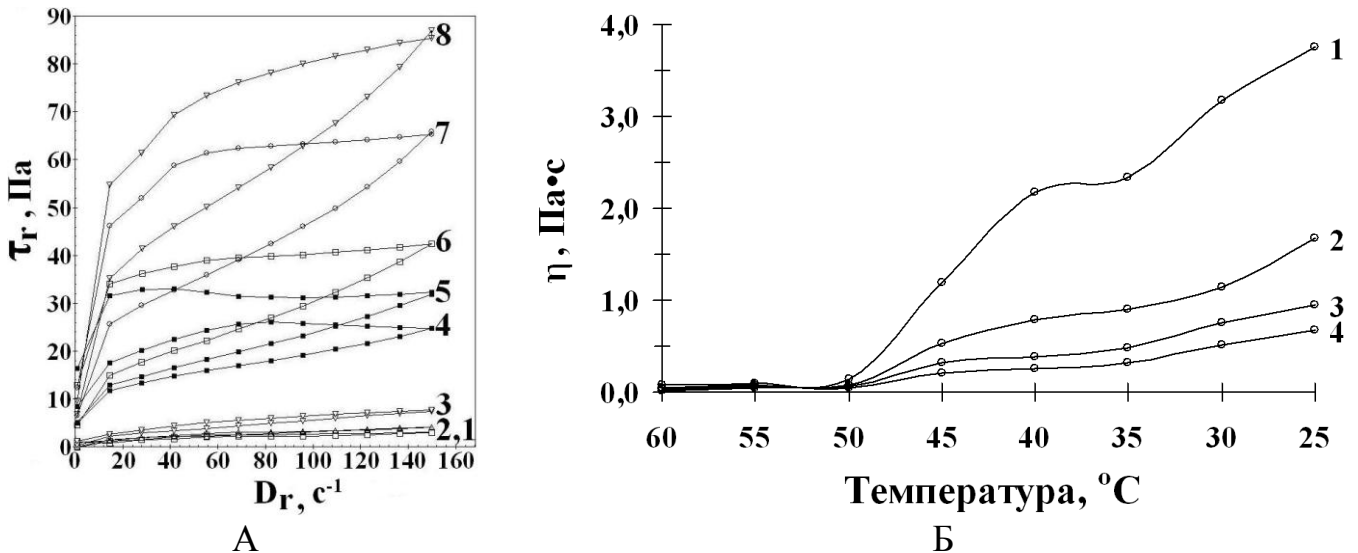


Рис. 11А Реограми крему в процесі його охолодження при різних температурах: 1 – 60 °С; 2 – 55 °С; 3 – 50 °С; 4 – 45 °С; 5 – 40 °С; 6 – 35 °С; 7 – 30 °С; 8 – 25 °С

Рис. 11Б Залежність уявної в'язкості (η) (при D_r : 1 – 14,6 c^{-1} ; 2 – 41,6 c^{-1} ; 3 – 82,3 c^{-1} ; 4 – 122,9 c^{-1}) крему від температури при його охолодженні

При аналізі методом ВЕРХ 9 проб крему, взятих з реактору-гомогенізатору, встановлено, що розроблений виробничий процес не сприяє утворенню продуктів розкладання МФ і забезпечує однорідний розподіл в препараті МФ і феноксіетанолу. Відносні довірчі інтервали (Δ_Z) 1,4071 % і 0,8695 %, що характеризують збіжність результатів кількісного визначення в 9 пробах крему відповідно МФ і феноксіетанолу, менші за максимально допустиму невизначеність методик аналізу $\Delta_Z \leq 1,6$ % (при $B = 5,0$ %).

На основі емульсій в/м розроблено два препарати: Мометазон (Молескін[®]) мазь 0,1 % і Мометазон (Молескін[®]) крем 0,1 %, що є аналогами інноваційних препаратів Елоком[®] мазь 0,1 % і Елоком[®] крем 0,1 %. Вміст МФ в цих МЛЗ становить 0,1 %; дисперсною фазою є змішаний розчинник вода – ГГ (2 : 8), підкислений фосфорною кислотою розведеною, а дисперсійним середовищем – сплав вазеліну білого з воском білим. До складу МЛЗ входять емульгатори: пропіленгліколю монопальмітостеарат (мазь), ГМС, ЦСС і макроголу 20 цетостеариловий етер (крем). До складу крему входять також титану діоксид і алюмінієва сіль октенілсукцинату крохмалю.

Фосфорна кислота розведена додається до рН водного розчину ГГ $\leq 4,0$. Методом ВЕРХ встановлено, що вона запобігає утворенню продуктів розкладання МФ.

Для обох МЛЗ обґрунтовано склад інших допоміжних речовин і виробничі процеси. Мікроструктура кожного з розроблених препаратів аналогічна мікроструктурі відповідного інноваційного препарату (рис. 12А, 12Б, 12Г, 12Д). Критичними для стабі-

льності емульсій в/м є підвищення температури, при якому руйнується коагуляційна структура, а також інтенсивне перемішування в процесі охолодження після золь → гель переходу. Воно призводить до сепарації дисперсної фази, яка при подальшому перемішуванні утворює великі за розмірами частки неправильної форми (рис. 12В).

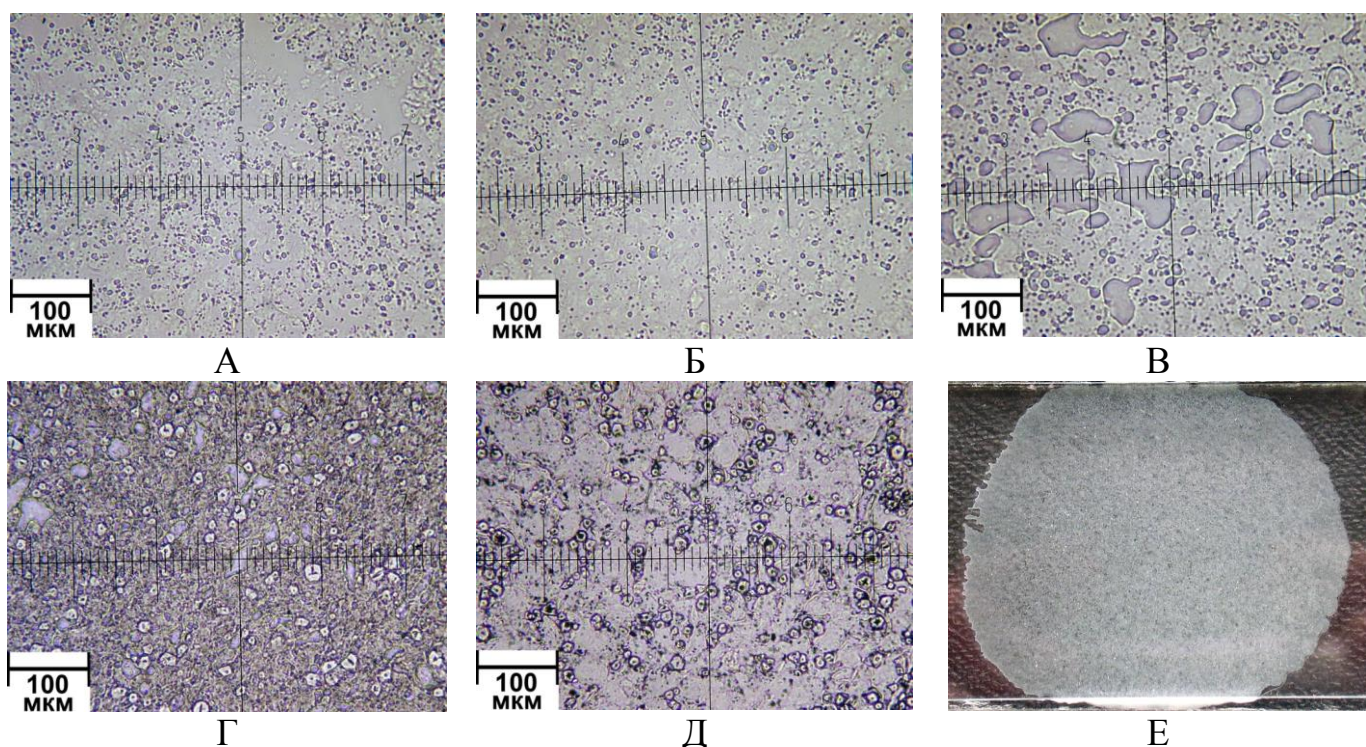


Рис. 12 Мікрофотографії препаратів: Елоком[®] мазь 0,1 % (А), Молескін[®] мазь 0,1 % (Б), Молескін[®] мазь 0,1 % після перемішування консистентної мазі (В), Елоком[®] крем 0,1 % (Г), Молескін[®] крем 0,1 % (Д), – і фотографія плями препарату Молескін[®] крем 0,1 % при виконанні візуального тесту на однорідність

Розроблені виробничі процеси не сприяють утворенню продуктів розкладання МФ і забезпечують однорідний розподіл МФ в МЛЗ. Відносні довірчі інтервали (Δ_z) 1,1418 % і 1,4868 %, що характеризують збіжність результатів кількісного визначення МФ методом ВЕРХ в 9 пробах відповідно мазі та крему, є меншими за максимально допустиму невизначеність методик аналізу $\Delta_z \leq 1,6$ % (при $B = 5,0$ %).

Однорідність крему за зовнішнім виглядом забезпечила також гомогенізація сухих речовин в розплавленій суміші вазеліну білого, воску білого та емульгаторів до емульгування рідкої дисперсної фази (рис. 12Е).

Для розроблених препаратів в формі кремів і мазі обрано первинний пакувальний матеріал – туби алюмінієві з внутрішнім захисним покриттям, мембраною і латексним кільцем в хвостовій частині, що забезпечують герметичність упаковки. Лакове покриття при контакті з МЛЗ залишається без ушкоджень і захищає алюміній від корозії. Препарати в тубах стабільні 2 роки при температурі зберігання (25 ± 2) °С.

На препарати Мометазон крем 0,1 % і Мометазон мазь 0,1 % розроблено реєстраційні документи; препарати зареєстровано МОЗ України (№ UA/7002/01/01 і № UA/7002/02/01), впроваджено в серійне виробництво і медичну практику, а потім перереєстровано під назвами Молескін[®] крем 0,1 % і Молескін[®] мазь 0,1 %.

На ринку України з 2008 р. по 2017 р. обсяги продажів розроблених препаратів збільшувалися та з 2014 р. і 2015 р. відповідно перевищили обсягт продажів (у перерахунку на кг) препаратів *Елоком[®] крем 0,1 %* і *Елоком[®] мазь 0,1 %* (рис. 12).

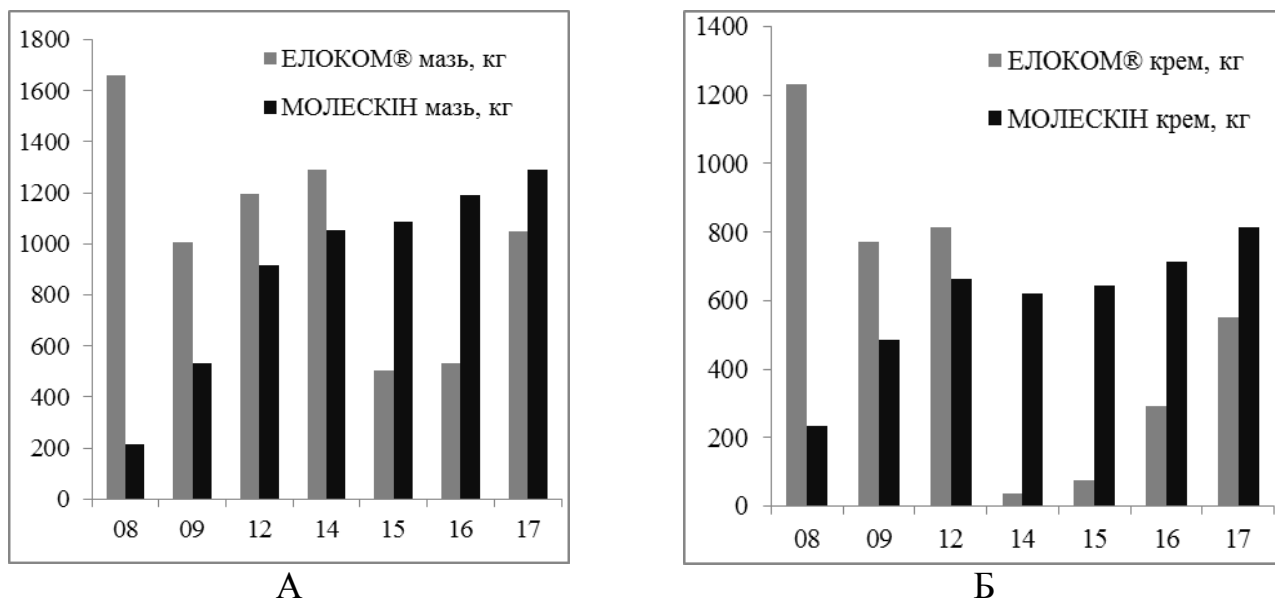


Рис. 12 Обсяги продажів препаратів *Молескін[®] (Мометазон) мазь 0,1 %* і *Елоком[®] мазь 0,1 %* (А) та препаратів *Молескін[®] (Мометазон) крем 0,1 %* і *Елоком[®] крем 0,1 %* (Б) в перерахунку на кілограми на ринку України в період з 2008 р. по 2017 р.

Примітка. Діаграми побудовані за даними *аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» / «Фармстандарт» компанії «Proxima Research».*

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені результати НДР щодо фармацевтичної розробки і стандартизації лікарських препаратів з МФ у формі крему на основі емульсії м/в, а також крему і мазі на основі емульсій в/м, що призначені для лікування дерматозів. Показана доцільність впровадження крему МФ на основі емульсії м/в для зовнішнього лікування дерматозів у гострій фазі запального процесу. Препарати МФ у формі крему і мазі на основі емульсій в/м зареєстровані МОЗ України, впроваджені в серійне виробництво та медичну практику; ці препарати застосовують в дерматології. Результати роботи використані при розробці препарату *Молескін[®] С мазь* (№ UA/13153/01/01) і можуть бути застосовані також при фармацевтичній розробці інших препаратів у формі кремів, мазей і назальних спреїв.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що для лікування алергодерматозів перспективні МЛЗ з МФ. Визначено переваги МФ перед іншими ГКС. Встановлено тенденцію до збільшення обсягів продажів інноваційних МЛЗ з МФ на ринку України і необхідність створення вітчизняних препаратів у формі кремів і мазі для нашкірного застосування, що містять МФ.

2. Досліджено фізичні та фізико-хімічні властивості МФ безводного і МФ моногідрату. Методом лазерної дифракції досліджено розподіл часток МФ за розмірами. Показано, що різниця в кристалічній структурі МФ безводного і МФ моногідрату обумовлює різницю в їх розчинності за певний час у воді і водних розчинах гліцерину і ПГ. Визначена розчинність МФ в ГГ, ПГ та змішаних розчинниках вода – ГГ і вода – ПГ

залежно від їх складу і температури. Показано, що для розчинення МФ доцільно використовувати ГГ, а для суспендування – ПГ. Розчинність МФ в змішаних розчинниках *вода – ГГ* не є лінійною функцією складу і визначається їх структурою. Лужне середовище і УФ опромінення сприяють розкладанню МФ, а кисле середовище, підвищена температура і перекис водню не впливають негативно на стабільність МФ. Обрано субстанції МФ для розробки МЛЗ на емульсійних основах.

3. За результатами дослідження густини і молярного об'єму змішаних розчинників *вода – ГГ* встановлено, що ГГ розчиняється у воді зі зменшенням об'єму; значення надлишкового молярного об'єму є негативними, а екстремум на його ізотермах відповідає утворенню асоціатів $1\text{ГГ}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. При вивченні термодинаміки в'язкої течії змішаних розчинників *вода – ГГ* виділені області складів, де превалюють структури: 1) води, 2) змішаного розчинника з домінуванням структури води, 3) змішаного розчинника з домінуванням структури ГГ, 4) неводного розчинника ГГ. ГГ виявляє поверхневу активність і при досить великому вмісті знижує міжфазний натяг більше за емульгатори, через що для стабілізації емульсій необхідний фактор консистенції.

4. Показано, що механізм стабілізації емульсій м/в, масляною фазою яких є ПМ, має бути пов'язаний з утворенням структурно-механічного бар'єру на межі розподілу фаз і в об'ємі емульсій м/в, оскільки міжфазний натяг у присутності емульгаторів залишається вище граничного значення. Із застосуванням спінових зондів, які моделюють емульгатори, встановлено, що залежність реологічних параметрів емульсій м/в від масового співвідношення між емульгаторами обумовлена зміною структури агрегатів емульгаторів. Показано, що при використанні суміші М40С, ГМС і ЦСС, що суттєво відрізняються за величинами ГЛБ, в змішаних агрегатах емульгаторів відбувається латеральний розподіл фаз з утворенням доменів, різних за щільністю упаковки і гідрофільністю, що є передумовою утворення в емульсіях м/в коагуляційних структур – фактора їх фізичної стабілізації.

5. Методом спінових зондів встановлено, що в ліпофільному середовищі емульсій в/м, де дисперсною фазою є 80 % водний розчин ГГ, емульгатор в/м утворює зворотні міцели і не адсорбується на міжфазній поверхні. Стабілізація емульсій при цьому пов'язана з реологічними параметрами дисперсійного середовища, що визначаються маркою вазеліну білого, вмістом воску білого та складом емульгаторів. Стабільність таких емульсій в/м залежить від температури, режимів гомогенізації та перемішування при охолодженні.

6. Методом діалізу крізь напівпроникну мембрану досліджено осмотичну активність ГГ і його водних розчинів порівняно з ПГ. Показано, що ГГ дифундує в камеру з водою і забезпечує дифузію води в камеру з ГГ. Відмінності в кінетиці цих дифузійних процесів у разі ГГ і ПГ обумовлені різницею в їх молекулярних масах та величинах ГЛБ. Якщо включення гідрофільного розчинника до в'язко-пластичної емульсії м/в приводить лише до модифікації його осмотичної активності, то введення гідрофільного розчинника до емульсії в/м сприяє усуненню зазначених дифузійних процесів через локалізацію розчинника у дисперсійній фазі.

7. Досліджено розподіл і дисперсний стан двох стероїдних спінових зондів і МФ в емульсіях м/в і в/м. Встановлено, що розподіл стероїдів в емульсіях залежить від їх гідрофільно-ліпофільних властивостей, типу емульсії, хімічної природи, складу і поля-

рності дисперсійного середовища та дисперсної фази. Показано, що в емульсіях м/в з водним дисперсійним середовищем МФ знаходиться переважно у вигляді дисперсної фази суспензії, а в емульсіях в/м він розчинений в дисперсійній фазі *вода – ГТ (2 : 8)*, що підтверджено методом оптичної мікроскопії.

8. Показано, що значущими фармацевтичними факторами для динаміки ПЕ при аеросильному і декстрановому запаленні стопи щурів є тип і концентрація ГКС, оскільки креми, що містять МФ в концентрації 0,1 % на основі емульсії м/в у вигляді дисперсної фази суспензії та на основі емульсії в/м у вигляді розчину в гідрофільній дисперсійній фазі, характеризуються подібною динамікою ПЕ в умовах однакового набряку. При декстрановому запаленні стопи щурів ПЕ крему на основі емульсії м/в є більш високим порівняно з кремом і маззю МФ на основі емульсій в/м. Великий розмір часток дисперсної фази в емульсії в/м, що обумовлений порушеннями параметрів виробничого процесу, призводить до втрати протизапальної дії мазі з МФ.

9. Здійснено фармацевтичну розробку та стандартизацію препарату *Мометазон крем 0,1 %* на основі емульсії м/в, склад якого захищено патентом 2 548 764 РФ, та препаратів *Мометазон крем 0,1 %* і *Мометазон мазь 0,1 %* на основі емульсій в/м. На препарати розроблено реєстраційні документи. Препарати *Мометазон крем 0,1 %* і *Мометазон мазь 0,1 %* (на основі емульсій в/м) зареєстровано МОЗ України (№ UA/7002/01/01 і № UA/7002/02/01), впроваджено в виробництво і медичну практику, а потім перереєстровано під назвами *Молекін® крем 0,1 %* і *Молекін® мазь 0,1 %*. На ринку України з 2008 р. по 2017 р. обсяги продажів цих препаратів збільшувалися та з 2014 р. і 2015 р. відповідно перевищили обсяги продажів (у перерахунку на кг) препаратів *Елоком® крем 0,1 %* і *Елоком® мазь 0,1 %*.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ляпунова А. Н., Безуглая Е. П. Анализ продаж мягких лекарственных средств с некоторыми сильными глюкокортикостероидами на рынке Украины. *Фармаком.* 2010. № 2. С. 77–92. (*Особистий внесок – проаналізувала дані з продажів, підготувала статтю*).

2. Объёмные свойства системы вода – гексиленгликоль / А. П. Красноперова, В. В. Ткаченко, Г. Д. Юхно, А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая. *Вісник Харківського національного університету. Хімія.* 2010. № 932. Випуск 19 (42). С. 86–92. (*Особистий внесок – брала участь у виконанні дослідження, в узагальненні результатів і підготовці статті*).

3. Растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе вода – гексиленгликоль / А. П. Красноперова, Г. Д. Юхно, А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов. *Вісник Харківського національного університету. Хімія.* 2011. № 976. Випуск 20 (43). С. 147–155. (*Особистий внесок – виконала дослідження, брала участь в узагальненні результатів і підготовці статті*).

4. Безуглая Е. П., Ляпунова А. Н., Красноперова А. П. Исследование системы «вода – гексиленгликоль» как возможной основы лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал.* 2013. Т. 47, № 5. С. 49–54.

Bezuglaya E. P., Lyapunova A. N., Krasnoperova A. P. Water–hexylene glycol system as a potential medicinal base. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2013. Vol. 47, № 5, Au-

gust. P. 281–286. (*Особистий внесок – виконала дослідження, брала участь в узагальненні результатів і підготовці статті*).

5. Дослідження розподілу стероїдів в емульсіях методом спінових зондів / О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. А. Кирилюк, О. М. Ляпунов. *Клінічна Фармація*. 2017. Т. 21. № 3. С. 46–54. (*Особистий внесок – виготовила зразки, брала участь у дослідженнях, узагальненні результатів і підготовці статті*).

6. Вплив розподілу мометазону фууроату в емульсіях на його протизапальну дію / А. М. Ляпунова, О. П. Безугла, В. В. Лібіна, О. В. Тимченко, Т. В. Андріанова. *Клінічна Фармація*. 2017. Т. 21. № 4. С. 42–50. (*Особистий внесок – виготовила зразки, брала участь у плануванні експерименту, дослідженнях, узагальненні результатів і підготовці статті*).

7. Исследование некоторых физико-химических свойств мометазона фууроата безводного и мометазона фууроата моногидрата / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, С. В. Шишкина, В. Н. Баумер. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 33–45. (*Особистий внесок – брала участь у виконанні дослідження, узагальненні результатів і підготовці статті*).

8. Lyapunova A. M., Bezugla O. P., Lyapunov O. M. The study of o/w emulsions using the rotating viscometer method and the method of spin probes. *Visnik Farmacii (Вісник фармації)*. 2017. № 4 (92). С. 29–34. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, виготовила зразки, брала участь у виконанні дослідження, узагальненні результатів і підготовці статті*).

9. Дослідження м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом на емульсійних основах / А. М. Ляпунова, О. П. Безугла, В. В. Лібіна, Т. В. Андріанова. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 6 (53). С. 9–18. (*Особистий внесок – виготовила зразки, брала участь в плануванні та виконанні досліджень, узагальненні результатів і підготовці статті*).

10. Лекарственное средство для лечения дерматозов (варианты) / Т. Ш. Ханнанов, А. Н. Анисимов, Н. Г. Газизова, Р. Т. Хамидуллин, Н. В. Степанова, А. Н. Ляпунова : пат. 2 548 764 РФ. № 2013103475/15 ; заявл. 25.01.2013 ; опубл. 20.04.2015, Бюл. № 11. (*Особистий внесок – виконала експериментальні дослідження, брала участь у патентно-інформаційному пошуку і складанні заявки на винахід*).

11. Глава 9. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер, В. А. Бовтенко, А. Н. Ляпунова, Е. Г. Жемерова, И. А. Зинченко // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / Под ред. В. П. Георгиевского. Харьков : «НТМТ», 2011. Т. 3. С. 1419–1512. (*Особистий внесок – дослідила мометазону фууроат і емульсії, брала участь у підготовці глави*).

12. Актуальные проблемы разработки, стандартизации и технологии мягких лекарственных средств / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. А. Лысокобылка, А. Н. Ляпунова, Ю. М. Столпер. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України*. Харків, Україна, 28-30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 322–323.

13. Объёмные свойства и межмолекулярные взаимодействия в смешанном растворителе вода – 2-метилпентан-2,4-диол / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, В. В. Ткаченко, Г. Д. Юхно, А. П. Красноперова. *XV Симпозиум по межмолекулярному*

взаимодействию и конформациям молекул: тез. докл., Петрозаводск, РФ, 14-18 июня 2010 г. Петрозаводск, 2010. С. 180.

14. Разработка мягких лекарственных средств с мометазоном / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, И. А. Зинченко, А. П. Красноперова. *Фармація України. Погляд у майбутнє*: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, Україна, 15-17 вересня 2010. Харків, 2010. Т. 1. С. 512.

15. Вязкость и термодинамика вязкого течения системы вода – гексиленгликоль / А. П. Красноперова, Г. Д. Юхно, Е. П. Безуглая, А. Н. Ляпунова, Н. А. Ляпунов. *Химическая термодинамика и кинетика*: сборник докладов Международной научной конференции. Донецк, Украина, 16-18 мая 2011. Донецк, 2011. С. 73–74.

16. Растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе вода – гексиленгликоль / А. П. Красноперова, Г. Д. Юхно, А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов. *Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах*: тезисы докладов XI Международной конференции. Иваново, РФ, 10-14 октября 2011 г. Иваново, 2011. С. 178.

17. Ляпунова А. Н., Безуглая Е. П., Либина В. В. Влияние типа эмульсионных основ на распределение в них стероидов и эффективность противовоспалительного действия кремов мометазона фууроата. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції, Харків, Україна, 12-13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 351–352.

18. Исследование структуры ассоциатов эмульгаторов методом спиновых зондов и реологических свойств эмульсий типа м/в / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, А. Н. Ляпунов, И. А. Кирилук. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України у 2 т. Т.1. Харків, Україна, 13-16 вересня 2016 р. Харків : НФАУ, 2016. С. 383–384.

19. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини / О. Безугла, Ю. Підпружников, Н. Тахтаулова, А. Ляпунова. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2016 // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. Т. 1. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2016. С. 863–878. (*Особистий внесок – брала участь у перекладі, науково-технічному редагуванні, складанні настанови*).

АНОТАЦІЯ

Ляпунова А. М. Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2019.

Методом ВЕРХ досліджено вплив стресових факторів на стабільність МФ. Методом лазерної дифракції визначено розмір часток МФ безводного і МФ моногідрату, а методом РДП – кристалічну структуру. Показано, що розчинність МФ залежить від його кристалічної структури, а також природи, складу і структури розчинників. Обрано

субстанції для розробки МЛЗ. Досліджено густину і молярний об'єм, кінематичну в'язкість і термодинаміку в'язкої течії, а також поверхнево-активні властивості змішаних розчинників *вода – ГГ*. Обґрунтовано застосування розчинників в МЛЗ. Встановлено вплив структури агрегатів емульгаторів м/в і в/м на реологічні властивості емульсій м/в і в/м. З'ясовано механізм стабілізації емульсій м/в і в/м. Визначено вплив типу емульсії на осмотичну активність ГГ і ПГ. Визначено розподіл і дисперсний стан стероїдних спінових зондів і МФ в емульсіях м/в і в/м. Досліджено динаміку ПЕ МФ на основі емульсій м/в і в/м на двох моделях запалення стопи щурів. Здійснено фармацевтичну розробку і стандартизацію препарату *Мометазон крем 0,1 %* на основі емульсій м/в, а також двох препаратів на основі емульсій в/м: *Молескін® крем 0,1 %* і *Молескін® мазь 0,1 %*, що зареєстровані та впроваджені у виробництво. Обсяги їх продажів в Україні перевищили такі препаратів *Елоком® крем 0,1 %* і *Елоком® мазь 0,1 %*.

Ключові слова: мометазону фууроат, мазь, крем, фармацевтична розробка, лікарський препарат, фізико-хімічні властивості, біофармацевтичні дослідження.

АННОТАЦІЯ

Ляпунова А. Н. Фармацевтическая разработка и стандартизация мягких лекарственных средств мометазона фууроата для лечения дерматозов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2019.

Диссертация посвящена комплексным исследованиям физических и физико-химических свойств МФ, растворителей и эмульсий м/в и в/м, биофармацевтических свойств эмульсий, а также фармацевтической разработке и стандартизации МЛС с МФ на основе эмульсий м/в и в/м для лечения дерматозов.

Методом ВЭЖХ изучено влияние стрессовых факторов на стабильность МФ, методом лазерной дифракции – распределение частиц МФ безводного и МФ моногидрата по размерам, а методом РДП исследована их кристаллическая структура. Показано, что кристаллическая структура МФ влияет на его растворимость в воде, а также водных растворах глицерина и ПГ. Определена растворимость МФ в *ГГ*, *ПГ* и смешанных растворителях *вода – ГГ* и *вода – ПГ* в зависимости от их состава и температуры. Для растворения МФ следует использовать *ГГ*, а для суспендирования – *ПГ*. Растворимость МФ в смешанных растворителях *вода – ГГ* не является линейной функцией состава и определяется их структурой. Выбраны субстанции для разработки МЛС.

По результатам исследования плотности и молярного объёма смешанных растворителей *вода – ГГ* установлено, что *ГГ* растворяется в воде с уменьшением объёма; значения избыточного молярного объёма отрицательны, а экстремум на его изотермах соответствует образованию ассоциатов $1ГГ \cdot 2Н_2О$. При изучении термодинамики вязкого течения смешанных растворителей *вода – ГГ* выделены области составов, в которых преобладают структуры: 1) воды, 2) смешанного растворителя с доминированием структуры воды, 3) смешанного растворителя с доминированием структуры *ГГ*, 4) неводного растворителя *ГГ*. *ГГ* проявляет поверхностную активность и при достаточно большой концентрации в водных растворах снижает межфазное натяжение на границе с масляной фазой больше чем емульгаторы, вследствие чего для стабилизации эмульсий становится необходима высокая консистенция дисперсионной среды, пре-

пятствующая коалесценции частиц дисперсной фазы. По результатам исследований обосновано применение растворителей в МЛС на эмульсионных основах.

Показано, что механизм стабилизации эмульсий м/в, масляной фазой которых является ИПМ, должен быть связан с образованием структурно-механического барьера на границе раздела фаз и в объёме эмульсий м/в, поскольку межфазное натяжение в присутствии эмульгаторов оказывается значительно выше граничного значения, при котором происходит самоэмульгирование. С применением спиновых зондов, моделирующих эмульгаторы, установлено, что зависимость реологических параметров эмульсий м/в от массового соотношения между эмульгаторами обусловлена изменением структуры смешанных агрегатов эмульгаторов м/в и в/м. При использовании смеси трёх эмульгаторов, существенно отличающихся по величинам ГЛБ, в их агрегатах происходит латеральное разделение фаз с образованием доменов, отличающихся по плотности упаковки и гидрофильности, что является предпосылкой образования в эмульсиях м/в коагуляционных структур – фактора их физической стабилизации.

Методом спиновых зондов установлено, что в липофильной среде эмульсий в/м, где дисперсной фазой является 80 % водный раствор ГГ, эмульгатор в/м образует обратные мицеллы и не адсорбируется на межфазной поверхности. Стабилизация эмульсий при этом связана с высокими реологическими параметрами дисперсионной среды, которые определяются маркой вазелина белого, содержанием воска белого и составом эмульгаторов. Стабильность и дестабилизация таких эмульсий в/м зависят от температуры, режимов гомогенизации и перемешивания при охлаждении.

Методом диализа через полупроницаемую мембрану исследована осмотическая активность ГГ и его водных растворов по сравнению с ПГ. Показано, что ГГ диффундирует в камеру с водой и обеспечивает диффузию воды в камеру с ГГ. Отличия в кинетике таких диффузионных процессов в случае ГГ и ПГ обусловлены отличиями их молекулярных масс и величин ГЛБ. Если включение гликоля в вязко-пластичную эмульсию м/в приводит лишь к модификации его осмотической активности, то введение такого растворителя в эмульсию в/м способствует устранению указанных диффузионных процессов вследствие локализации растворителя в дисперсной фазе.

Исследовано распределение и дисперсное состояние двух стероидных спиновых зондов и МФ в эмульсиях м/в и в/м. Установлено, что распределение стероидов в эмульсиях зависит от их гидрофильно-липофильных свойств, типа эмульсии, химической природы, состава и полярности дисперсионной среды и дисперсной фазы. Показано, что в эмульсиях м/в с водной дисперсионной средой МФ находится преимущественно в виде дисперсной фазы суспензии, а в эмульсиях в/м МФ растворён в дисперсной фазе *вода – ГГ* (2 : 8), что подтверждено методом оптической микроскопии.

Показано, что значимыми фармацевтическими факторами для динамики ПЭ при аэросильном и декстрановом воспалении стопы крыс являются тип и концентрация ГКС, поскольку кремы на основе эмульсии м/в, содержащие МФ в концентрации 0,1 % в виде дисперсной фазы суспензии, и кремы на основе эмульсии в/м, где МФ растворён в гидрофильной дисперсной фазе, характеризуются подобной динамикой ПЭ в условиях одного и того же отёка. При декстрановом воспалении стопы крыс ПЭ крема на основе эмульсии м/в оказывается выше по сравнению с кремом и мазью МФ на основе эмульсий в/м. Мазь с МФ утрачивает ПЭ при увеличении размера частиц дисперсной фазы эмульсии в/м вследствие нарушения параметров производственного процесса.

Проведена фармацевтическая разработка и стандартизация препарата *Мометазон крем 0,1 %* на основе эмульсии м/в, состав которого защищён патентом 2 548 764 РФ, а также двух препаратов *Мометазон (Молескин®) крем 0,1 %* і *Мометазон (Молескин®) мазь 0,1 %* на основе эмульсий в/м, которые зарегистрированы МЗ Украины, внедрены в производство и медицинскую практику. На рынке Украины с 2008 г. по 2017 г. объёмы продаж этих препаратов возрастали и превысили объёмы продаж инновационных препаратов *Элоком® крем 0,1 %* и *Элоком® мазь 0,1 %*.

Ключевые слова: мометазона фуруат, мазь, крем, фармацевтическая разработка, лекарственный препарат, физико-химические свойства, биофармацевтические исследования.

SUMMARY

Liapunova A. M. Pharmaceutical development and standardization of topical semisolid preparations of mometasone furoate for the treatment of dermatoses. – The manuscript.

Thesis for the candidate of pharmaceutical sciences degree in specialty 15.00.03 – Standardization and Organization of Manufacture of Medicinal Products. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The influence of stress factors on the stability of MF has been investigated by HPLC method. The particle size distribution for MF anhydrous and for MF monohydrate has been determined by laser diffraction method, and their crystalline structures have been identified by the X-ray powder diffraction method. It has been shown that solubility of MF depended on its crystalline structure, as well as on the nature, composition and structure of solvents. The substances have been chosen for the development of semi-solid preparations. The density and molar volume, kinematic viscosity and thermodynamics of viscous flow as well as the surface-active properties of mixed solvents *water – HG* have been established. The use of solvents in semi-solid preparations has been justified. An influence of the structure of aggregates of o/w and w/o emulsifiers on the rheological properties of o/w and w/o emulsions has been established. The mechanism of stabilization of o/w and w/o emulsions has been found out. The influence of the emulsion type on the osmotic activity of HG and PG is established. The partitioning and dispersion state of steroid spin probes and MF in o/w and w/o emulsions have been identified. The dynamics of anti-inflammatory action of MF with o/w and w/o emulsions as vehicles have been studied using two models of acute paw edema in rats. Pharmaceutical development and standardization of the preparation *Mometasone cream 0,1 %* with o/w emulsion as vehicle as well as of two preparations *Moleskin® cream 0,1 %* and *Moleskin® ointment 0,1 %* with w/o emulsion as vehicle have been performed; these preparations have been registered and implemented into manufacture. Their sales in Ukraine exceeded the sales of the medicinal products *Elocom® cream 0,1 %* and *Elocom® ointment 0,1 %*.

Key words: mometasone furoate, ointment, cream, pharmaceutical development, medicinal product, physic-chemical properties, biopharmaceutical studies.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АПК	–	4-пальмітамідо-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія
в/м	–	вода/масло
ГГ	–	гексиленгліколь
ГДС	–	гексилдецилстеарат
ГКС	–	глюкокортикостероїди
ГЛБ	–	гідрофільно-ліпофільний баланс
ГМС	–	гліцерину моностеарат 40-55 типу II
ГХ	–	газова хроматографія
5-ДСК, 16-ДСК	–	5-доксилстеаринова кислота, 16-доксилстеаринова кислота
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЕПР	–	електронний парамагнітний резонанс
ІПМ	–	ізопропілмірилат
КУО	–	колонієутворююча одиниця
м/в	–	масло/вода
МЛЗ	–	м'який лікарський засіб
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МС, М20С, М30С, М40С	–	макроголу стеарат, макроголу 20 стеарат, макроголу 30 стеарат, макроголу 40 стеарат
МФ	–	мометазону фураат
НД	–	нормативний документ
НДР	–	науково-дослідні роботи
ОДД	–	октилдодеканол
ПАР	–	поверхнево-активна речовина
ПЕ	–	протизапальний ефект
ПГ	–	пропіленгліколь
РДП	–	рентгенівська дифракція порошку
УФ	–	ультрафіолетовий
ЦСС	–	цетостеариловий спирт
A_N	–	ізотропна константа спектра ЕПР
D_r	–	градієнт швидкості зсуву
pH	–	показник концентрації іонів водню
Rt	–	час утримування піка на хроматограмі
V_M^E	–	надлишковий молярний об'єм
γ	–	міжфазний натяг на межі рідина / рідина
ε	–	параметр анізотропії обертальної дифузії спінового зонда
η	–	уявна (структурна) в'язкість
ν	–	кінематична в'язкість
ν^E	–	надлишкова кінематична в'язкість
σ	–	поверхневий натяг на межі рідина / повітря
ρ	–	густина
$\tau_{+1}, \tau_{-1}, \tau_{\pm 1}$	–	часи кореляції обертальної дифузії спінового зонда
τ_r	–	напруга зсуву