

УДК 615.454.122

АКВАКОМПЛЕКС ГЛИЦЕРОСОЛЬВАТА ТИТАНА (ТИЗОЛЬ®) — ОРИГИНАЛЬНАЯ ОСНОВА (ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЕМЕЛЬЯНОВ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ

генеральный директор

МАХОТИНА МАРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНАк.фарм.н., заместитель технического директора
ООО «ОЛИМП»**ПЕТРОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ**

д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

СМАГИНА ТАМАРА АЛЕКСАНДРОВНА

к.фарм.н., доцент

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Аннотация: В статье приведены данные об оригинальной основе аквакомплекса глицеросольвата титана (Тизоль®) для получения лекарственных средств в виде мягких лекарственных форм. Подтверждено, что аквакомплекс глицеросольвата титана (АГТ) удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к основам для получения мазей: имеет мягкую консистенцию, безопасен для организма и не вызывает побочных реакций, хорошо совмещается с лекарственными веществами, обеспечивает их высокую биодоступность, придает мази необходимые реологические и физико-химические свойства, обладает химической индифферентностью и стабильностью в процессе хранения, легко наносится на кожный покров и удаляется с него.

Ключевые слова: Аквакомплекс глицеросольвата титана, АГТ, Тизоль®, основа, вспомогательное вещество, мягкая лекарственная форма.

THE ORIGINAL BASE (AUXILIARY SUBSTANCE) TIZOL® FOR THE PRODUCTION OF DRUGS

**Emel'yanov Alexandr Andreevich, Makhotina Mariya Vyacheslavovna,
Petrov Alexandr Yurievich, Smagina Tamara Alexandrovna**

Abstract: The article provides data on the original base of the titanium glycerosolvate aquacomplex (Tizol®) for production drugs in the form of soft dosage forms. It was confirmed that titanium glycerosolvate aquacomplex (TGA) meets all the requirements for the bases for obtaining ointments: it has a soft consistency, is safe for the body and does not cause side reactions, it combines well with medicinal substances, ensures their high bioavailability, gives the ointment the necessary rheological and physicochemical properties, possesses chemical indifference and stability during storage, is easily applied to the skin and removed from it.

Keywords: Titanium glycerosolvate aquacomplex, TGA, Tizol®, base, auxiliary substance, soft dosage form.

Среди большого количества лекарственных средств важную часть составляют мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раны [1]. Это связано с наличием ряда преимуществ у этой лекарственной формы: простота применения, достижение высокой концентрации лекарственных средств в месте нанесения (коже, тканях, биологических средах), безопасность и отсутствие системных побочных реакций на организм [2, с. 46].

Известно, что любая мазь состоит из одной или нескольких фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ – веществ неорганического или органического происхождения, используемых в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств [3].

К вспомогательным веществам для получения мазей относятся: мягкие основы, эмульгаторы, гелеобразователи, консерванты, антиоксиданты, проводники фармацевтических субстанций и др.

Основа обеспечивает требуемый объем мази, ее соответствующую консистенцию, является носителем лекарственных компонентов и напрямую влияет на потребительские свойства и фармакологический эффект мази [4, с. 24]. Для обеспечения максимального терапевтического эффекта мази к ее основе предъявляются следующие требования: мягкая консистенция; фармакологическая индифферентность; хорошее сочетание с лекарственными веществами; обеспечение биодоступности лекарственных веществ; способность придавать лекарственной форме необходимые реологические (вязкость, текучесть, пластичность) и физико-химические свойства; химическая индифферентность и стабильность в процессе хранения; устойчивость к воздействию микроорганизмов; способность легко наноситься на кожный покров и удаляться с него [5, с. 6].

Поскольку известно, что основа напрямую влияет на процессы всасывания и высвобождение действующих компонентов в патологическом очаге, то поиск основы, обеспечивающей максимальную биодоступность, и, соответственно, оптимальное фармакологическое действие, является основной задачей при разработке мазей.

Перспективной оригинальной основой для получения мазей является аквакомплекс глицеро-сольвата титана (АГТ) – Тизоль® гель для местного и наружного применения, разработанный и выпускаемый фармацевтическим предприятием ООО «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов» («ОЛИМП») (г. Екатеринбург). Согласно Приказу МЗ РФ от 16.08.1993 г. №192 Тизоль® внесен в Государственный реестр лекарственных средств.

Тизоль® согласно имеющейся нормативной документации (ФСП 42-3157-06) разрешен к применению в качестве лекарственного препарата для местного и наружного применения и в качестве основы для приготовления лекарственных средств. Возможность использования Тизоля® в качестве основы представлена в разделе «Особые указания» в Инструкции по медицинскому применению, в котором указано, что Тизоль® «сочетается со многими лекарственными веществами различного химического состава и строения и может использоваться как основа для приготовления мягких лекарственных форм» [6, с. 2].

Тизоль® представляет собой органическое металлокомплексное соединение – аквакомплекс глицеро-сольвата титана (АГТ) 100%. Благодаря такой структуре, АГТ (Тизоль®) обладает микробиологической чистотой, стерильностью, противовоспалительным, антимикробным действием, уменьшает воспалительные явления, обеспечивает протекторное и противоотечное, местное анальгезирующее действие, обладает высокой проникающей способностью через кожу и слизистые.

АГТ (Тизоль®) имеет мягкую консистенцию и представляет собой густую, непрозрачную, нетекучую массу белого цвета с сероватым оттенком со слабым специфическим запахом [7, с. 43].

Изучены фармакокинетика и фармакодинамика АГТ (Тизоль®). Подтверждено, что он быстро всасывается и распределяется в коже, подкожной клетчатке и прилежащих тканях. АГТ (Тизоль®) не накапливает жидкость в тканях, предохраняет их от высыхания, усиливает оксигенацию. В организме не накапливается, выводится в течение 20-24 часов в неизменном виде почками (42%), через кишечник (48%), потовыми железами (6,2%), через слизистые оболочки дыхательных путей (3,8%) [6, с. 1].

В отличие от большинства известных мазей в состав мазей на основе АГТ (Тизоль®) не требуется добавления других вспомогательных веществ (эмульгаторов, гелеобразователей, консервантов,

стабилизаторов, проводников фармацевтических субстанций), поскольку эти функции выполняет основа АГТ (Тизоль®).

Результатами фармакологических и клинических исследований, проведенных в ведущих научных центрах России (ГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ОМНПЦ «Онкология», РНЦ рентгенорадиологии МЗ РФ, НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГУ Институт ревматологии РАМН, Клиническая больница №6 им. А.И. Бурназяна ФМБА МЗ РФ и т.д.), подтверждены безопасность мягких лекарственных форм на основе АГТ (Тизоль®) в различных областях медицины и отсутствие аллергических реакций при их применении.

Благодаря проведенным исследованиям ведущими специалистами медицинских, учебных и фармацевтических организаций было предложено и изучено более 100 составов мазей на основе АГТ (Тизоль®) для использования их в различных областях медицины: онкологии, радиологии, хирургии, ревматологии, дерматологии, стоматологии, гинекологии, отоларингологии, офтальмологии и т.д. На основании проведенных исследований издан справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль», г. Екатеринбург, под ред. д.ф.н., проф. А.Ю. Петрова, который в настоящее время используется в практической деятельности аптечных и медицинских организаций [8] и включает подробное описание технологии изготовления и контроль качества прописей, области их применения, фармакологическое действие каждого состава.

Проведенные на кафедре фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России технологические исследования показали, что АГТ (Тизоль®) легко наносится на кожу, не оставляет жирного блеска, не растекается по коже, легко смывается водой, не разрушает и хорошо сочетается с вводимыми в него лекарственными веществами разной химической природы без использования дополнительных вспомогательных веществ (стабилизаторов, загустителей, консервантов, проводников фармацевтических субстанций), что приводит к получению однородных мазей, имеющих стабильную мягкую консистенцию. В результате смешивания при комнатной температуре основы АГТ (Тизоль®) с лекарственными веществами получают однородные нерасслаивающиеся мази с цветом и запахом входящих в состав компонентов [9, с. 50]. При этом подтверждено, что АГТ (Тизоль®) не только сохраняет структуру введенных в него лекарственных веществ, но и повышает их терапевтическую активность.

Так, при введении в АГТ (Тизоль®) водного раствора ферментов фитопаина и папаина, входящих в состав зубных паст, активность ферментов не только сохраняется, но и увеличивается на 10-15% [10, с. 35].

В ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России подтверждено, что АГТ (Тизоль®), сочетаясь с ксимедоном, способствует сохранению структуры фармацевтической субстанции, защищает ее от биотрансформации в крови, тем самым пролонгируя ее действие в организме и повышая терапевтическую активность при лечении ожоговых ран [11, с. 54].

В результате проведения в ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России химических анализов и биофармацевтических исследований мазей на основе АГТ (Тизоль®) было изучено влияние природы основы АГТ (Тизоль®) на степень и скорость высвобождения из нее лекарственных средств [12, 13].

Так, на кафедре фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России подтверждена высокая степень высвобождения лекарственных средств из составов на основе АГТ (Тизоль®) по сравнению с некоторыми широко применяемыми мазевыми основами (вазелин, вазелин с ДМСО). Показано, что скорость высвобождения субстанций из основы АГТ (Тизоль®) выше на 66% по сравнению с комплексом вазелин – лекарственное средство, на 30% по сравнению с комплексом вазелин – ДМСО – лекарственное средство [12, с. 9-10].

На кафедре химии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России способность лекарственных веществ высвобождаться из основы АГТ (Тизоль®) была оценена методом *in vitro* путем диффузии лекарственных средств из основы через полупроницаемые мембраны в диализную среду (физиологический раствор). Сравнительное изучение динамики высвобождения диклофенака натрия и лидокаина гидрохлорида из мазей на основе АГТ (Тизоль®) и на абсорбционной основе (сплав вазелин-ланолин), подтвер-

дило более высокую степень высвобождения субстанций из основы АГТ (Тизоль®) и их пролонгированное высвобождение в течение 8 часов [13, с. 15].

Диффузионная способность натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида из мази на основе АГТ (Тизоль®) в агаровую среду была изучена на модели железа (III) - салицилового индикатора в сравнении с диффузией из вазелин-ланолиновой основы. Подтверждено, что скорость диффузии салициловой кислоты из основы АГТ (Тизоль®) примерно в 1,3 раза больше, чем из дифильной основы, что свидетельствует о более быстром высвобождении лекарственных средств из основы АГТ (Тизоль®) [13, с. 16].

Более высокая степень высвобождения лекарственных веществ из мазей на основе АГТ (Тизоль®) была доказана также в сравнении с известными мазями промышленного производства [14, с. 10]. Так, методом равновесного диализа по Кривчинскому на примере высвобождения диклофенака натрия подтверждена более высокая биодоступность мазей на основе АГТ (Тизоль®) по сравнению с аналогичными гидрофильными мазями промышленного производства («Диклофенак-Акри®», «Вольтарен® Эмульгель»). Максимальная биодоступность диклофенака натрия достигается через 3-3,5 часа и составляет 36,6% для мази на основе АГТ (Тизоль®), 32,6% – для «Вольтарен® Эмульгеля», 16,5% – для мази «Диклофенак-Акри®».

Основа АГТ (Тизоль®) способствует пролонгированному действию введенных в нее лекарственных веществ, снижает их токсическое действие, усиливает фармакологическое действие препаратов, позволяет эффективно использовать их в минимальных концентрациях [15, с. 14]. При применении составов с АГТ (Тизоль®) повышается терапевтическая концентрация препаратов в очаге, что приводит к ускорению сроков лечения, сокращению расхода лекарственных веществ, достижению постоянства дозирования и уменьшению периодичности введения препаратов до одного раза в сутки.

Исследования реологических характеристик основы АГТ (Тизоль®) и составов Тизоль® с диклофенаком 0,5% и лидокаином 1%, Тизоль® с лидазой 64УЕ были проведены на вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro в Волгоградском государственном медицинском университете [16, с. 44-47]. Показано, что основа АГТ (Тизоль®) и мази на этой основе обладают оптимальными технологическими свойствами (консистенцией, намазываемостью), а также тиксотропностью, т.е. способностью полностью восстанавливать структуру после механического воздействия. Результаты определения механической стабильности основы АГТ (Тизоль®) и мазей на его основе, рассчитанной как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы к пределу прочности структуры разрушенной системы, указывают на наличие коагуляционных связей в структуре исследуемых мазей, что обеспечивает тиксотропность их структуры и сохраняемость реологических свойств при длительном хранении.

АГТ (Тизоль®) обладает коллоидной стабильностью и оптимальными физико-химическими свойствами (рН от 4,0 до 5,5; относительная вязкость от 1,95 до 2,10) для использования его в качестве средства для местного и наружного применения [12, с. 11].

Согласно нормативной документации физическая и физико-химическая стабильность (коллоидная стабильность, рН, вязкость, показатель преломления и т.д.), а также микробиологическая чистота основы АГТ (Тизоль®) сохраняется в течение 2-х и более лет в зависимости от герметичности упаковки. Установлено наличие самоподдерживающейся стерильности АГТ (Тизоль®) и антимикробной активности по отношению к тест-штаммам *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* при разведении 1:10, что вероятно связано с наличием титана в структуре АГТ (Тизоль®) [12].

Благодаря своей металлокомплексной структуре АГТ (Тизоль®) способен сохранять микробиологическую, физическую и физико-химическую стабильность мазей на его основе в течение длительного времени, что подтверждено отсутствием расслоения в образцах, соответствием внешнего вида, рН, подлинности и количественного содержания лекарственных средств в составе мазей на основе АГТ (Тизоль®), отсутствием их микробной контаминации в течение всего срока исследования [12, с. 12].

Таким образом, подтверждено, что АГТ (Тизоль®) удовлетворяет требованиям, предъявляемым к основам (вспомогательным веществам) для получения лекарственных средств в виде мягких лекарственных форм, и в отличие от большинства известных мазей не требует добавления в состав других вспомогательных веществ (эмульгаторов, гелеобразователей, консервантов, стабилизаторов, провод-

ников фармацевтических субстанций). Основа АГТ (Тизоль®) имеет мягкую консистенцию, безопасен для организма и не вызывает побочных реакций, хорошо совмещается с лекарственными веществами, обеспечивает их высокую биодоступность, придает мази необходимые реологические и физико-химические свойства, является химически индифферентным и стабильным в процессе хранения, легко наносится на кожный покров и удаляется с него.

Эффективность и безопасность лекарственных средств, полученных на основе АГТ (Тизоль®), подтверждены результатами их доклинических и клинических исследований, а также данными многолетней медицинской практики, что подтверждает целесообразность использования оригинальной основы аквакомплекса глицеросольвата титана (Тизоль®) для получения лекарственных средств в условиях промышленного производства и аптечного изготовления.

Список литературы

1. Краснюк, И. Н. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм / И. Н. Краснюк. - Москва : Академия, 2004. - 464с.
2. Возможности лекарственного препарата Тизоль для фармацевтической технологии / И. В. Емельянова [и др.] // Актуальные вопросы фармации: материалы конференции. – Тюмень, 2011. – С. 46-47.
3. ОФС.1.4.1.0001.15. Лекарственные формы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0001-15-lekarstvennye-formy/>.
4. Багирова, В. Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – №2. – С. 24-26.
5. Мягкие лекарственные формы : учеб.-метод. Пособие / Н. Г. Базарнова, И.В. Картавых // - Барнаул : Издательство АлтГУ. – 2013. – 27 с.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизоль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tisolium.ru/about-tisolium/instruktsiya/>.
7. Оригинальный лекарственный препарат Тизоль гель для аппликационного способа введения препаратов/ И. В. Емельянова [и др.] // Актуальные достижения европейской науки : материалы II-й международной научно-практической конференции. – София, 2011. – С. 43-45.
8. Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль : справочник / И. В. Емельянова [и др.] // – Екатеринбург : ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. – 2016. – 108 с.
9. Тизоль – новый высокоэффективный лекарственный гель / Т. А. Смагина [и др.] // Фармацевтическое образование и наука – практической фармации : материалы межрегиональной научно-практической конференции УралФО, посвященной 40-летию фармацевтического факультета. – Тюмень, 2004. – С. 49-50.
10. Беляева, О. Н. Аквакомплекс глицеросольвата титана как стабилизатор активности ферментативных систем в суспензионной среде диоксида кремния / О. Н. Беляева, А. Ю. Кривова, А. П. Нечаев // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2011. – № 6. – С. 34–36.
11. Ларионова, К. Д. Патогенетическое обоснование местного применения лекарственных композиций с высокой транскутанной активностью в лечении ожоговых ран : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03, 14.01.15 / Ларионова Ксения Даниловна. – Нижний Новгород, 2014. – 158 с.
12. Махотина М. В. Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль геля : автореферат дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01 / Махотина Мария Вячеславовна. – Пермь, 2018. – 24 с.
13. Емельянов, А. С. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации / А. С. Емельянов, Е. А. Филатова, И. В. Емельянова // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль : сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 10 декабря 2009. – Екатеринбург, 2010. – С. 7–19.
14. Кобелева, Т. А. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе : монография / Т. А. Кобелева, А. И. Сичко, К. И. Илиев // – Тамбов: Издательство ООО «Консалтинговая компания Юком». – 2017. – 88 с.

15. Гагин П.А. Тизоль и его применение в медицинской практике / Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 42-й Всеросс. научной конференции с междунар. участием студентов и молодых ученых. – Тюмень. – 2008. – С. 14.

16. Исследование реологических характеристик оригинальной основы Тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям / М. В. Махотина, Б. Б. Сысуев, А. Ю. Петров, И. В. Емельянова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3 (16). – С. 44–47.