

Бахрушина Елена Олеговна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ
ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук

Анурова Мария Николаевна

Официальные оппоненты:

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии факультета повышения квалификации медицинских работников, заведующая кафедрой

Панкрушева Татьяна Александровна – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bul., d. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.09

доктор фармацевтических наук,

профессор

Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», утвержденной президентом Российской Федерации на период с 2013 по 2020 год, перспективным направлением является разработка инновационных отечественных препаратов. Инновацией в сфере разработки лекарственных препаратов (ЛП) может быть синтез новой фармацевтической субстанции (ФС), исследование новых показаний к применению уже известных лекарственных веществ (ЛВ), а также «инновационная стратегия» - изменение дозы и способа введения уже известной ФС. В отличие от синтеза новых ФС, выход которых на фармацевтический рынок в форме ЛП может занимать до 20 лет, инновационные разработки в сфере дизайна и технологии лекарственных форм (ЛФ) занимают, как правило, 1-3 года.

В настоящее время традиционно популярным остается пероральный способ введения ЛП, основная часть которых представляет собой твердые ЛФ. Использование гелей вместо твердых ЛФ позволит увеличить биодоступность ЛВ, за счет того, что оно находится в тонко диспергированном или растворенном состоянии. Применение ЛП в виде гелей позволит решить еще одну проблему, связанную с трудностями при проглатывании твердых ЛФ, особенно актуальную для педиатрической и гериатрической практики, а также для пациентов, страдающих дисфагиями различной этиологии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – одна из наиболее широко используемых групп препаратов в педиатрии и гериатрии для лечения широкого спектра заболеваний. Известно, что твердые ЛФ способствуют проявлению ulcerогенного действия НПВС, за счет высокой локальной концентрации в месте пребывания *in vivo*. Снизить этот эффект можно применением НПВС в форме гелей, которые обладают обволакивающим действием и препятствуют концентрированию ЛВ на стенках желудка, как в случае таблеток. Разработка пероральных пролонгированных гелей (ППГ) НПВС позволит обеспечить поддержание терапевтической концентрации лекарственных средств в биологических жидкостях и тканях организма, снизить частоту проявления побочных эффектов, уменьшить кратность приема ЛП и, как следствие, повысить комплаентность терапии. Поэтому актуальна разработка новых ЛФ НПВС, потенциально более безопасных.

Степень разработки темы исследования. На основании изучения патентной базы Российской Федерации и научной литературы было установлено отсутствие отечественных публикаций по теме разработки ППГ. При работе с базой Патентного ведомства США было выявлено наличие около 20 патентов на пероральные гели. При анализе иностранной научной литературы обнаружено наличие исследований по разработке пероральных гелей с модифицированным высвобождением. Так, в Фармацевтическом университете Гифу (Япония)

проводятся исследования по разработке пероральной гелевой матрицы на основе агара и каррагинана для создания ЛФ с контролируемым высвобождением. Несмотря на выше изложенное, следует отметить, что пероральные гели как ЛФ не описаны в ведущих фармакопеях и не выделены в рекомендациях FDA.

Цель и задачи исследования. Целью исследования является научно-обоснованная разработка состава и технологии ППГ нимесулида и ибупрофена на основе производных акриловой кислоты.

Для достижения поставленной цели, необходимо решить следующие **задачи**:

1. На основании анализа данных научных публикаций провести скрининг вспомогательных веществ, перспективных для создания ППГ нимесулида и ибупрофена;
2. Изучить физико-химические и технологические характеристики действующих и вспомогательных веществ;
3. Обосновать и разработать составы ППГ нимесулида и ибупрофена;
4. Изучить профили высвобождения ЛВ из пролонгированных гелей *in vitro* и установить факторы, влияющие на высвобождение;
5. Разработать технологию получения ППГ нимесулида и ППГ ибупрофена;
6. Определить показатели качества, разработать методики их анализа и установить нормы допустимых отклонений для разработанных ЛФ;
7. Исследовать стабильность ППГ нимесулида и ибупрофена в процессе хранения для обоснования сроков годности препаратов;
8. На основании результатов исследований разработать лабораторные регламенты и проекты нормативной документации на ЛФ.

Научная новизна. В результате проведенных исследований впервые разработаны стабильные при хранении пероральные гели нимесулида и ибупрофена с пролонгированным высвобождением. Осуществлен экспериментально-обоснованный выбор матрицеобразователей, модификаторов вязкости и стабилизаторов агрегативной устойчивости для получения ЛФ, обладающих оптимальными биофармацевтическими характеристиками. Изучено влияние количеств матрицеобразователя, вида модификатора вязкости, стабилизатора на реологические и биофармацевтические характеристики ППГ нимесулида и ибупрофена. Разработаны методики качественного и количественного анализа ЛФ нимесулида и ибупрофена методами ИК-спектromетрии, УФ-спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Изучена стабильность разработанных ППГ нимесулида и ибупрофена методом «ускоренного старения».

Теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы методологические подходы к разработке ЛФ – ППГ. Обоснована перспективность

использования в технологии пероральных мягких лекарственных форм (МЛФ) с пролонгированным высвобождением производных акриловой кислоты. Показана целесообразность контроля реологических характеристик пероральных МЛФ для выбора условий производства, вида упаковки, и обоснованы условия изучения данного показателя качества. В результате проведенных исследований разработаны состав и технология ППГ нимесулида, ППГ ибупрофена. Модифицированы аналитические методики определения нимесулида и ибупрофена в ЛФ. Разработаны нормативные документы – НД «Пероральный пролонгированный гель нимесулида, 1,0%», НД «Пероральный пролонгированный гель ибупрофена 2,7%», лабораторный регламент на производство перорального пролонгированного геля нимесулида 1,0% ЛР № 122701-2016, лабораторный регламент на производство перорального пролонгированного геля ибупрофена 2,7% ЛР № 1227-02-2016.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Результаты изучения физико-химических и технологических показателей качества нимесулида, ибупрофена и вспомогательных ингредиентов, используемых в исследовании.
- Результаты исследований по разработке и обоснованию составов ППГ нимесулида и ибупрофена.
- Результаты разработки технологии ППГ нимесулида и ибупрофена.
- Методики и результаты определения показателей качества разработанных ЛФ.
- Результаты изучения стабильности экспериментальных серий ППГ нимесулида и ибупрофена в процессе хранения.

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили труды российских ученых в области разработки научных основ получения лекарственных препаратов на основе высокомолекулярных соединений, в частности интерполимерных комплексов - В.А. Кеменовой, Р.И. Мустафина, К.В. Алексеева, Н.Б. Деминой и др. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную Фармакопею РФ XIII издания, USP 38, EPh 8.0.

При проведении исследования использованы:

- методы сравнительного документированного анализа, патентный поиск;
- фармакопейные методы анализа ЛФ;
- химико-фармацевтические методы: потенциометрия, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектрометрия, ВЭЖХ;
- математические методы анализа и обработки результатов, полученных в ходе экспериментальной работы;
- валидацию методик проводили в соответствии с ГФ XIII ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Достоверность научных положений и выводов. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование: методами статистической обработки установлены воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Апробация результатов исследования. Материалы научных исследований по теме диссертации были представлены на: II Международном молодежном форуме медицинских наук MedWays (Москва 26-27 ноября 2013 г), XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 7–11 апреля 2014 г), IX Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 13-14 марта 2015 г), IV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы биофармации и фармацевтической технологии-2015» им. А.И. Тенцовой (Москва, 20-21 октября 2015 г), VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2015» (Санкт-Петербург, 2-4 декабря 2015 г), Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Медицинская весна» (Москва, 11 мая 2016 г), VI Международной конференции «ФизтехБио» (МО, Долгопрудный, 24-28 мая 2016 г), 7th International Conference on Science and Technology by SCIEURO (UK, London, 23-29 October 2016), 12th European Conference on Biology and Medical Sciences (Austria, Vienna, 5th December, 2016). Апробация диссертации состоялась «7» февраля 2017 года на заседании кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке целей и задач настоящего исследования, их экспериментальной реализации, анализе и обобщении данных, изложении полученных результатов в виде научных публикаций. В работах, выполненных в соавторстве, автором проведена аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Автором лично проанализирована научная литература по данной теме, проведен патентный поиск, выбран состав и разработана технология получения пероральных пролонгированных ЛФ нимесулида и ибупрофена, а также предложены методики качественного и количественного анализа разработанных препаратов. Диссертация, автореферат, публикации, нормативные документы на «Пероральный пролонгированный гель нимесулида 1,0%» и «Пероральный пролонгированный гель ибупрофена 2,7%» написаны лично автором.

Внедрение результатов исследования. Научно-практические результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) дисциплины «Биофармация» (акт о внедрении №1.16 от 29.08.2016). Лабораторный регламент на производство перорального пролонгированного геля нимесулида 1,0% апробирован в ООО «Алфарм» (акт о внедрении №01/16 от 18.01.2016).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), комплексная тема: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования». Номер государственной регистрации 01.2.011.68237.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 216 страницах машинописного текста (основной текст 186 страниц) и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 179 наименования (из них отечественных – 110, иностранных – 69). Приведено 94 таблицы, 87 рисунков.

Публикации. Основное содержание работы отражено в 20 публикациях, 8 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 – в журналах, индексируемых реферативной базой SCOPUS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Объектами исследования являлись фармацевтические субстанции нимесулида (Unimark Remedies, Индия) и ибупрофена (BASF, Германия). В работе использовали полимеры, производные акриловой и полиметакриловой кислот, которые применяются в технологии твердых лекарственных форм как матрице- и пленкообразующие компоненты для получения препаратов с пролонгированным высвобождением: интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля Композиционный полимерный носитель (КПН) (НИИ Полимеров им. Каргина, Россия), частично нейтрализованный сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата Kollicoat®MAE 100 P (BASF, Германия), редкосшитые акриловые полимеры Carbopol 974 P NF и Carbopol 971 P NF (Lubrizol, США). Матрицеобразующие полимеры КПН и Kollicoat®MAE 100 P обладают слабыми гелеобразующими свойствами, в связи с этим, для

увеличения агрегативной устойчивости лекарственной формы и оптимизации реологических характеристик, требовалось введение модификаторов вязкости, в качестве которых использовали различные производные целлюлозы – натрий карбоксиметилцеллюлозу (Blanose®, Ashland, США), гидроксипропилметилцеллюлозу (Benecel® nonionic K414-PH-CR, Aqualon, США), метилцеллюлозу (Bonucel® В 1500 М, Roquette, Франция), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol® 250 G, Ashland, США). Для обеспечения стабильности в состав ряда экспериментальных образцов вводили сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-поливинилгликоль Soluplus® (BASF, Германия).

Субстанции нимесулида и ибупрофена имеют выраженный горький вкус. Так как гелевая композиция не способна его замаскировать, требуется введение корригентов вкуса и запаха в состав разрабатываемых ЛФ. Для коррекции органолептических свойств гелей изучали возможность применения следующих корригентов вкуса и запаха: аспартам (Nutra Sweet Company, США), мальтитол (Maltisorb P 90, Roquette Freres, Франция), сахар кондитерский (Compri-Zucker®G, Südzucker AG, Германия), ароматизатор «Апельсин» (ООО Скорпио-Аромат, Россия). В качестве консерванта использовали сорбиновую кислоту в концентрации 0,05%.

Оценку показателей качества экспериментальных образцов ППГ проводили согласно ГФ XIII ОФС. 1.4.1.0008.15 «Мази» и ОФС. 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», в связи с тем, что статьи на пероральные гели нет в Государственной Фармакопее, а данная ЛФ сочетает в себе характеристики твердых и мягких ЛФ. рН водного извлечения определяли согласно методике, приведенной в ГФ XIII. Агрегативную устойчивость гелей определяли методом центрифугирования по величине коэффициента кинетической стабильности. Реологические свойства образцов изучали на коаксильном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция), программное обеспечение RHEOMATIC, с помощью измерительной системы типа «цилиндр в цилиндре» ms din 33 и ms din 11 (объем ячейки 17 и 32 мл соответственно) при двух температурах – $20 \pm 1^\circ\text{C}$ и $40 \pm 1^\circ\text{C}$, соответствующих процессам хранения и производства. Динамическую вязкость изучали по системе «малый сдвиг-большой сдвиг-малый сдвиг» в двух диапазонах скоростей сдвига от 0 до 10 с^{-1} и от 0 до 300 с^{-1} . Аналитические диапазоны скоростей сдвига рассчитывались по средним градиентам скоростей сдвига, соответствующим условиям производства и применения ЛП.

Высвобождение действующих веществ из образцов гелей изучали на аппарате «Вращающаяся корзинка» тестера ERWEKA DT 600 с использованием двух сред растворения: 1 час в растворе 0,1 М хлористоводородной кислоты рН 1,2; затем в течение 6 часов в фосфатном буферном растворе рН 7,5 с добавлением 1,5% твина-80 для нимесулида и в

фосфатном буферном растворе pH 6,8 без добавления ПАВ – для ибупрофена. Объем среды растворения – 800 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Количественное содержание нимесулида в средах растворения определяли методом прямой спектрофотометрии по интенсивности поглощения растворов при длинах волн - 390 ± 2 нм в фосфатном буферном растворе pH 7,5 и при длине волны 305 ± 2 нм в среде 0,1 М хлористоводородной кислоты в соответствии с построенными калибровочными графиками на спектрофотометре Shimadzu UV-3600 (Япония), программное обеспечение UV Probe 2.42. Количественное содержание ибупрофена в обеих средах растворения проводили методом дифференциальной УФ-спектроскопии при длине волны 220 ± 2 нм.

На основе полученных профилей растворения строили кинетические кривые различных моделей и по методу наименьших квадратов рассчитаны их параметры. Для аппроксимации данных теста «Растворение» исследуемых образцов с моделями кинетики нулевого и первого порядков были выбраны шесть временных точек, соответствующих растворению ЛФ в среде калий-фосфатного буферного раствора.

Для определения вкуса экспериментальных образцов был использован метод определения числовых индексов и органолептический метод оценки корригентов А.И. Тенцовой. Метод определения числовых индексов используется для определения основного вкуса вещества. Группой добровольцев из пяти человек оценивается основной вкус по шкале от 0 до 5, где 0 – очень неприятный вкус, 5 – очень приятный вкус. Метод, предложенный А.И. Тенцовой, позволяет вывести индекс вкуса, как среднеарифметическое значение всех результатов. Группой добровольцев из двадцати человек оценивается вкус образцов геля по предложенной схеме. Учитываются показатели «сладость» (1 – не сладкий, 5 – очень сладкий), «наличие послевкусия» (1 – отсутствует, 5 – присутствует сильное), «характер послевкусия» (1 – неприятный, 5 – очень приятный), «совместимость вкусов корригента и ЛВ» (1 – несовместим, 5 – совместим), «вкус в целом» (1 – неприятный, 5 – приятный).

Идентификацию действующих веществ в составе лекарственных форм проводили методом ИК-спектроскопии на ИК Фурье спектрофотометре ФСМ 1201 (Россия), программное обеспечение FSpec. В основе методики качественного определения гелей лежит получение тонкой пленки геля после его высушивания в сушильном шкафу (Binder ED 115, Германия), с последующим измельчением и получением таблетки с калия бромидом.

Для идентификации ибупрофена и нимесулида в составе ЛФ, количественного определения действующих веществ, а также посторонних примесей были разработаны соответствующие методики ВЭЖХ для хроматографа Agilent 1220 (Agilent Technologies, США) с УФ-детектором, программное обеспечение LabSolutions, Shimadzu (Shimadzu Corporation, США).

Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2013. Данные на рисунках представлены в виде средних значений и стандартных отклонений по трем измерениям, если не оговорено другое количество измерений. Для оценки различий средних использовали критерии на основе t- статистики Стьюдента.

Результаты собственных исследований

1.Разработка состава и технологии ППГ нимесулида. На первом этапе исследования проводили изучение физико-химических свойств субстанции нимесулида и технологических свойств матрицеобразователей – производных акриловой кислоты. Было показано, что растворимость субстанции в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8 в два раза меньше, чем в среде фосфатного буферного раствора с pH 7,5 (0,03 мг/мл и 0,062 мг/мл соответственно). Таким образом, в качестве растворителя и среды растворения для проведения теста «Растворение» использовали фосфатный буферный раствор pH 7,5. Для производных акриловой кислоты, в составе экспериментальных образцов выполняющих роль матрицеобразователей, определяли критическую концентрацию гелеобразования (ККГ). Было показано, что КППН образует гель в концентрации 12,5%, Kollicoat®MAE 100 P – 20,0%. Согласно информации производителя, ККГ для редкосшитых акриловых полимеров Carborol 974 P NF и Carborol 971 P NF лежит в диапазоне от 0,2 до 0,5 %.

В ходе разработки состава и технологии ППГ нимесулида были получены 26 экспериментальных образцов, составы которых приведены в таблице 1. Экспериментальные составы представляли собой как гели на однокомпонентной основе производных акриловой кислоты (составы 1-12), так и комбинированные матричные системы производных акриловой кислоты и производных целлюлозы (составы 12-26) в количестве 2,0%.

Критическими параметром при разработке состава и технологии ППГ является агрегативная стабильность образцов. Образцы № 1-8, 12, 16 и 17 были не устойчивы в процессе хранения и подвергались синерезису, таким образом, их дальнейшая разработка не проводилась.

Из двенадцати отобранных по критериям стабильности, pH водного извлечения и реологическим характеристикам составов ППГ нимесулида, удовлетворяли критериям, предъявляемым к ЛФ пролонгированного действия, составы № 18, 22 и 24. Их профили растворения приведены на рисунках 1-2.

За первый час растворения ППГ нимесулида состава № 18 (рис.1) в раствор переходит $0,8 \pm 1,5$ %; за 3 часа эксперимента высвобождение нимесулида составило $57,5 \pm 3,5$ %, за пять часов – $93,8 \pm 3,3$ % с дальнейшим выходом на плато.

Таблица 1. Экспериментальные составы ППГ нимесулида

Состав, № ВВ, %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Нимесулид	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
КПН	12,5	15,0	17,5	—	—	—	—	—	—	—	—	1,5	2,0	3,5	5,0	7,5	10,0	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—
Kollicoat® MAE 100 P	—	—	—	20,0	22,5	25,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,0	10,0	15,0	10,0	10,0	10,0
Carbopol 974 P	—	—	—	—	—	—	1,0	2,0	3,0	—	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Carbopol 971 P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,0	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blanose®	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	—	—	—	2,0	2,0	2,0	—	—	—
Benecel®	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—	—	—	2,0	—	—
Bonucel®	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—	—	—	2,0	—
Natrosol®	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—	—	—	2,0
Сорбиновая кислота	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Растворитель	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

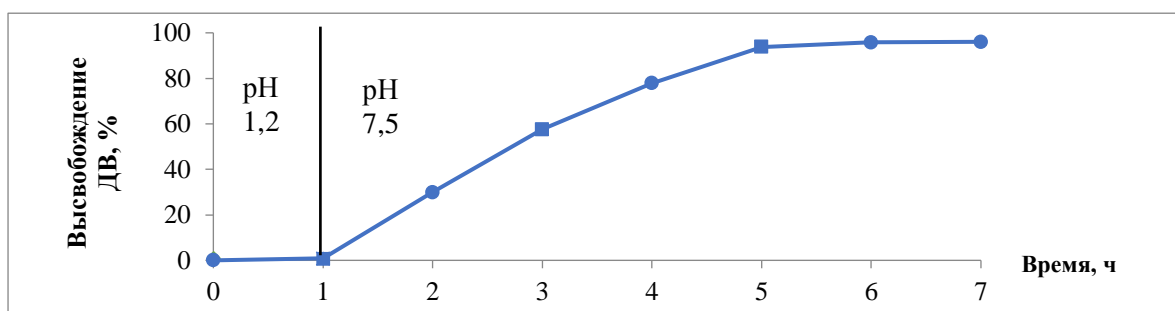


Рис.1 Усредненный профиль растворения ППГ нимесулида состава КПН 2,0% Benecel 2,0% (образец № 18)

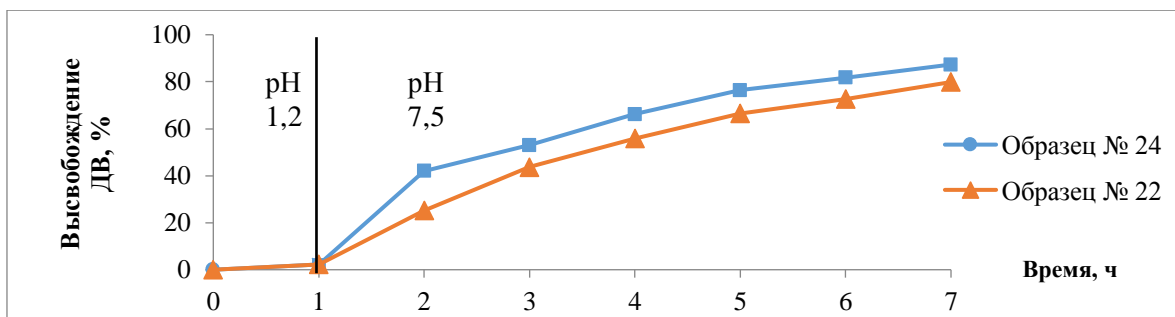


Рис. 2 Усредненные профили растворения ППГ нимесулида составов Kollicoat®10,0% Benecel® 2,0% (образец 24) и Kollicoat®10,0% Blanose® 2,0% (образец 22)

Профиль растворения образца состава № 24 характеризует резкий скачок концентрации нимесулида, переходящего из ЛФ в раствор за первый час растворения в фосфатном буферном растворе с pH 7,5. Дальнейшее нарастание концентрации действующего вещества в растворе, однако, идет плавно и к пятому часу эксперимента достигает $76,37 \pm 5,66\%$, к шестому – $81,79 \pm 6,88\%$, к седьмому – $87,33 \pm 6,56\%$ соответственно. Концентрация нимесулида, переходящего в фосфатный буферный раствор с pH 7,5 из образца состава №22, имеет тенденцию к плавному росту. На шестом часу растворения концентрация действующего вещества в растворе составляет $72,59 \pm 4,91\%$, к седьмому часу – достигает $79,87,0 \pm 5,38\%$.

Было показано, что модели нулевого и первого порядков достоверно описывают кинетику высвобождения нимесулида из ППГ состава №18, для экспериментальных образцов № 22 и 24 наиболее достоверно описывают кинетику высвобождения нимесулида из ППГ уравнение первого порядка ($P \leq 0,05$). В ходе проведенных исследований было обнаружено значительное влияние типа модификаторов вязкости на биофармацевтические характеристики ЛФ. Предположительно, это связано с различным строением производных целлюлозы, длиной полимерных цепей и, как следствие, различной плотностью образующихся полимерных гелевых структур.

Затем изучали реологические характеристики образцов - строили кривые вязкости, течения, а также определяли предел текучести и вязкости по реологической модели Кэссона. Кривые вязкости (рис.3-А), построенные в координатах зависимости вязкости от скорости сдвига,

дают представление о тиксотропных свойствах исследуемого образца. Наиболее наглядно тиксотропный эффект наблюдается в условия циклических сдвиговых деформаций («малый сдвиг-большой сдвиг-малый сдвиг»), когда структура материала сначала разрушается на восходящей ветви зависимости, а затем восстанавливается на нисходящей части цикла, образуя так называемую «петлю гистерезиса». Для исследуемых образцов величины динамической вязкости при одинаковых значениях скоростей сдвига восходящего и нисходящего циклов были в значительной степени эквивалентны.

Все исследуемые образцы обладали высокой степенью тиксотропии. По кривым течения (рис. 3-Б) экспериментальных образцов можно достоверно судить о типе течения и косвенно – о пределе текучести. Все исследуемые образцы обладают псевдопластическим, неньютоновским типом течения. Пластическая вязкость образцов № 18, 22 и 24 составила соответственно 0,576 Па·с, 0,888 Па·с и 0,581 Па·с; пределы текучести образцов – 25,1 Па, 7,93 Па и 23,2 Па соответственно. Таким образом, исследуемые составы ППГ нимесулида имеют сходные между собой величины пластической вязкости и предела текучести. Несмотря на то, что вязкость образца состава № 22 в 1,5 раза больше вязкостей других составов, критическим показателем качественной оценки вязко-пластичных форм по их реологическим характеристикам является предел текучести, характеризующий прочность гелевой структуры, а, следовательно, агрегативную стабильность в процессе хранения. По этому показателю состав № 22 более чем в три раза уступает образцам с применением Venesol® в качестве модификатора вязкости.

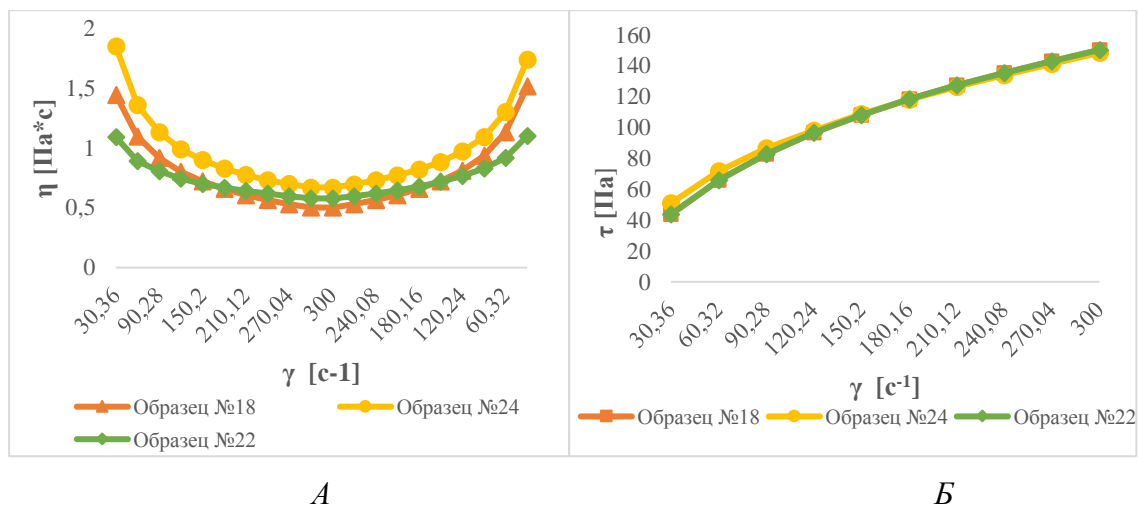


Рис. 3 Реограммы образцов № 18, 22 и 24: А – кривые вязкости; Б – кривые течения при $t = 40^\circ\text{C}$

На следующем этапе проводилась коррекция органолептических свойств экспериментальных образцов. На основании комплексных исследований составов в качестве подсластителя был выбран аспартам в концентрации 0,05% для всех изучаемых составов ППГ

нимесулида. Для состава на основе КПН требовалось дополнительное введение ароматизатора «Апельсин» в количестве 0,01%.

Сроки годности данных образцов ППГ нимесулида определяли методом ускоренного старения в соответствии с ГФ XIII ОФС. 1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Состав ППГ нимесулида Kollicoat® 10,0% Benecel® 2,0% (табл. 2) показал наиболее длительный срок годности, который составил 1 год.

Технологическая схема получения перорального пролонгированного геля нимесулида приведена на рис. 4.

Согласно требованиям ОФС «Мази» и ОФС «Растворение твердых дозированных лекарственных форм», разработанный ППГ нимесулида стандартизовали по показателям: внешний вид, pH водного извлечения, подлинность, вязкость, масса содержимого упаковки, растворение, однородность дозирования, количественное определение (таблица 5).

Таблица 2. Состав ППГ нимесулида на 100 г геля

Состав ППГ	Масса, г
Нимесулид	1,0
Kollicoat®MAE 100 P	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза Benecel®	2,0
Аспартам	0,05
Сорбиновая кислота	0,05
Калий фосфатный буферный раствор pH 7,5	До 100,0

2.Разработка состава и технологии ППГ ибупрофена. Основываясь на полученных в эксперименте по разработке состава и технологии ППГ нимесулида данных, в качестве матрицеобразователей в технологии ППГ ибупрофена использовали Kollicoat MAE 100 P и КПН, в качестве модификаторов вязкости – гидроксипропилцеллюлозу марки Benecel® и натрий-карбоксиметилцеллюлозу марки Blanose®. Составы экспериментальных образцов ППГ ибупрофена приведены в таблице 3.

В эксперименте показано значительное влияние на параметры высвобождения как количества матрицеобразователя, так и вида модификатора вязкости. Параметры высвобождения из образцов с использованием в качестве модификатора вязкости Blanose® соответствуют требованиям, предъявляемым к пролонгированным ЛФ. На основании исследования агрегативной устойчивости образцов, оптимальной концентрацией матрицеобразователя было выбрано 5,0%. Однако, через 6 месяцев агрегативная стабильность снизилась. Таким образом, полученные комбинированные матричные структуры гелей не могли обеспечить длительную стабильность ЛФ. Для решения этой задачи, в состав был введен солюбилизатор Soluplus®.

Рисунок 4. Технологическая схема получения ППГ нимесулида

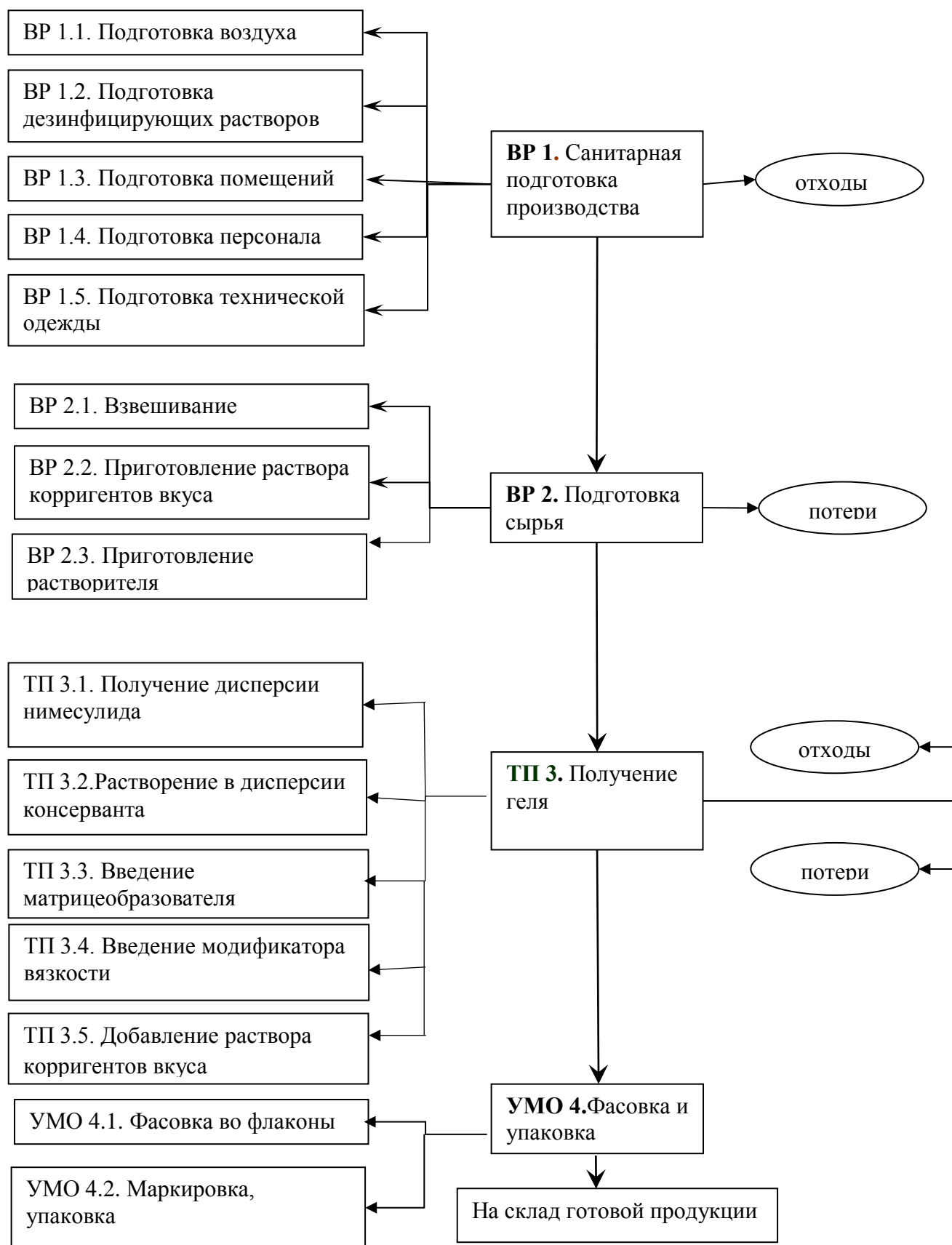


Таблица 3. Составы ППГ ибупрофена

Состав, № ВВ, %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ибупрофен	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
КПН	2,0	3,5	5,0	7,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	—	—	—	—	—	—
Kollicoat® MAE 100 P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,0	10,0	15,0	5,0	10,0	15,0
Benecel®	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	—	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Blanose®	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—	—	—	—
Soluplus®	—	—	—	—	1,0	2,0	3,0	4,0	4,0	—	—	—	4,0	4,0	4,0
Сорбиновая кислота	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Растворитель	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Значимого влияния на растворимость ибупрофена Soluplus® не оказывал, как было показано в эксперименте, однако он значительно влияет на стабильность комбинированной матрицы геля, образованной КПН и производным целлюлозы, и обеспечивает высокую агрегативную устойчивость в течение срока годности в концентрации 4,0%.

Полученные образцы на основе Kollicoat® MAE 100 P без введения стабилизатора (№10-12) и с добавлением Soluplus® в концентрации 4,0% (№13-15) были агрегативно нестабильны, и их дальнейшая разработка не проводилась.

На рис.5 представлен профиль высвобождения из ППГ ибупрофена на основе КПН состава №9, содержащий в качестве модификатора вязкости Blanose®. За первый час высвобождения в среде калий фосфатного буферного раствора в среду растворения переходит $15,97 \pm 5,95\%$. К третьему часу растворения высвобождение составляет около 30,0%. За шесть часов эксперимента из геля в среду растворения перешло около $63,34 \pm 5,65\%$ ибупрофена. В данном случае доля высвободившегося ибупрофена имеет линейную зависимость от времени, что указывает на возможность достижения контролируемого высвобождения (профиль наиболее достоверно ($R^2=0,9836$) описывает уравнение нулевого порядка).

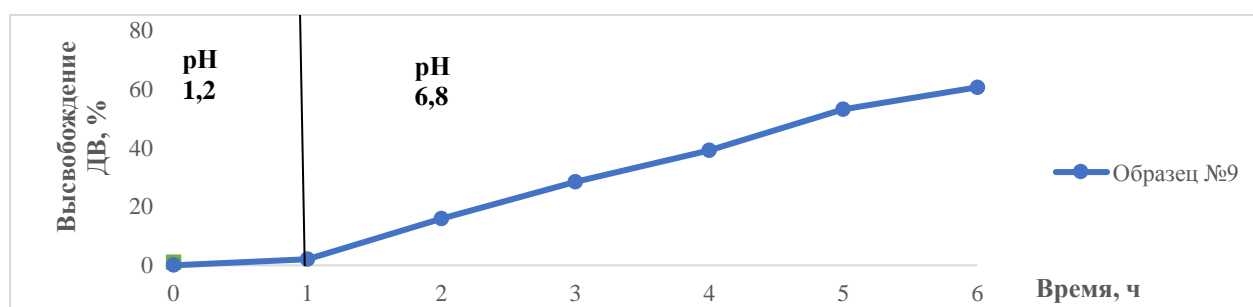


Рисунок 5. Профиль растворения ППГ ибупрофена состава № 9

При изучении реологических характеристик ППГ ибупрофена (рис. 6) было показано, что исследуемый образец на основе комплексной полимерной матрицы КПН и Soluplus® является вязко-упругим телом, с выраженным пределом текучести, псевдопластическим типом течения и тиксотропными свойствами. Значения пластической вязкости и предела текучести, вычисленных по модели Кэссона, составляют 1,14 Па·с и 27,9 Па, соответственно.

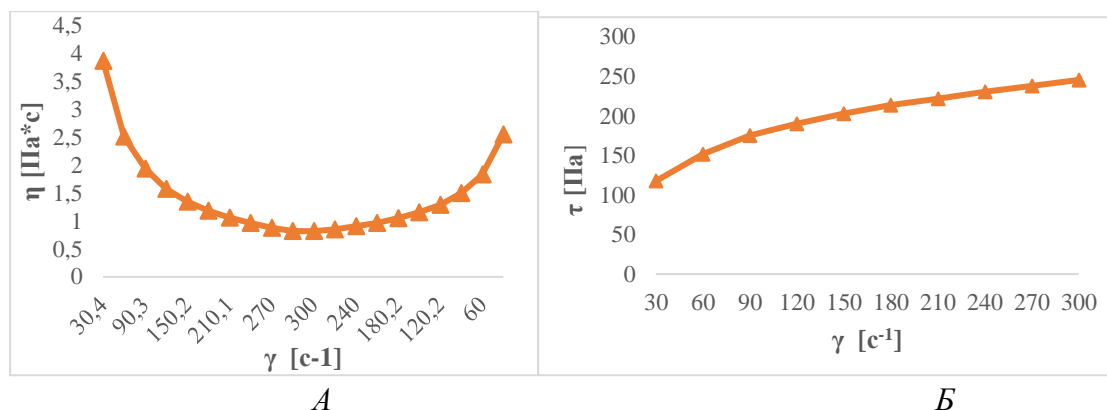


Рис.6 Реограммы экспериментального образца ППГ ибупрофена состава №9 при температуре 40°C: А – кривая вязкости; Б – кривая течения

Для улучшения органолептических свойств готовой ЛФ необходима была только коррекция вкуса, так как пероральный гель обладал собственным приятным сладковатым запахом. Исходя из полученных ранее экспериментальных данных, в качестве подсластителя для коррекции вкуса ППГ ибупрофена применяли синтетический сахарозаменитель аспартам в концентрации 0,05%.

Состав ППГ ибупрофена представлен в табл.4. Технологическая схема получения перорального пролонгированного геля ибупрофена приведена на рис. 7.

Таблица 4. Состав ППГ ибупрофена на 100 г геля

Состав ППГ	Масса, г
Ибупрофен	2,7
КПН	2,0
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза Blanose®	2,0
Soluplus®	4,0
Аспартам	0,05
Сорбиновая кислота	0,05
Калий фосфатный буферный раствор pH 6,8	До 100,0

На следующем этапе изучали стабильность состава в процессе хранения методом «ускоренного старения», срок годности составил 3 года. ППГ ибупрофена оценивали по показателям качества: описание, подлинность, pH водного извлечения, вязкость, растворение, масса содержимого упаковки, однородность дозирования, количественное определение (таблица 5).

Рисунок 7. Технологическая схема получения ППГ ибупрофена

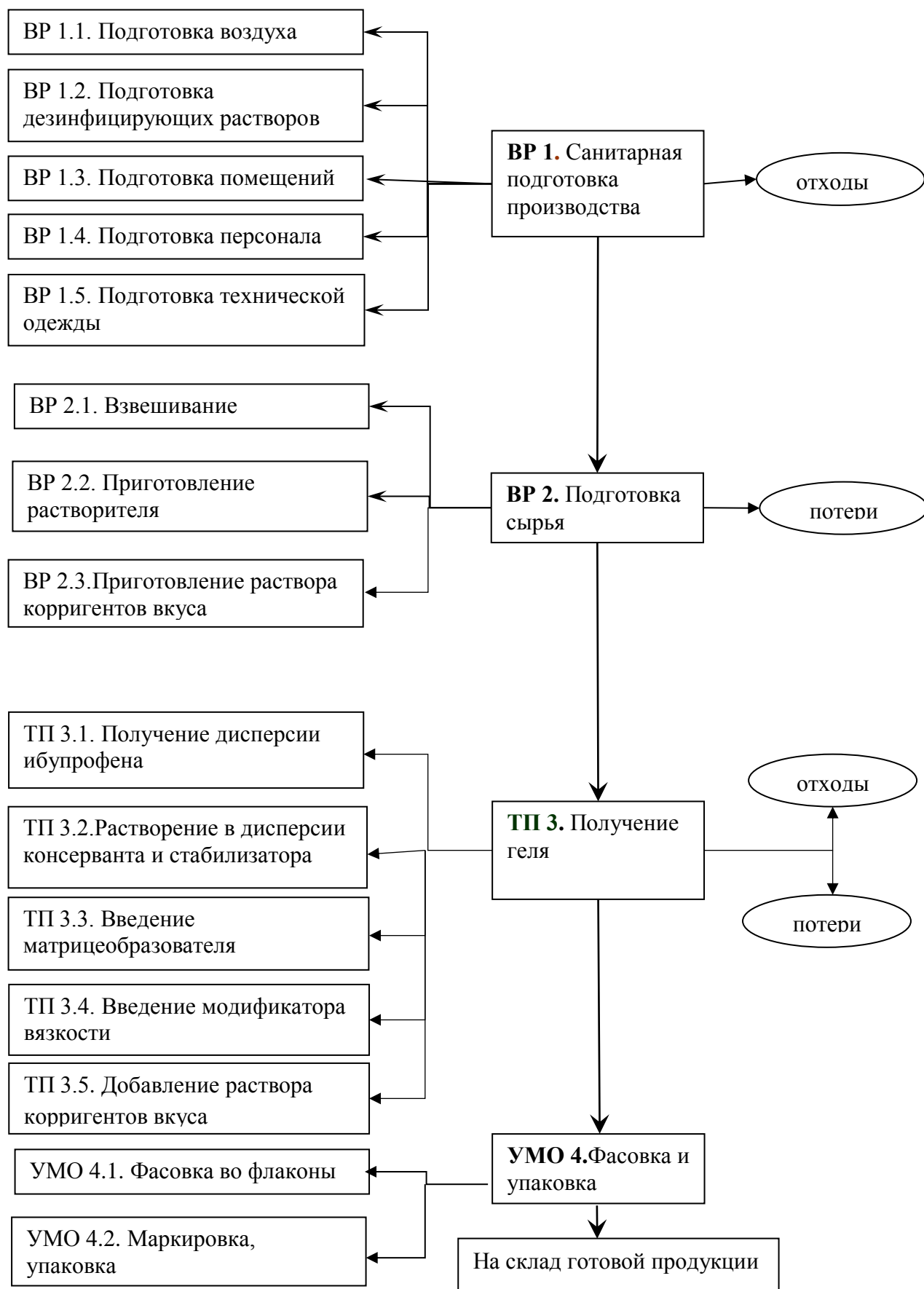


Таблица 5. Спецификации качества на «Пероральный пролонгированный гель нимесулида 1%» и «Пероральный пролонгированный гель ибупрофена 2,7%»

Показатель качества	Метод определения/ документация	Нормы	
		«Пероральный пролонгированный гель ибупрофена 2,7%»	«Пероральный пролонгированный гель нимесулида 1%»
Описание	Визуальный, органолептический ГФ XIII	Гомогенный гель от белого до молочно-белого цвета, с приятным запахом, сладкого вкуса	Гомогенный гель от молочно-белого до желтовато-оранжевого цвета, с запахом апельсина, сладкого вкуса
Подлинность	ИК-спектрометрия ГФ XIII	ИК-спектр высушенной пленки геля в области от 400 до 4000 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандарта ибупрофена	ИК-спектр высушенной пленки геля в области от 400 до 4000 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандарта нимесулида
	Высокоэффективная жидкостная хроматография ГФ XIII	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 210±2 нм по абсолютному и относительному временам удерживания в сравнении со стандартным раствором ибупрофена	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 390±2 нм по абсолютному и относительному временам удерживания в сравнении со стандартным раствором нимесулида
pH	ОФС. 1.4.1.0008.15 «Мази»	pH 5,5-6,0	pH 5,0-5,5
Вязкость	ОФС. 1.2.1.0015.15 «Вязкость»	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с ⁻¹ при температуре 20 °С, должна лежать в диапазоне 0,6-1,2 Па·с, предел текучести 22,0-28,0 Па	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с ⁻¹ при температуре 20 °С, должна лежать в диапазоне 0,55-0,65 Па·с, предел текучести 12,0-15,5 Па
Растворение	ОФС. 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»	Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии по степени высвобождения ибупрофена из лекарственной формы через 1, 3, 5 ч: Q ₁ -0-5%	Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии по степени высвобождения нимесулида из лекарственной формы через 1, 3, 5 ч: Q ₁ -0-5%

Показатель качества	Метод определения/ документация	Нормы	
		«Пероральный пролонгированный гель ибупрофена 2,7%»	«Пероральный пролонгированный гель нимесулида 1%»
		Q ₃ -25-35%	Q ₃ -40-60%
		Q ₅ -≥60%	Q ₅ -≥80%
Масса содержимого упаковки	ОФС. 1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы - 237,5.	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы - 237,5.
Количественное определение	Высокоэффективная жидкостная хроматография ГФ XIII	2,565 – 2,835 г в 100 г геля	0,950 – 1,050 г в 100 г геля
Однородность дозирования	ОФС. 1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования»	Количественное определение содержания ибупрофена в каждой единице лекарственного препарата проводят методом ВЭЖХ. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости $AV \leq 15\%$	Количественное определение содержания нимесулида в каждой единице лекарственного препарата проводят методом ВЭЖХ. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости $AV \leq 15\%$

Разработанные ППГ нимесулида и ибупрофена упаковывали и хранили во флаконах темного стекла объемом 250 мл в комплекте с мерным шприцем (Elm-plastic GmbH, Германия).

Общие выводы:

1. В результате изучения научных публикаций выбраны полимеры-матрицеобразователи, наиболее перспективные для разработки ППГ: КПН, Kollicoat®MAE 100 P, Carbopol 974 P NF, Carbopol 971 P NF, обладающие гелеобразующими свойствами и используемые в технологии ЛФ в качестве пролонгаторов.

2. Анализ физико-химических и технологических характеристик ЛВ, показал целесообразность введения их в ЛФ по типу суспензии. Были изучены гелеобразующие свойства матрицеобразователей: критическая концентрация гелеобразования (ККГ) КПН составила около 12,5%, Kollicoat®MAE 100 P - 20,0%, карбополов – 0,2-0,5%. Таким образом, была показана необходимость использования дополнительного гелеобразователя в качестве модификатора вязкости в связи со слабыми гелеобразующими свойствами КПН и Kollicoat®MAE 100 P.

3. Разработаны составы ППГ нимесулида и ибупрофена, стабильные в процессе хранения. Показано, что наиболее оптимальной композицией вспомогательных веществ для ППГ нимесулида является: Kollicoat® MAE 100 P 10,0%, Benecel® 2,0%, сорбиновая кислота 0,05%, аспартам 0,05%. Данный состав обладает выраженным пролонгированным эффектом (высвобождение в среду хлористоводородной кислоты pH 1,2 за 1 час составляет около 2%; в среду фосфатного буферного раствора pH 7,5 составляет после двух часов эксперимента $53,05 \pm 2,98\%$, на пятом часу - $81,79 \pm 6,88\%$). Наилучшим составом ППГ ибупрофена посчитали: КПН 5,0%, Blanose® 2,0%, Soluplus® 4,0%, сорбиновая кислота 0,05%, аспартам 0,05%. При проведении теста «Растворение» высвобождение из данного состава в среду 0,1 М хлористоводородной кислоты за 1 час эксперимента составляет около 3%, в среду калий-фосфатного буферного раствора pH 6,8 за три часа после начала эксперимента переходит около 30% ибупрофена, за шесть часов – $60,6 \pm 3,5\%$.

4. Изучено влияние концентрации матрицеобразователей и вида модификатора вязкости на параметры высвобождения ЛВ из ЛФ. Концентрация матрицеобразователя определяет количество перешедшего в раствор ЛВ – чем выше концентрация полимера, тем ниже высвобождение ЛВ, что характерно для матричных ЛФ. Показано, что вид модификатора вязкости оказывает значимое влияние на высвобождение ЛВ из ЛФ, что связано со структурой модификатора вязкости. Так, высвобождение ибупрофена из составов с использованием Blanose® и Benecel® в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8 на пятом часу эксперимента различается более чем в два раза ($53,1 \pm 3,2\%$ для образца с Blanose® и $106,8 \pm 1,02\%$ для образца с Benecel®).

5. Разработана технология получения ППГ нимесулида и ибупрофена.

6. Модифицированы методики анализа показателей качества нимесулида и ибупрофена в составе разработанных ЛФ. Определены показатели качества разработанных ППГ нимесулида и ибупрофена, показано их соответствие современным фармакопейным требованиям.

7. Определены сроки годности разработанных ЛФ нимесулида и ибупрофена методом «ускоренного старения», которые составили 1 и 3 года соответственно.

8. Разработаны нормативные документы на ППГ нимесулида и ибупрофена: НД «Пероральный пролонгированный гель нимесулида, 1,0%», НД «Пероральный пролонгированный гель ибупрофена, 2,7%», лабораторные регламенты на производство перорального пролонгированного геля нимесулида, 1,0%, перорального пролонгированного геля ибупрофена, 2,7%.

Практические рекомендации. Разработанные лекарственные формы нимесулида и ибупрофена могут быть зарегистрированы как ЛП, а разработанная технология ППГ нимесулида и ибупрофена может быть масштабирована на производстве. Рекомендуется учитывать технологические и реологические параметры ЛФ при выборе технологического оборудования и условий производства.

Перспективой дальнейшей разработки темы является наработка образцов ППГ нимесулида и ибупрофена для проведения доклинических исследований, а именно изучения фармакокинетических свойств, включая биодоступность ЛП, изучение специфической фармакологической активности, общетоксического действия. На основе полученных результатов можно сделать вывод, о перспективности разработки ППГ с другими ФС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н. Перспективы разработки пероральных пролонгированных гелей // II Молодежный международный форум медицинских наук «MedWays». - 26-27 ноября 2013, Москва. – С. 194

2. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н. Изучение возможности применения полимеров акриловой и полиметакриловой кислот для получения пероральных гелей с модифицированным высвобождением // 70-ый сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» Пятигорского медико-фармацевтического института. – 2014. – С.102-105

3. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О. Определение структурно-механических и биофармацевтических свойств гелей на основе интерполимерного комплекса полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля // XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - 7-11 апреля 2014, Москва. – С. 196

4. Осипова Е.А., **Бахрушина Е.О.** Технологические аспекты разработки перорального пролонгированного геля ибупрофена // Сборник тезисов ежегодной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Медицинская весна-2015». - 19 мая 2015, Москва. – С.215-216
5. Анурова М.Н., **Бахрушина Е.О.**, Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм// **Химико-фармацевтический журнал.** – 2015. – Т. 49. – №9. – С.39-46
6. **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н. Разработка экспериментально обоснованного состава перорального пролонгированного геля нимесулида на основе сополимера метакриловой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. – № 2(11). – 2015. – С. 80-83
7. **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н. Разработка рецептуры и технологии перорального пролонгированного геля с нестероидным противовоспалительным средством на основе композиционного полимерного носителя // Сборник IX международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия». - 13-14 марта 2015, Новосибирск. – Часть 7. – 2 (9). – С. 76-78
8. **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н. Разработка комбинированных матричных систем пероральных гелей противовоспалительного действия с оптимальными биофармацевтическими характеристиками // Сборник тезисов VI Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2015». - 2-4 декабря 2015, Санкт-Петербург. – С. 430-431
9. Анурова М.Н., **Бахрушина Е.О.**, Демина Н.Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – №4 (13). – 2015. – С.64-73
10. Анурова М.Н. Принципы коррекции вкуса пероральных гелей с синтетическими лекарственными веществами / Анурова М.Н., **Бахрушина Е.О.**, Пятигорская Н.В., Ямбикова О.М. // Фармация и фармакология. – № 4 (11). – 2015. – С. 15-20
11. Антипова Ю.В., **Бахрушина Е.О.** Разработка состава и технологии получения перорального пролонгированного геля ибупрофена с использованием экструзии горячего расплава // Сборник тезисов ежегодной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Медицинская весна-2016». - 11 мая 2016, Москва. - С.585-586
12. Antipova Y.V. Biopharmaceutical study of oral Ibuprofen complex polymer matrix gel with modified release / Antipova Y.V., **Bakhrushina E.O.**, Anurova M.N., Nifontova G.O. // Сборник тезисов VI Международная конференция Физтехбио. - 24-28 мая 2016 года Московский физико-технический институт, Долгопрудный. – С. 51-52

13. Анурова М.Н., **Бахрушина Е.О.**, Демина Н.Б. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе производных акриловой и полиметакриловой кислот // **Фармация**. – №6. – 2016. – С. 35-39.
14. Антипова Ю.В., **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н. Разработка методики количественного определения ибупрофена в пероральном пролонгированном геле // **Здоровье и образование в XXI веке**. – Vol.15. – №5. – 2016. – С.113-116.
15. **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н. Обоснование состава перорального пролонгированного геля ибупрофена на основе отечественного матрицеобразователя композиционного полимерного носителя // **Здоровье и образование в XXI веке**. – Vol.15. – №5. – 2016. – С. 117-120.
16. Анурова М.Н., **Бахрушина Е.О.**, Кречетов С.П. Изучение влияния состава комбинированной матрицы на реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – № 4 (17). – 2016. – С. 46-52
17. Anurova M.N. The development of innovative dosage forms nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ Anurova M.N., **Bakhrushina E.O.**, Krasnuk I.I., Diomina N.B. // The collection includes 7th International Conference on Science and Technology by SCIEURO. - 23-29 October 2016, London. – Pp. 128-138
18. **Bakhrushina E.O.**, Anurova M.N., Smirnov V.V., Diomina N.B. Validation techniques quantification ibuprofen sustained release oral gel composition // Proceedings of the 12th European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. - 5th December 2016, Vienna. – Pp.105-110
19. **Бахрушина Е.О.** Изучение технологических и биофармацевтических характеристик экспериментальных образцов перорального пролонгированного геля ибупрофена / **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н., Демина Н.Б., Краснюк И.И. // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2017. – Т.20. – №1. – С. 3-6
20. **Бахрушина Е.О.** Разработка методик анализа пролонгированного перорального геля нимесулида / **Бахрушина Е.О.**, Анурова М.Н., Смирнов В.В., Демина Н.Б. // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2017. – Т.51. – №2. – С.34-39