

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

Розробка складу та технології піни нашкірної

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МГХФ-23

Товстига А. Р.

Науковий керівник к. фарм. н., доц. Роїк О. М.

Рецензент к. хім. н., доц. Кузьміна Г. І.

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація.
(шифр і назва)

Освітня програма Промислова фармація
(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри ПФ
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ 27 ” листопада 2024 року

З А В Д А Н Н Я
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Товстизі Анні Русланівні
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розробка складу та технології піни нашкірної

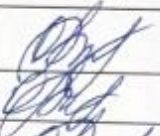
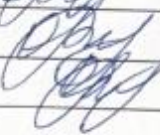
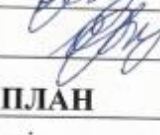
Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н., затверджені
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)
наказом вищого навчального закладу від “03_” вересня 2024 р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: наукові та науково-практичні джерела медичної та фармацевтичної літератури, методи інформаційного пошуку, порівняння та систематичного аналізу, вітчизняні та міжнародні нормативно-правові акти, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати)
розробити склад піни нашкірної на основі лідокаїну та декспантенолу; обґрунтувати вибір лікарської форми; розробити стадії технологічного процесу одержання піни; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М., к.фарм.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	виконано
2	Розділ 1. Огляд літератури щодо розробки знеболюючих засобів	24.09.2024-07.10.2024	виконано
3	Розділ 2. Формацевтична розробка лікарського засобу на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3. Розробка технології виробництва піни нашкірної на основі декспантенолу з лідокаїном	16.10.24 - 30.10.24	виконано
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24 - 21.11.24	виконано
8	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	21.11.2024 -22.11.2024	виконано
9	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	виконано

З завданням ознайомлений:

Студент

 Анна ТОВСТИГА

Науковий керівник роботи

 Олена РОІК

АНОТАЦІЯ

**Товстига А. Р. Розробка складу та технології піни нашкірної. –
Рукопис.**

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено розробці складу та технології виготовлення лікарського засобу у формі піни нашкірної для зовнішнього застосування на основі декспантенолу та лідокаїну. Здійснено аналіз вітчизняного ринку препаратів для місцевої анестезії. Фармацевтична розробка включала обґрунтування вибору відповідної лікарської форми, складу препарату, технології виробництва.

Розроблено склад та промислову технологію виробництва лікарського засобу у формі піни нашкірної на основі лідокаїну та декспантенолу. Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці лікарської форми під тиском, витримують випробування за показниками якості, активні фармацевтичні інгредієнти й допоміжні речовини є сумісними та не утворюють побічних продуктів.

Ключові слова: піна нашкірна, знеболюючі засоби, декспантенол, лідокаїн, фармацевтична розробка, пропелент.

ABSTRACT

Tovstyga A. R. Development of the composition and technology of cutaneous foam. – Manuscript.

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of manufacturing a medicinal product in the form of cutaneous foam for external use based on dexpanthenol and lidocaine. An analysis of the domestic market of drugs for local anesthesia was carried out. Pharmaceutical development included the justification of the choice of the appropriate dosage form, composition of the drug, production technology.

The composition and industrial technology of manufacturing a medicinal product in the form of cutaneous foam based on lidocaine and dexpanthenol were developed. It was found that the excipients used in the development of the pressurized dosage form withstand quality tests, the active pharmaceutical ingredients and excipients are compatible and do not form by-products.

Keywords: transdermal foam, analgesics, dexpanthenol, lidocaine, pharmaceutical development, propellant.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТХ – анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЄФ – Європейська Фармакопея;
ІЧ - інфрачервоний;
ККМ – критична концентрація міцелоутворення;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛП – лікарський препарат;
МА – місцевий анестетик;
МКЯ – методи контролю якості;
МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України;
НД – нормативна документація;
ПАБК – пара-амінобензойна кислота;
ПАР – поверхнево-активна речовина;
ТШХ – тонкошарова хроматографія;
ЦНС – центральна нервова система;
CAS – Chemical Abstracts Service;
FDI – Food and Drug Administration;
GMP – Good manufacturing practice;
ЛН – лідокаїну гідрохлорид.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ ЗНЕБОЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ.....	12
1.1. Загальна характеристика анестезувальних препаратів	12
1.2. Механізм анестезуючої дії.....	13
1.3. Аналіз українського ринку місцевих анестетиків.....	18
1.4. Аерозоль як лікарська форма.....	23
1.5. Переваги пінних засобів.....	30
Висновки до розділу 1.....	40
РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ДЕКСПАНТЕНОЛУ З ЛІДОКАЇНОМ У ФОРМІ ПІНИ.....	41
2.1. Фармацевтична розробка.....	41
2.2. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів.....	43
2.3. Характеристика допоміжних речовин.....	46
2.4. Методика приготування експериментального зразка піни на шкірній та розробка рецептури.....	55
2.5. Вплив пропеленту на технологічні якості аерозолі.....	64
2.6. Контроль якості піни.....	68
Висновки до розділу 2.....	71
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ПІНИ НАШКІРНОЇ НА ОСНОВІ ДЕКСПАНТЕНОЛУ З ЛІДОКАЇНОМ.....	72
3.1. Обґрунтування вибору лікарської форми.....	72
3.2. Основне технологічне обладнання.....	73
3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання піни.....	78
3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту.....	84
Висновки до розділу 3.....	87
ВИСНОВКИ.....	88
Список використаних джерел.....	92
ДОДАТОК.....	98

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. За останні роки місцевоанестезуючі засоби з групи амідів, у тому числі лідокаїну гідрохлорид, відкрили нові можливості для підвищення ефективності та безпечності контролю над болем. Вони широко використовуються для різних методів регіональної анестезії, забезпечення інтраопераційної анестезії й аналгезії, а також для лікування гострого і хронічного болю. Відомі такі способи введення, як нейроаксіальний, перинеуральний, місцевий, трансдермальний, внутрішньовенний та різні інфільтративні підходи.

Серед інших лікарських препаратів анестетики за частотою розвитку лікарських ускладнень стабільно займають одне з перших місць у зв'язку з широким застосуванням у медичній практиці та здатністю викликати негативні реакції організму, аж до летального результату. Несприятливі побічні ефекти токсичного характеру розвиваються, як правило, на тлі підвищених концентрацій препарату в крові при використанні їх у дозах, що перевищують рекомендовані, при випадковому попаданні в судинне русло, при швидкому введенні препарату, а також при введенні пацієнтам з повільним типом метаболізму. Найчастіше місцеві анестетики викликають різноманітні алергічні реакції до анафілактичного шоку.

Лідокаїн, як і всі анестетики, може стати причиною отруєнь в результаті передозування, або індивідуальної непереносимості, отже, може викликати токсичні ефекти. Тому, виникає необхідність розробки ефективного знеболюючого засобу для місцевого застосування з мінімальними ризиками виникнення побічних ефектів.

Лідокаїн пройшов широку клінічну апробацію і показав високу ефективність безпечного контролю над болем у разі нашкірного застосування. Механізм блокування больової чутливості, що викликається лідокаїном, реалізується через блокаду потенціалзалежних натрієвих каналів, що перешкоджає генерації імпульсів у терміналях чутливих нервів і проведенню

імпульсів по нервових волокнах. Даний препарат характеризується як швидкодіючий потужний анестетик із мінімальною кардіотоксичністю, що має вазодилатуючі властивості. Він пригнічує проведення не тільки больових імпульсів, але й імпульсів інших модальностей гіпералгезії. Отже, лідокаїн послаблює сенсibiliзацію периферичних ноцицепторів та центральну гіперзбудливість через дію блокатора натрієвого каналу.

Оскільки лідокаїн має сильні протизапальні властивості, більш потужні, ніж традиційні протизапальні препарати, із меншою кількістю побічних ефектів розробка лікарського засобу на основі лідокаїну з декспантенолом у формі піни нашкірної є актуальною для знеболення та лікування різних ушкоджень шкіри та слизових оболонок, у тому числі при опіків, асептичних післяопераційних ран, трансплантатів шкіри, бульозного та пухирчастого дерматитів.

Мета дослідження. Мета даної роботи — обґрунтування складу, розробка технології та методів контролю якості лікарського засобу у формі піни нашкірної для зовнішнього застосування на основі лідокаїну та декспантенолу для знеболення та лікування різних ушкоджень шкіри.

Завдання дослідження: здійснити загальну характеристику анестезувальних препаратів; розглянути механізм анестезуючої дії; провести аналіз українського ринку місцевих анестетиків; охарактеризувати аерозоль як лікарську форму; навести переваги пінних засобів; охарактеризувати активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини; описати методику приготування експериментального зразка піни нашкірної та розробки рецептури; з'ясувати вплив пропеленту на технологічні якості аерозолю; викласти методики контролю якості піни; обґрунтувати вибір лікарської форми; описати основне технологічне обладнання; розробити стадії технологічного процесу одержання піни; здійснити контроль якості в процесі виробництва готового продукту.

Об'єкти дослідження: активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини лікарського засобу.

Предмет дослідження: обґрунтування складу лікарського засобу у формі піни нашкірної для зовнішнього застосування на основі лідокаїну й декспантенолу, технології його виробництва та методів контролю якості.

Методи дослідження. Для досягнення мети під час дослідження були використані: аналітичний огляд наукової, статистичної, практичної літератури у мережі Інтернет та на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу з метою систематизації та оптимізації даних, які можуть бути застосовані для розробки складу та технології виробництва лікарського засобу у формі піни нашкірної для зовнішнього застосування на основі лідокаїну та декспантенолу.

Практична цінність результатів полягає в розробці технології виготовлення лікарського засобу у формі піни нашкірної на основі лідокаїну та декспантенолу для знеболення та лікування різних ушкоджень шкіри.

Елементи наукової новизни. Теоретично обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію ЛЗ у формі піни нашкірної на основі лідокаїну та декспантенолу для знеболення й лікування різних ушкоджень шкіри.

Апробація роботи. Результати кваліфікаційної роботи апробовано на Всеукраїнської науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» 9-12 квітня 2024 р. м. Одеса, Україна та опубліковано тези доповіді: «Перспективи створення знеболюючих лікарських засобів».

Обґрунтовано склад піни нашкірної знеболюючої дії та опубліковано статтю «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі піни нашкірної знеболюючої дії» у журналі «Health & Education» № 4, 2024.

Публікації:

- Товстига А. Р., Салій О. О., Попова М. Е. «Перспективи створення знеболюючих лікарських засобів». *«Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*: матер. Всеукраїнської наук.-практич. конфер. з міжнарод. участю, Одеса, 9-12 квітня 2024 р.

- Попова М. Е., Салій О. О., Товстига А. Р., Страшний В. В. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі піни нашкірної знеболюючої дії. *Health & Education*. 2024. № 4.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 69 найменувань та одного додатка. Робота викладена на 100 сторінках друкованого тексту, містить 11 таблиць, 16 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ ЗНЕБОЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ

1.1. Загальна характеристика анестезувальних препаратів

Найзручнішим і найбезпечнішим способом зняття болю є місцева анестезія, ефективність якої багато в чому за лежить від використаного анестетика [1].

Однією із суттєвих переваг місцевої анестезії є забезпечення тривалої, безпечної, керованої втрати чутливості певної ділянки тіла з мінімальною кількістю побічних ефектів [2].

Анестезувальні препарати (місцевоанестезувальні препарати; лат. *praeparata anaesthetica*) — лікарські препарати (ЛП), які пригнічують збудливість кінцевих апаратів чутливих нервів та блокують проведення імпульсів по нервових волокнах [3].

Анестезувальні препарати класифікуються за хімічною будовою. Виділяють дві групи анестезувальних препаратів. До першої належать складні ефіри параамінобензойної кислоти (ПАБК) — прокаїн (новокаїн), бензокаїн (анестезин), тетракаїну гідрохлорид (дикаїн) та бензофуурокарбонової кислоти — бензофуурокаїн. До другої групи належать заміщені амід ацетаніліду — артикаїн, лідокаїн, бупівакаїн, тримекаїну гідрохлорид + бумекаїну гідрохлорид (піромекаїн). Також існують комбіновані ЛП, напр. ультракаїн Д-С, який складається з артикаїну та епінефрину.

Показання до застосування анестезувальних препаратів наведено в таблиці 1.1 [3].

Першим анестезувальним препаратом, застосованим у медичній практиці, був кокаїн. Анестезувальна дія кокаїну зумовлена наявністю в його молекулі азотвмісного компонента основного характеру, екгоніну та бензоїльної групи. На цій основі синтезовані анестезин, новокаїн та велика кількість ефірів, амідів бензойної, ПАБК та інших кислот [4].

Більшість місцевих анестетиків — слабкі основи і при рН 7,4 перебувають в іонізованій формі. Анестезувальні препарати проникають у нерви в неіонізованій (ліпофільній) формі, але всередині аксона можуть перетворюватися в іонізовані молекули [3].

Таблиця 1.1 – Показання до застосування анестезувальних препаратів

Препарат	Показання до застосування
Прокаїн	Інфільтраційна анестезія (0,25 та 0,5% розчин); провідникова анестезія (1; 2% розчин); перидуральна анестезія (2% розчин); спинномозкова анестезія (5% розчин); внутрішньокісткова анестезія (0,25 та 0,5% розчин); лікування гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, глаукоми.
Бензокаїн	Поверхнева анестезія (незапалених тканин, 5–20% масляного розчину); у дерматології, при звичайному блюванні, блюванні вагітних, морській та гірській хворобах, при спазмах та болю у шлунку
Тетракаїн	Поверхнева анестезія в офтальмології (0,25; 0,5; 1; 2% розчин), оториноларингології (0,5; 1; 2% розчин)
Бензофурикаїн	Інфільтраційна анестезія у стоматології (1% розчин); як анальгетичний засіб, при панкреатиті, перитоніті, печінковій та нирковій коліках, гострому плевриті та травмах периферичної нервової системи
Артикаїн	Інфільтраційна, провідникова, спинномозкова, люмбальна анестезія (1,2%)
Лідокаїн	Інфільтраційна анестезія при апендектомії та інших хірургічних втручаннях (0,5% розчин); провідникова анестезія у стоматології та хірургії кінцівок (0,5–1% розчин); епідуральна та спінальна анестезія при операціях на органах малого таза та нижніх кінцівках (1–2% розчин); термінальна анестезія слизових оболонок в урології, офтальмології, стоматології (1–2, рідше — 5% розчин); шлуночкова екстрасистолія і тахікардія, особливо у гострій фазі інфаркту міокарда; профілактика фібриляції шлуночків при гострому інфаркті міокарда
Бупівакаїн	Інфільтраційна анестезія (0,25% розчин); блокади периферичних нервів (0,25–0,5% розчин); епідуральна анестезія (0,75% розчин); каудальна анестезія (0,25–0,5% розчин); ретробульбарна блокада (0,75% розчин)
Тримекаїн	Інфільтраційна анестезія (0; 125; 0,25; 0,5% розчин); провідникова анестезія (1; 2% розчин); перидуральна анестезія (1; 1,5 або 2% розчин); спинномозкова анестезія (5% розчин); поверхнева анестезія (2–5% розчин); лікування серцевих аритмій
Піромекаїн	Поверхнева анестезія в офтальмології (0,5% розчин), оториноларингології (1–2% розчин), у стоматології (1–2% розчин); лікування шлуночкових аритмій при інфаркті міокарда та інтоксикації серцевими глікозидами

Місцеві анестетики (МА) складаються з ліпофільної (часто ароматичне кільце) та гідрофільної (зазвичай вторинний або третинний амін) частин, з'єднаних ефірним або амідним зв'язком [3]. Звідси всі МА і поділяються на заміщені аніліди (аміди) та складні ефіри. До ефірів належать новокаїн та хлорпрокаїн, до амідів — такі сучасні анестетики, як лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, прилокаїн, ропівакаїн тощо.

Ефекти місцевих анестетиків поділяються на:

- місцеві — блокада нервових волокон (у разі блокади нервового стовбура — регіонарна анестезія);
- загальні, що виникають унаслідок системної дії при резорбції (або введенні) МА в кров'яне русло [4].

Токсичні ефекти МА визначає їх системна дія.

1.2. Механізм анестезуючої дії

Клітини нейронів мають специфічні натрієві канали, що мають достатньо складну глікопротеїдну структуру: вони складаються з альфа-субодиниці та двох менших Р-субодиниць, функції останніх до кінця не визначені. Альфа-субодиниця складається з чотирьох однакових доменів, кожен з яких формується з шести вкритих мембранами спіралей (S1-S6). Усі ці 24 циліндричні спіралі розташовані радіально, оточені мембраною і формують центральний канал. Крім того, групуючись між собою, вони утворюють ворота для трансмембранного проходження іонів, які регулюються залежно від заряду клітинної мембрани (рис. 1.1).

Провідність натрієвих каналів залежить від величини потенціалу мембрани. Під час потенціалу спокою основні ворота (і сам натрієвий канал) закриті. Повільна деполяризація викликає відкриття воріт (відкриття каналу), але швидка деполяризація під час генерації потенціалу дії знову призводить до закриття каналу (його інактивації) [4].

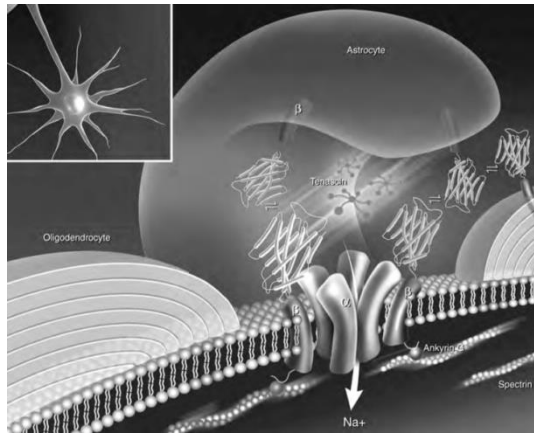


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення натрієвого каналу клітинної мембрани

Якщо відкрита достатня кількість натрієвих каналів, кількість іонів натрію, що входять до клітини, починає перевищувати кількість іонів калію, що виходять з клітини. Це призводить до деполяризації мембрани нейрона, що ще більше сприяє відкриттю натрієвих каналів, у результаті чого відбувається подальша й остаточна деполяризація мембрани. Утворюється швидкий потік натрію всередину клітини до рівноважного Na^+ -потенціалу (біля +67 мВ). Потім інактивація натрієвих каналів і робота натрій-калієвого насоса (шляхом активного транспорту) призводить до відновлення в клітині втрачених іонів калію та виведення з неї надлишкового натрію.

Місцеві анестетики проникають усередину аксона у вигляді ліпофільних основ. Усередині нервового волокна МА переходять в іонізовану (протонну) форму і викликають блок натрієвих каналів у результаті з'єднання з рецептором. Отже, четвертинні (повністю іонізовані) МА діють усередині нервової клітини, на відміну від неіонізованих з'єднань (як анестезин), що розчинюються в мембрані, частково або повністю блокуючи натрієві канали.

Як іонізовані, так і неіонізовані молекули МА блокують натрієві канали, попереджуючи відкриття воріт (тобто викликаючи інактивацію каналів). У результаті інактивується так багато натрієвих каналів, що кількість відкритих каналів зменшується нижче певного мінімуму, необхідного для досягнення критичного рівня деполяризації. При цьому потенціал дії не генерується — виникає нервовий блок. При цьому даний блок посилюється пропорційно посиленню нервової стимуляції, що пов'язано з тим, що більша частина молекул

МА (в іонізованій формі) входить до натрієвих каналів при їх відкритті, викликаючи інактивацію більшої кількості цих каналів.

До місцевих анестетиків чутливі всі нервові волокна, хоча, як правило, малі нервові волокна більш чутливі, ніж великі. Втручання анестезувальних препаратів у метаболізм мембрани викликає дефіцит енергії, що призводить до зниження електричної активності мембрани без її деполяризації, що зрештою призводить до порушення генерації та передачі нервового імпульсу [3].

Фармакологічна дія анестезувальних препаратів зумовлена їх будовою (характер ароматичного або гетероциклічного ядра, довжина та структура бічного ланцюга) та фізико-хімічними властивостями (розчинність, константа іонізації, ліпофільність, полярність, поверхнева та міжфазна активність та ін.). Анестезувальні препарати послідовно вимикають різні види чутливості тканин: у першу чергу вимикається больова чутливість, потім — температурна, а в останню чергу — тактильна.

При застосуванні анестезувальних препаратів у високих дозах блокуються й рухові нервові волокна. Разом із місцевоанестезувальною дією ЛП цієї групи можуть виявляти деякі резорбтивні ефекти, напр. кардіодепресивну дію; синтетичні анестезувальні препарати виявляють седативний ефект, хоча інколи можуть викликати неспокій та хвилювання. У високих дозах анестезувальні препарати зумовлюють диплопію та інші порушення зору; у токсичних дозах — судоми та кому. Результатом їх гальмівної дії на рівні довгастого мозку є пригнічення дихання та серцевої діяльності.

Вплив анестезувальних препаратів на гладкі м'язи судин неоднозначний: новокаїн розширює судини, а заміщені аміді в терапевтичних дозах їх звужують, у вищих — викликають вазодилатацію. Кокаїн виявляє переважно стимулювальну дію на ЦНС, але високі дози препарату викликають пригнічення ЦНС. При отруєннях кокаїном смерть настає від пригнічення дихання [5].

Сила і тривалість дії місцевих анестезувальних препаратів загалом залежать від ступеня їх ліпофільності, оскільки ліпофільні сполуки легко проникають у клітини [3].

Токсичні ефекти МА відомі з моменту їх впровадження в клінічну практику. Частота системних токсичних ефектів на сьогодні значно зменшилась порівняно з минулими роками. У дослідженнях раннього періоду середня частота таких ускладнень була 100 на 10000 блокад (1%) [6]. Більш сучасні дослідження декларують частоту системної токсичності від 11 на 10 000 [7] до 1,2 на 10 000 блокад [8].

Клінічно інтоксикація МА проявляється в першу чергу ознаками ураження ЦНС та серцево-судинної системи. При цьому токсичні ефекти ЦНС проявляються раніше, ніж кардіотоксичність [6].

Про те, що при внутрішньосудинному введенні місцеві анестетики можуть викликати судом, відомо практично від початку їх використання. При цьому судомна доза МА обернено пропорційна потужності МА. Отже, чим сильніший анестетик – тим більші ризики розвитку судом при перевищенні безпечної плазмової концентрації.

Серцево-судинні ускладнення від токсичного впливу МА виникають при їх застосуванні в більших дозах та, відповідно, при вищих концентраціях МА в крові порівняно з ускладненнями з боку ЦНС. Якщо несприятливі ефекти МА на ЦНС скоріше викликають острах у анестезіолога, то ускладнення з боку системи кровообігу значно небезпечніші для пацієнта [6].

Не всі МА однаково впливають на серцево-судинну систему. Експериментально виявлено прямий кореляційний зв'язок між потужністю МА та його кардіотоксичним ефектом: потужніші анестетики викликають зупинку серця при менших плазмових концентраціях [9].

Не існує єдиного заходу, здатного запобігти інтоксикації місцевими анестетиками у клінічній практиці. Головне у профілактиці інтоксикації — уникати передозування, можливого внаслідок абсорбції до кровообігу зовеликої дози місцевих анестетиків, а також інтраваскулярного їх введення. Слід також виважено підходити до вибору місцевих анестетиків.

Недоцільно застосовувати потужний місцевий анестетик тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн, левобупівакаїн), якщо для інтраопераційного та

післяопераційного знеболювання достатньо менш токсичних препаратів короткої (прокаїн (Новокаїн)) або середньої (лідокаїн, мепівакаїн, артикаїн) дії. Місцеві анестетики тривалої дії становлять більшу загрозу через можливість кардіотоксичності без попередніх проявів з боку центральної нервової системи, перебіг інтоксикації — більш тяжкий і важко піддається реанімації. Тому їх застосування виправдане лише для знеболювання тривалих операцій, післяопераційного або позаопераційного знеболювання (при пологах або в онкології) і за наявності повного реанімаційного оснащення. Використання лівообертальних ізомерів (ропівакаїну та левобупівакаїну) замість рацемічного бупівакаїну теоретично знижує можливість інтоксикації, але їх застосування не гарантує від ризиків при супутніх захворюваннях [5].

1.3. Аналіз українського ринку місцевих анестетиків

Наявність знеболюючих засобів є обов'язковим для різних сторін медичного сектору та споживачів. Правильний вибір та доступність знеболюючих засобів впливає на успішність лікування. Аналіз ринку допомагає зрозуміти, які препарати необхідні для найбільш ефективного та безпечного використання. Розуміння тенденцій ринку допомагає компаніям розробляти ефективні стратегії маркетингу та реклами, щоб привернути увагу споживачів та конкурувати з іншими брендами. Дослідження ринку дає можливість виявити прогалини у наявних препаратах та визначити потреби споживачів, що може вести до розробки нових та покращених формул знеболюючих засобів [11].

Аналіз зареєстрованих лікарських засобів проведено з урахуванням фармакологічних груп відповідно до Системи анатомо-терапевтично-хімічної (АТС) класифікації ВООЗ [12].

Терапевтична група N01 «Анестетики» представлена двома підгрупами: N01A «Засоби для загальної анестезії» і N01B «Препарати для місцевої анестезії».

Підгрупа N01B «Препарати для місцевої анестезії» складається з:

N01B A Ефіри амінобензойної кислоти:

N01B A02 Прокаїн;
N01B A05 Бензокаїн;
N01B B Аміди:
N01B B01 Бупівакаїн;
N01B B02 Лідокаїн;
N01B B03 Мепівакаїн;
N01B B09 Ропівакаїн;
N01B B20 Комбінації;
N01B B51 Бупівакаїн, комбінації;
N01B B52 Лідокаїн, комбінації;
N01B B58 Артикаїн, комбінації.

На основі аналізу Державного реєстру лікарських засобів [13], встановлено, що загальна номенклатура зареєстрованих в Україні на вересень 2024 року ЛЗ підгрупи N01B «Препарати для місцевої анестезії» складає 67 лікарських засобів з урахуванням форм випуску (табл. 1.2).

Серед ЛЗ у підгрупі N01B «Препарати для місцевої анестезії» (рис. 1.2) найбільшу частку складає підгрупа другого рівня N01B B Аміди — 77,6% (52 од.). Підгрупа другого рівня N01B A Ефіри амінобензойної кислоти налічує 15 ЛЗ, що становить 22,4%.

**Таблиця 1.2 – Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі
N01B «Препарати для місцевої анестезії»**

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі, %	Загальна частка групи, %
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи			
1	2	3		
N01B A Ефіри амінобензойної кислоти	N01B A02 Прокаїн	13	86,7	22,4
	N01B A05 Бензокаїн	2	13,3	
	<i>Разом у групі:</i>	<i>15</i>	<i>100,0</i>	
N01B B Аміди	N01B B01 Бупівакаїн	19	36,5	77,6
	N01B B02 Лідокаїн	9	17,3	
	N01B B03 Мепівакаїн	2	3,8	
	N01B B09 Ропівакаїн	7	13,6	
	N01B B20 Комбінації	1	1,9	
	N01B B51 Бупівакаїн, комбінації	1	1,9	
	N01B B52 Лідокаїн, комбінації	1	1,9	
	N01B B58 Артикаїн, комбінації	12	23,1	
	<i>Разом у групі:</i>	<i>52</i>	<i>100,0</i>	
Разом		67		100,0

У підгрупі N01B A Ефіри амінобензойної кислоти найбільша кількість засобів — 36,5 % (19 ЛЗ) належить до N01B B01 Бупівакаїн; другою за чисельністю є підгрупа N01B B58 Артикаїн, комбінації — 23,1% (12 ЛЗ), наступною є підгрупа N01B B02 Лідокаїн — 17,3% (9 ЛЗ). До підгрупи N01B B09 Ропівакаїн належить 13,6% (7 ЛЗ). Найменша кількість лікарських засобів припадає на підгрупу N01B B03 Мепівакаїн — 3,8% (2 ЛЗ) і по 1,9% (1ЛЗ) налічують підгрупи N01B B20 Комбінації; N01B B51 Бупівакаїн, комбінації; N01B B52 Лідокаїн, комбінації.

Аналіз ЛЗ для місцевої анестезії за країнами-виробниками свідчить, що дані препарати виробляються в 13 країнах світу (табл. 1.3). На вітчизняне

виробництво припадає тільки 64,2%, що свідчить про незначну імпортозалежність даної групи препаратів.

● N01B B Аміди
● N01B A Ефіри амінобензойної кислоти

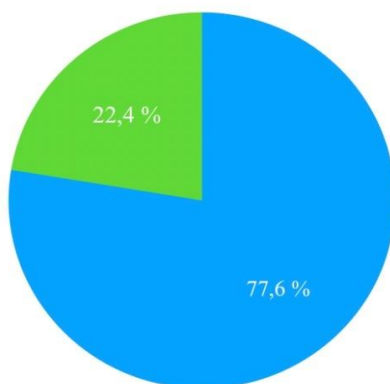


Рисунок 1.2 – Розподіл ЛЗ у N01B «Препарати для місцевої анестезії»

Таблиця 1.3 – Розподіл препаратів для місцевої анестезії за країнами-виробниками

№	Країна-виробник	Кількість ЛЗ, од.			Загальна частка, %
		N01B A	N01B B	Разом	
1	2	3	4	5	6
1	Україна	13	30	43	64,2
2	Франція		5	5	7,5
3	Німеччина		3	3	4,4
4	Швеція		3	3	4,4
5	Іспанія		2	2	3,0
6	Італія		2	2	3,0
7	Ірландія		2	2	3,0
8	Канада	2		2	3,0
9	Латвія		1	1	1,5
10	Угорщина		1	1	1,5
11	Болгарія		1	1	1,5
12	Австрія		1	1	1,5
13	Корея		1	1	1,5
	Разом	15	52	67	100,00

Серед країн імпортерів найбільшу кількість постачає в Україну Франція — 7,5% (5 ЛЗ); на другому місці — Німеччина і Швейцарія по 4,4% (3 ЛЗ). Частки Іспанії, Італії, Ірландії й Канади становлять по 3,0% (по 2 ЛЗ). Латвія, Угорщина, Болгарія, Австрія, Корея постачають по одному ЛЗ (1,5%) (рис. 1.3).

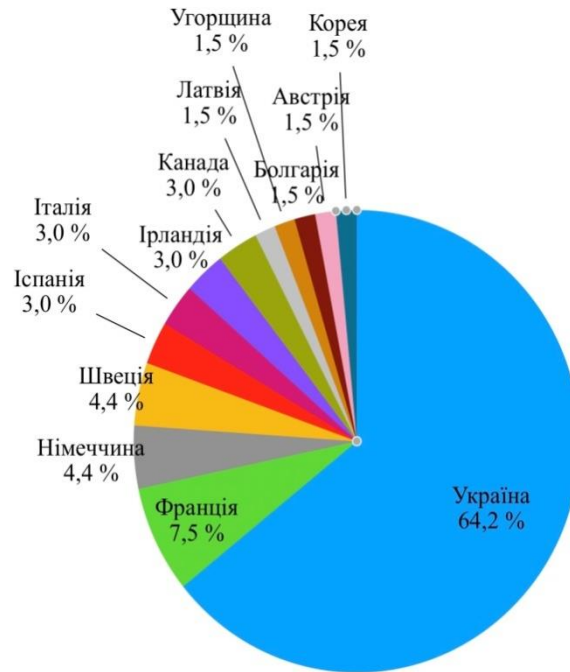


Рисунок 1.3 – Розподіл ЛЗ N01B «Препарати для місцевої анестезії» за країнами-виробниками

Препарати для місцевої анестезії в Україні представлені у трьох лікарських формах (табл. 1.4), серед яких найбільшу частку складають розчини для ін'єкцій — 94,0% номенклатури. Зокрема підгрупа N01B B02 Лідоканін представлена виключно у формі розчинів для ін'єкцій. Тільки невелика частка засобів припадає на гелі (4,5%). Найменшою мірою на ринку представлена інша м'яка лікарська форма — крем 1,5 % від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи. Отже, незначна частка засобів для місцевої анестезії (6,0%) призначена для нашкокрного застосування.

Таблиця 1.4 – Розподіл групи N01B «Препарати для місцевої анестезії» за лікарськими формами

№	Лікарська форма НПЗЗ	Кількість НПЗЗ, од.	Частка, %
1	2	3	6
1	Розчин для ін'єкцій	63	94,00
2	Гель	3	4,50
3	Крем	1	1,50
	Разом	67	100,00



Рисунок 1.4 – Розподіл ЛЗ N01B «Препарати для місцевої анестезії» за лікарськими формами

Незважаючи на наявність на ринку імпортованих препаратів для місцевої анестезії, в асортименті даної групи наявна велика кількість ЛЗ за доступною ціною, що дає можливість для їх широкого використання у медичній практиці.

1.4. Аерозоль як лікарська форма

Аерозоль – це лікарська форма, що являє собою розчини, емульсії або суспензії діючих речовин, що знаходяться під тиском пропелента в герметичній упаковці (аерозольному балоні), яка забезпечена клапанно-розподільчою системою, що сприяє вивільненню лікарського засобу у вигляді дисперсії твердих і рідких часток у газі, розмір яких залежить від шляхів введення [14].

Вперше упаковки під тиском почали застосовувати у XVII столітті. Нині аерозольні упаковки використовують у багатьох галузях людської діяльності. Широке застосування лікарські препарати у формі аерозолі почалося з 1969 року і на даний момент асортимент медичних препаратів в аерозольних упаковках досить значний. У даній формі виробляють антисептики, антибіотики, анестетики, анальгетики, вітаміни тощо. У медицині їх застосовують у пульмонології, дерматології, стоматології, отоларингології, гінекології та проктології.

Інтерес до цієї лікарської форми закономірний, оскільки аерозоль має багато переваг:

- Терапевтичний ефект настає швидко (іноді майже як і при внутрішньовенному введенні).
- Нанесення аерозольних препаратів дозволяє зменшити токсичну, алергізуючу та подразнюючу дію за рахунок зниження необхідного дозування.
- Тільки аерозолі забезпечують хороший контакт зі слизовою оболонкою і глибоке проникнення у всі нерівності шкіри, оскільки мають невеликий розмір частинок.
- Лікарський засіб у формі аерозолі глибше проникає в тканини ранових поверхонь завдяки кінетичній енергії аерозольних частинок, що рухаються, при цьому створюючи концентрацію, яку не вдається досягти при внутрішньовенному введенні.
- Речовина наноситься тонким шаром, що збільшує поверхню зіткнення та забезпечує більш ефективну дію.
- Застосування аерозолів на відкритих ранах не викликає больових відчуттів на відміну інших лікарських форм.
- Використання аерозолів дає можливість застосовувати лікарські речовини у випадках, коли введення через шлунково-кишковий тракт не забезпечує бажаної дії.

- Дозволяє зменшити побічну дію лікарських засобів, що виникає при їхньому парентеральному введенні.
- Герметичність балона захищає препарат від контамінації мікрофлорою, запобігає висиханню та захищає гігроскопічні речовини від вологи.
- За потреби забезпечується точне дозування.
- Спосіб застосування є зручним та швидким [14].

Негативними якостями є токсичність деяких пропелентів (особливо при тривалому вдиханні), вибухо- та пожежонебезпечність аерозольних балонів, висока ціна [26].

У фізико-хімічному сенсі аерозоль – середовище (газ), в якому у зваженому стані знаходяться частинки дисперсної фази розміром від одного до кількох сотень нанометрів. У клінічному відношенні – активна речовина, що діє, наноситься на місце всмоктування у вигляді аеродисперсної системи. З фармацевтичної – форма випуску ліків, що перебувають у герметичному балоні, в якому пропелент знаходиться у розчиненому, емульгованому або суспендованому стані [15].

Класифікують фармацевтичні аерозолі зазвичай:

1. За виглядом системи (в залежності від фізико-хімічних властивостей складу, поміщеного в балон):

- двофазні системи;
- трифазні системи.

Двофазні аерозолі складаються з розчину (рідина) діючої речовини в зрідженому пропеленті (газ) з додаванням розчинників для розчинення діючих речовин. Трифазні аерозолі складаються із суспензії або емульсії діючих речовин та палива. До трифазних аерозолів відносяться пінні аерозолі, які являють собою емульсії, що містять речовини, що діють, поверхнево-активні речовини, водні або неводні розчинники і пропеленти [15].

2. За способом застосування розрізняють:

- лікувальні аерозолі для інгаляцій (*aerosola interna*);

- лікувальні аерозолі для зовнішнього застосування (*aerosola externa*). Аерозолі для зовнішнього застосування призначають для нанесення на покриви шкіри або введення в порожнини тіла. Серед них окремо виділяють душуючі, пінні і плівкоутворюючі.

3. За розміром частинок дисперсної фази:

- розпилюючі (діаметр частинок до 50 мкм, концентрація пропелента до 80%);
- душуючі (діаметр частинок до 200мкм, концентрація пропелента 30-70%);
- пінні (діаметр частинок більше 200 мкм, концентрація пропелента до 30%) [14].

Встановлено, що розмір отримуваних частинок дисперсної фази буде тим менше, чим більше тиск пропелента в балоні, чим менше діаметр вихідного отвору клапана і чим більше відсотковий вміст пропелента в аерозолі.

Пінні аерозолі, що вживаються зовнішньо, після підсихання утворюють захисну плівку.

Плівкоутворюючі аерозолі (хірургічні клеї) при виході з балона утворюють на шкірі швидковисихаючу плівку, у зв'язку з чим, до їх складу вводять різні полімери, смоли та пластифікатори. Захисні аерозольні плівкові покриття є масляними або спиртовими розчинами (суспензії).

Аерозолі для лікування ран та опіків шкіри містять 30-60% лікарських та допоміжних речовин та 40-70% пропеленту. Частинки аерозолі розміром 100-200 мкм видавлюються у вигляді мазі або лініменту, швидко осаджуються та утворюють рідку плівку. Пінні аерозолі широко використовуються в гінекології та проктології. Вони містять 70-90% лікарських речовин з розміром частинок більше 200 мкм та піноутворювачів, а також 10-30% пропеленту [21].

Технологічний процес виробництва фармацевтичних аерозолів включає приготування концентратів лікарських і допоміжних речовин (без пропелента), а також отримання суміші пропелентів.

Як правило, концентрат складається з одного або декількох лікарських речовин, що розчинені або диспергуються в розчинниках із застосуванням допоміжних речовин (ПАР, солюбілізатори, співрозчинники). Концентрат-розчин отримують при безпосередньому розчиненні лікарських речовин в частині пропелента або співрозчинника, який повністю змішується з пропелентом і володіє малою летючістю. Концентрати-емульсії (суспензії) отримують в тому випадку, якщо лікарська речовина диспергує в розчиннику, співрозчиннику або інших допоміжних рідинах. Готовий концентрат з реактора передавлюють або перекачують в збірники, звідки він подається на автоматичну лінію заповнення балонів.

Отримання суміші пропелентів здійснюють на окремій ділянці, використовуючи для цього спеціальні реактори і надмірний тиск. Для забезпечення робочого тиску в аерозольному балоні (2-3 атм) комбінують основні пропеленти з високим тиском насиченої пари з допоміжними, такими, що мають низький тиск [26].

Пропеленти або евакуюючі гази, за допомогою яких усередині балона створюється тиск, повинні бути нешкідливими, не чинити подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки, бути хімічно сумісні з лікарськими речовинами, хімічно стійкими, індиферентними до упаковки, не мати запаху, легко перетворюватися на рідину при невеликому надмірному тиску [21].

Залежно від тиску пропеленти ділять на основні та допоміжні. Перші створюють тиск щонайменше двох атмосфер, а другі – менше однієї. За агрегатним станом їх ділять на зріджені (фторорганічні сполуки - хладони або фреони; вуглеводні пропанового ряду - пропан, бутан, ізобутан; (метиленхлорид, етиленхлорид та ін.) [15, 16].

Для фармацевтичних аерозолів часто використовують зріджені гази (хладони-11, -12, -114), які добре розчиняються в органічних розчинниках, маслах і погано розчиняються у воді, негорючі, не утворюють вибухонебезпечних сумішей з повітрям та відносно хімічно інертні [17].

Пропелент HFC-134a навіть здатний пригнічувати життєздатність мікроорганізмів.

Вважається, що хімічно чисті пропеленти менш токсичні, ніж домішки, що містяться. Токсичність залежить також від хімічної структури пропеленту. Вважається, що менш токсичні фреони: 12, 114, 152, C318, азот і повітря, потім йдуть фреони 11, 21 і 22, трихлоретан, двоокис вуглецю, вінілхлорид, пропан, бутан, токсичними вважаються фреон, 113, та інші. Для створення оптимальних фізико-хімічних характеристик аерозолі можуть бути використані суміші пропелентів.

Вибір способу наповнення аерозольного балона визначається хімічними властивостями пропеленту. Якщо використовується стислий газ, то наповнення балона проводиться під тиском та контролюється манометром. Виробництво відбувається на автоматах: за кімнатної температури вводять лікарську речовину в балон, вакуумують, герметизують клапаном і через клапан під тиском 2,5-3 атм. вводять пропелент. Якщо використовується скраплений газ, то можна наповнювати як під тиском, так і при низьких температурах -40°C (приблизно на 5°C нижче температури кипіння пропелента). Діючі та допоміжні речовини вводять через горловину балона шляхом об'ємного дозування та герметизують клапаном. Метод не підходить для препаратів із високою в'язкістю, емульсій, водних розчинів, засобів, що не витримують низьку температуру. Спосіб твердого пропеленту включає використання твердої вуглекислоти, яка вноситься в балон разом з лікарською речовиною та герметизується клапаном [15].

При виробництві необхідно враховувати пожежонебезпечність та токсичність речовин, що застосовуються (особливо пропелентів). Залежно від вогнебезпечності вирізняють:

- не вогнебезпечні (фреони, їх суміші, стислі гази та їх суміші з фреонами);
- ті, що містять вогнебезпечні компоненти, але не мають температури спалаху;

- горючі (парафінові вуглеводні, хлорзаміщені вуглеводні та ін.) - вони не застосовуються у фармацевтичній промисловості.

Приміщення повинні бути обладнані припливно-витяжною вентиляцією з не менш ніж 10-кратним обміном повітря. Температура має бути в межах 18-21°C. Балони з газами рекомендується наповнювати лише на 85% обсягу те щоб при температурі 50-60°C рідкий вміст займав трохи більше 95% внутрішнього обсягу.

Аерозольні балони мають бути міцними та герметичними. Упаковка для аерозолів має бути виготовлена з інертного матеріалу: металу, скла, пластмаси або їх комбінацій. Балон повинен витримувати внутрішній тиск рівний 8-20 атмосферам і мати міцність при ударі [16].

Залежно від типу та призначення упаковка повинна бути забезпечена пристроєм, що розпилює, безперервної дії (недозовані аерозолі) або дозуючим розпилювальним пристроєм (дозовані аерозолі). Розпилювальний пристрій повинен регулювати вивільнення вмісту упаковки під час використання: швидкість та повноту вивільнення, розмір частинок дисперсії, однорідність дозування. Матеріали, що використовуються у виробництві розпилювальних пристроїв (пластмаса, гума, метал – нержавіюча сталь, алюміній), повинні бути інертні щодо вмісту упаковки [15].

Клапанно-розпилювальна система складається з замикаючого клапана та розпилювача. Клапан герметично закриває балон у процесі зберігання. Клапан аерозольної упаковки повинен забезпечувати її герметичність при тиску до 20 кгс/см² та евакуацію препарату. При натисканні розпилювача клапан приходить у робочий стан, і оскільки атмосферний тиск нижчий, ніж у балоні, лікарська речовина з газом спрямовується з балона. При зниженні тиску пропелент випаровується і в результаті диспергується на частинки діаметром від 05 до 200 мкм [17].

Клапанні пристрої класифікують за принципом дії (пружинні, безпружинні, з гвинтовим вентилем), способу кріплення і призначенню (для рідин, суспензій, дозованих).

Для захисту клапана аерозольний балон забезпечений захисним ковпачком із поліетилену або полістиролу. За допомогою спеціальних насадок, що одягаються на головку клапана, лікарські речовини вводять ректально, вагінально.

Для аерозолів, що являють собою емульсії та суспензії, допускається розшаровування в процесі зберігання, проте вони повинні легко реемульгуватися та ресуспендуватися при струшуванні для забезпечення рівномірного розподілу діючої речовини у лікарському засобі.

1.5. Переваги пінних засобів

Засоби у формі піни в теперішній час досить широко застосовуються для обробки шкіри.

Піни медичні (*Musci medicati*) — лікарська форма, що зазвичай містить одну або більше діючих речовин, ПАР, яка забезпечує утворення піни, а також інші допоміжні речовини [22].

Піни медичні призначені для нанесення на шкіру або слизову оболонку, які утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого ЛП, що знаходиться у контейнері під тиском. Контейнер має бути споряджений клапаном і насадкою натискного типу. Піни медичні призначені для застосування на великих відкритих ранах або на ушкодженій шкірі, мають бути стерильними.

Піни медичні містять одні або декілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що можуть бути розчинені або дисперговані у підхожій основі. Концентрація і розміри частинок дисперсної фази змінюються. Утворення частинок дисперсної фази відбувається конденсійними методами чи диспергуванням. Можливі допоміжні речовини: співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини тощо [14]. При проведенні в дію відповідного клапану ці пінні засоби виходять з контейнера у вигляді м'якої піни.

Система пакування (рис.1.5) складається з балона, закритого клапаном з насадкою, що розпилює, і вмісту у вигляді розчину лікарського препарату.

Подача вмісту з балону відбувається по сифонній трубці. При відкритті клапану вміст упаковки виштовхується з балону.

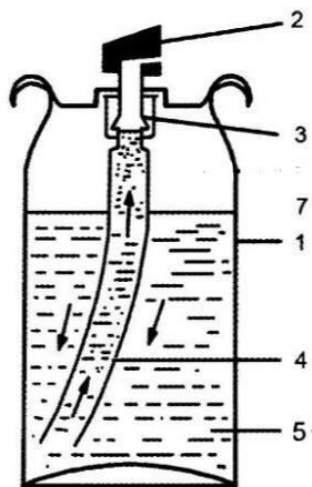


Рисунок 1.5 – Упаковка для засобу у формі піни:

1 - балон; 2 - розпилювач; 3 - клапан; 4 - сифонна трубка; 5 - розчин лікарської речовини

Матеріал, з якого виготовляють балони: метал, скло, пластмаса та комбіновані.

Металеві балони можуть бути виготовлені із алюмінію, при цьому внутрішню поверхню вкривають захисними антикорозійними лаками.

Скляні балони виготовляють із нейтрального скла і покривають зверху захисною полімерною оболонкою. При виготовленні скляних балонів пред'являються такі основні вимоги: балони повинні мати міцність на удар, хімічну і термічну стійкість, не мати дефектів скла, мати рівномірну товщину стінок і мінімум пласких поверхонь.

Пластмасові балони виготовляють із поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду та інших полімерів. Недоліками пластмасових балонів є проникність для ряду речовин [14].

Призначення піни, стан вмісту балона, склад і шлях застосування вимагають використання різних типів клапанно-розпилювальних систем. Клапан упаковки повинен забезпечити її герметичність у закритому стані та евакуацію вмісту з балону при приведенні механізму в дію.

Дозуючі клапани є більш складними, ніж більшість пристроїв, що використовуються у фармацевтичній промисловості. Технічні умови на них, методики відбору зразків та контроль дозуючих клапанів повинні відповідати вимогам, що пред'являються до якості такої продукції [18].

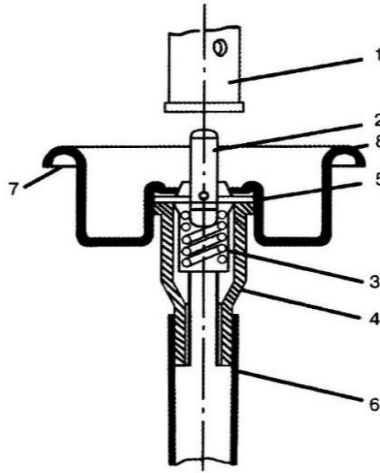


Рисунок 1.6 - Стандартна клапанно-розпилююча система для рідких продуктів:
1 - насадка для розпилювання; 2 - шток; 3 - пружина; 4 - резинова манжета; 5 - корпус клапана; 6 - сифонна трубка; 7 - прокладка; 8 - капсула (чашка)

У клапанно-розпилювальній системі клапан приводиться в дію натисканням на насадку для розпилювання (1) вертикально вниз. Разом із насадкою рухається вниз шток (2), стискаючи пружину (3). Отвір у штоку виходить з-під гумової манжети (4) в порожнину кишені, що заповнена продуктом. У цей отвір спрямовується продукт і через порожнину штока направляється в насадку для розпилення (1). При звільненні насадки пружина піднімає шток вгору і дія клапана припиняється.

Клапанно-розпилювальні системи за принципом дії можуть бути:

- пружинні, що діють при натисканні на розпилювальну насадку вертикально вниз (поділяються на одноразові та багаторазові; безперервні та дозуючі);
- коливальні безпружинні, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;
- клапани із гвинтовим вентилям [15].

За способом кріплення на балоні клапанно-розпилювальні системи поділяють на:

- ті, що закріплюються в стандартному отворі балона шляхом розтискання вертикальних стінок корпусу клапана під бортиком горловини балона спеціальним цанговим пристроєм (підходить тільки для металевих балонів);
- ті, що закріплюються на горловині балону шляхом завальцювання корпусу клапана або капсули на спеціальних стінках (застосовують для скляних та пластмасових балонів);
- клапани, що нагвинчуються на горловину ємності (застосовують для великих балонів багаторазового використання).

За призначенням клапанно-розпилювальні системи поділяють на:

- стандартні для рідких продуктів;
- для видачі препаратів у формі пін;
- для в'язких продуктів;
- для порошків та суспензій;
- клапани спеціального призначення;
- дозуючі клапани;
- багаторазової безперервної дії [14].

Залежно від призначення засобу розпилювальні головки комплектують різними насадками, представленими на рисунку 1.7.

Пульверизатор або ручний розпилювач – подібний пристрій, в якому тиск створюється за рахунок ручної помпи, а не за рахунок газу. Він створює низький тиск перед продуктом, що міститься, усередині пляшки поблизу всмоктуючого отвору насоса. Атмосферне повітря, що знаходиться за продуктом, спрямовується в область низького тиску і виштовхує продукт вперед, поки він не розпиляється за допомогою насоса.

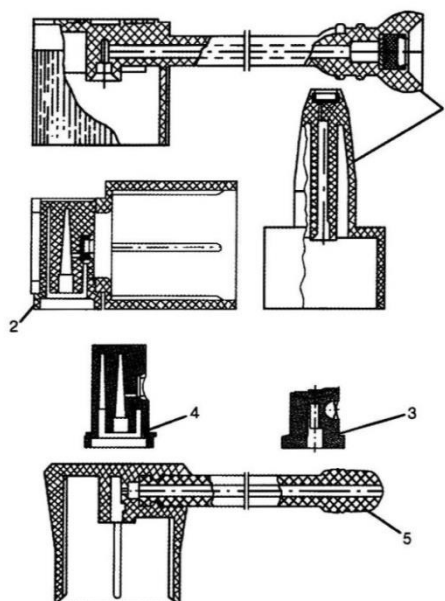


Рисунок 1.7 – Розпилювачі та насадки:

1 - для інгаляцій; 2 - для препаратів, призначених для лікування бронхіальної астми; 3 - для суспензійних аерозолів; 4- для утворення пін;
5 - для введення препаратів у порожнину тіла

Існує два основні типи безповітряних (вакуумних) систем, найбільш поширеним з яких є поршневий насос для безповітряного розпилювання. Така система має литий поршень в плящі, що допомагає виштовхувати продукт. По конструкції безповітряна система створює вакуум. Поршень дозволяє цей вакуум утримувати.

Другою системою є система безповітряного розпилювання з пакетом (pouch airless system), займаючи значну частку ринку вакуумних розпилювачів. Подібна система складається з жорсткого балончика, що містить м'який пакет з вакуумною помпою. Коли продукт розпилюється, пакет стискується, так що всередину його повітря не потрапляє.

Система з клапан-пакетом зберігає продукцію від зовнішніх пошкоджень і є найбільш екологічною, оскільки може використовуватися в комбінації із стислим повітрям або з рідинноподібними пропелентами.

Форма піни вимагає застосування допоміжних речовин, які потребують всебічного вивчення з метою включення до складу препаратів, а також

властивостей аерозолів – технологічних, реологічних, фізико-хімічних, токсикологічних, біофармацевтичних та специфічних [19].

Сучасні пінні препарати мають широкий спектр за типом застосування. Ця форма дозволяє сполучати кілька лікарських речовин, які забезпечують необхідний спектр дій. Популярність пін пояснюється ще й простотою застосування [20].

Застосування балонів рентабельно для індивідуального використання, крім того, балони з піною можна використовувати за будь-яких умов.

Пінні препарати мають широке застосування завдяки низці переваг:

- наносять на шкіру у вигляді тонкодисперсних речовин: зі збільшенням сумарної поверхні частинок зростає їхня хімічна та фізико-хімічна активність, внаслідок чого відбувається швидке всмоктування лікарських речовин, що підвищує терапевтичну ефективність;
- піни тривалий час можуть підтримувати високу концентрацію лікарської речовини, забезпечуючи пролонгований ефект, а також прискорювати вивільнення лікарських речовин;
- під впливом температури тіла піна збільшується в обсязі та здатна заповнювати складки слизових та шкіри;
- піна забезпечує швидкий контакт лікарських речовин на великих поверхнях.
- наноситься дискретно, в результаті не порушується термо-, волого- та газообмін;
- при використанні дозуючих клапанів забезпечується точне дозування, що необхідно при використанні антибіотиків та антисептиків;
- лікарські засоби використовуються без втрат, скорочується час на обробку;
- внаслідок герметичності упаковки зберігається стабільність препарату протягом усього терміну придатності, що є важливим при застосуванні хіміотерапевтичних засобів.

Структура піни залежить від фізико-хімічного складу компонентів та їх співвідношення. Якість препарату визначається правильним вибором активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, матеріалу пакування і деталей клапанно-розпилювальної системи, відсутністю взаємодії вмісту та упаковки [15].

Піни відносяться до дисперсних систем, в яких бульбашки стикаються одна з одною і позбавлені можливості вільного переміщення. Бульбашки дисперсної фази розміром 1-3 мм можуть мати сферичну, поліедричну та пористу структуру (проміжну). Піну розглядають як систему із плівок, які контактують між собою. Плівки рідини між бульбашками утворюють трикутники плато. У місцях стиків плівок утворюються потовщення, які називаються каналами. Чотири канали, сходячись в одній точці, утворюють вузли. Рідкі плівки плоскопаралельні, а поблизу каналів потовщені та увігнуті. У шарі рідини, що розділяє бульбашки піни, виникає розклинювальний тиск, а всередині бульбашок – капілярний. Рідина у місцях з'єднання знаходиться під гідростатичним тиском, зниженим порівняно з тиском у плоских ділянках на величину капілярного тиску. Чим тонша плівка, тим повільніше протікає рідина. Капілярний тиск викликає відтік рідини з плівок у канали, що викликає витончення плівок, розмір і кількість бульбашок скорочується і піна руйнується. Одночасно відбувається дифузія газів з дрібних пір у великі внаслідок потоншення рідини між пухирцями. Через це відбувається перебудова піни – вузли і канали переміщуються, а піна руйнується.

Залежно від складу дисперсійного середовища розрізняють піни водні, водно-спиртові та неводні. У водяних пінах дисперсійним середовищем є вода. Водно-спиртові являють собою гомогенну суміш і складаються з води, етилового спирту (до 50%), поверхнево-активних речовин (ПАР). При цьому піноутворювач повинен бути розчинним у системі вода-спирт. Залежно від співвідношення вода/спирт і ПАР піни можуть бути стійкими або швидко розкладаються. Неводні піни містять органічні рідини (рослинна або мінеральна олія, гліколі та інші).

Під стійкістю пін розуміється здатність системи зберігати свій первісний стан. Піни мають агрегативну і седиментаційну стійкість. Агрегативну стійкість характеризує швидкість зменшення в одиниці об'єму піни питомої поверхні або збільшення розмірів бульбашок, що залежить від природи та концентрації піноутворювача. При недостатній концентрації дисперсної фази у препараті утворюються кулясті бульбашки, які здатні до переміщення (впливання) і зумовлюють седиментаційну нестійкість пін.

Фактором, що впливає на стабільність пін є розмір бульбашок. При дифузії газу через плівку з дрібніших бульбашок утворюються більші; розмір дрібних бульбашок зменшується, а більших збільшується.

Піни відрізняються в'язкістю, рухливістю та здатністю до зміни поверхні поділу фаз: зниження поверхні поділу фаз скорочує час існування піни. Характеристики пін залежать від концентрації піноутворювача, діелектричної проникності, рН середовища, в'язкості розчину, поверхневого натягу, тиску, що розклинює, наявності інших речовин.

У рецептуру препаратів включають коригенти (цукор, лимонна кислота, сорбіт, ефірні олії, тимол, ментол тощо); антиоксиданти (бутилокситолуол, бутилоксианізол, вітамін Е, аскорбінова кислота, трилон Б тощо); антимікробні консерванти (метилпарагідроксибензоат, натрію пропілпарагідроксибензоат, етилпарагідроксибензоат, сорбінова та бензойна кислоти, натрію бензоат, етоній, катамін АБ тощо).

Для збереження стійкості піни необхідно використовувати поверхнево-активні речовини. Як допоміжні засоби використовують катіоноактивні, аніоноактивні та неіоногенні ПАР: кислоти, спирти, феноли, аміни, ефіри, гліцериди або ефіри високомолекулярних жирних кислот та інші [19]. Для використання ПАР як піноутворювачів у технології отримання пін враховують: швидкість утворення певного обсягу піни, граничну кількість піни, стійкість до різних факторів та природного «старіння», вимірювання швидкості стікання рідини з плівок, консистенцію та величину бульбашок піни та розподіл їх за

розміром, а також визначення густини, кратності пін, відношення рідкої фази до об'єму розчину.

ПАР змінюють структуру поверхні межі фаз, сприяють адсорбції молекул тонкому шарі рідини, змінюючи статичний та динамічний поверхневий та міжфазовий натяг.

На стійкість пін впливає термодинамічний чинник. У пін, утворених іонними стабілізаторами, дія, що розклинює, може бути в результаті відштовхування подвійних електричних шарів, утворених іонами піноутворювача в розчині біля обох поверхонь плівки [23].

Поверхнево-активні речовини здатні впливати на абсорбцію активнодіючих речовин, яка проявляється не тільки у підвищенні змочуваності поверхні та зміні властивостей абсорбційних мембран, але й у здатності солубілізувати гідрофобні речовини. ПАР впливають на мембрану розчиненням та виділенням фосфоліпідів, що змінює структуру мембрани, яка стає проникною.

Краще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якого достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин: в результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується біодоступність.

ПАР у розчині можуть існувати в молекулярній та колоїдно-міцелярній формі. Перехід із одного стану до іншого відбувається у певної концентрації, у точці переходу – ККМ (критична концентрація міцелоутворення), характерною кожній ПАР. Міцелоутворення змінює об'ємні властивості розчинів ПАР: щільність, електропровідність, коефіцієнт заломлення, осмос, каламутність тощо. Коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення, активна речовина фіксується в міцелах, що ускладнює його дифузії до місця абсорбції. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють колоїдну фазу, з якої діюча речовина вивільняється кінетикою псевдонульового порядку.

Використання як розчинників етанолу, гліцерину, димексиду тощо, сприяє підвищенню ступеня дисперсності лікарських речовин та покращує їхню дифузію [18].

Отже, використання лікарських речовин у формі піни зручно в тих випадках, коли необхідно нанести препарат на великі поверхні. При розпиленні препарату він покриває ділянку шкіри і надає надійний захист.

Висновки до розділу 1

Використання місцевих анестезувальних препаратів є найзручнішим і найбезпечнішим способом зняття болю, однією із суттєвих переваг якої є забезпечення тривалої, безпечної, керованої втрати чутливості певної ділянки тіла з мінімальною кількістю побічних ефектів.

За хімічною будовою анестезувальні препарати поділяють на дві групи: складні ефіри параамінобензойної кислоти та заміщені аміди ацетаніліду.

Сила і тривалість дії місцевих анестезувальних препаратів залежать від ступеня їх ліпофільності, оскільки ліпофільні сполуки легко проникають у клітини.

У результаті аналізу препаратів для місцевої анестезії на фармацевтичному ринку України встановлено, що дана група ЛЗ представлена трьома лікарськими формами, серед яких 94% складають розчини для ін'єкцій; 4,5% — гелі; 1,5 % — крем.

Шкіра як найбільший орган в організмі людини є основним шляхом місцевої доставки ліків, а розпилення аерозолію є одним з найпростіших методів застосування терапевтичних засобів. Оскільки на українському ринку препаратів для місцевої анестезії повністю відсутня дана лікарська форма, розробка знеболюючих пінних засобів є перспективним напрямом розширення асортименту, враховуючи численні переваги фармацевтичних аерозолів та наявність виробничих потужностей в Україні.

РОЗДІЛ 2

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ДЕКСПАНТЕНОЛУ З ЛІДОКАЇНОМ У ФОРМІ ПІНИ

2.1. Фармацевтична розробка

Об'єктом фармацевтичної розробки є лікарський засіб на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни нашкірної.

Декспантенол є спиртовим аналогом пантотенової кислоти і має таку саму біологічну ефективність, як і пантотенова кислота, завдяки проміжному обміну речовин. Пантотенова кислота та її солі є водорозчинними вітамінами, які у вигляді коензиму А беруть участь у багатьох метаболічних процесах [28].

Місцеве застосування декспантенолу може компенсувати підвищену потребу ушкодженої шкіри та/або слизових оболонок у пантотеновій кислоті.

Лідокаїн – мембраностабілізуючий засіб групи амідів для місцевої анестезії. Він інгібує чутливі нервові закінчення шкіри і слизових оболонок, тобто спричиняє оборотне пригнічення провідності тканинних елементів нервових клітин (нейрон, аксон, синапси).

Після місцевого застосування лідокаїн проникає у тканини і чинить місцеву знеболювальну дію [30].

Мета фармацевтичної розробки — обґрунтування активних фармацевтичних інгредієнтів та оптимального складу допоміжних речовин для забезпечення стабільності готового лікарського засобу; розробка стадій технологічного процесу виготовлення препарату.

Склад

Діючі речовини: декспантенол, лідокаїн.

1 г препарату містить декспантенолу 50 мг (без урахування пропеленту) (у перерахуванні на 100 % речовину); 1 г препарату містить лідокаїну 20 мг.

Допоміжні речовини: спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, Твін 80, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарабен, калію дигідрофосфат,

натрію гідроксид, кислота стеаринова (5%), вода очищена, пропіленгліколь, етанол 96 %.

Лікарська форма: Піна нашкірна.

Основні фізико-хімічні властивості: піна білого кольору зі слабким специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група: Препарати для місцевої анестезії. Код АТХ D04A B01.

Фармакодинаміка. Механізм дії місцевоанестезуючих засобів полягає у пригніченні іонних потоків через нейронні мембрани, що є обов'язковими для утворення подразника. Лідокаїн пригнічує активоване подразником транзиторне підвищення проникності для іонів натрію і меншою мірою знижує пасивну проникність для іонів калію і натрію, за рахунок чого він стабілізує нейронні мембрани. Лідокаїн зменшує ступінь деполяризації, що відбувається у відповідь на фізіологічний подразник, а також амплітуду потенціалу дії, і пригнічує нервову провідність. Серед різних сенсорних способів дії місцевоанестезуючі засоби перш за все пригнічують больову чутливість, що супроводжується пригніченням відчуття тепла і тактильних відчуттів. Абсорбований після місцевого застосування лідокаїн може спричиняти збудження або депресію з боку центральної нервової системи. Його вплив на серцево-судинну систему може проявлятися у вигляді порушення провідності і периферичної вазодилатації.

Фармакокінетика. Після місцевого застосування лідокаїн проникає у тканини і чинить місцеву знеболювальну дію. Ефект лідокаїну розвивається у межах 1 хвилини і триває від 5 до 6 хвилин. Суб'єктивні симптоми нечутливості зникають повільно, у межах 15 хвилин. Лідокаїн швидко всмоктується при нанесенні на слизову оболонку та уражену шкіру, але погано всмоктується при нанесенні на здорову шкіру. Швидкість всмоктування і кількість активної речовини, яка потрапляє в кровообіг, залежать від дози, типу, розміру і стану поверхні, на яку наноситься препарат (шкіра або слизова оболонка), а також тривалості експозиції.

Детальні дослідження щодо метаболізму декспантенолу у шкірі та слизових оболонках не проводилися.

Показання. Дерматологія. Анестезія шкіри і слизових оболонок. Застосовується при різних ушкодженнях шкіри та слизових оболонок, у тому числі при саднах, опіках, асептичних післяопераційних ранах, трансплантації шкіри, бульозному та пухирчастому дерматиті.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, а також до інших амідних місцевоанестезуючих лікарських засобів.

Особливі заходи безпеки. Не слід допускати потрапляння лідокаїну у дихальні шляхи (ризик аспірації). Наскільки можливо, при розпиленні аерозолі флакон необхідно тримати у вертикальному положенні. Слід уникати попадання засобу в очі.

Спосіб застосування та дози. Рівномірно розпиляти на ушкоджену ділянку один або кілька разів на добу. Доза (кількість натисків) препарату залежить від показань і розміру поверхні, яка підлягає анестезії. При кожному розпиленні 1 порції спрею на поверхню викидається 4,8 мг лідокаїну (1 доза). Щоб уникнути високих концентрацій препарату у плазмі крові, важливо застосовувати найменшу дозу, яка забезпечує задовільний ефект. Зазвичай достатньо 1-3 розпилень, хоча в акушерстві застосовують 15-20 розпилень і більше (максимальна доза – 40 розпилень/70 кг маси тіла).

Термін придатності: 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 125 г в контейнері; по 1 контейнеру у пачці з картону.

2.2. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Комбінація АФІ, яка планується вводитись до складу ЛЗ, має містити лідокаїн в якості анестезуючого компонента та декспантенол в якості ранозагоюючого.

Декспантенол (Dexpanthenolum)

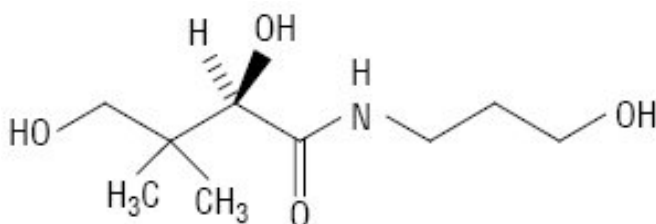
Хімічна назва: (R)-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутирамід.

Брутто-формула: $C_9H_{19}NO_4$.

Молекулярна маса: 205,3 г/моль.

CAS №: 81-13-0.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика: АФІ синтетичного походження. Безбарвна або ледь жовтувата, в'язка гігроскопічна рідина або білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, спирті, важкорозчинний в ефірі.

Щільність 1,20. Температура кипіння 118-120 °С. Індекс рефракції (589 нм): 1.495-1.502. Оптичне обертання (589 нм, $c = 5$, у воді на ан.) $\alpha +29.00$ до $+31.50$ (за сухою речовиною). Полімеризація не відбувається.

Діючі речовини: декспантенолу не менше 98,0 % та не більше 101,0 % у перерахуванні на безводну речовину.

Зберігання. Зберігають у добре закупореній тарі.

Ідентифікація. Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом тонкошарової хроматографії (ТШХ); за реакцією з розчином міді (II) сульфатом у лужному середовищі — утворюється синє забарвлення. Кількісно визначають методом ацидиметрії в неводному середовищі, зворотне титрування (надлишок кислоти хлорної відтитровують калію гідрофталатом), індикатор — нафтолбензеїн.

Фармакологічна група. D03AX03, A11HA30, S01XA12 — вітамінні препарати.

Фармакологічні ефекти. Протизапальний, дерматопротективний, регенеруючий. Бере участь в обміні білків, жирів, вуглеводів, в окислювально-відновних процесах, стимулює перистальтику кишечника.

Застосування. Зовнішньо для догляду за сухою шкірою, для прискорення епітелізації при мікротравмах (подряпинах, саднах) та подразненнях шкіри, при сонячних опіках; для догляду за грудьми в жінок, що годують (лікування і профілактика тріщин та запалення сосків молочної залози), для профілактики та лікування пелюшкового дерматиту, при хронічних виразках, пролежнях, тріщинах, абсцесах, фурункулах, герпесі, дерматитах; при трансплантації шкіри та при ерозії шийки матки [28].

Лідокаїн (*Lidocainum*)

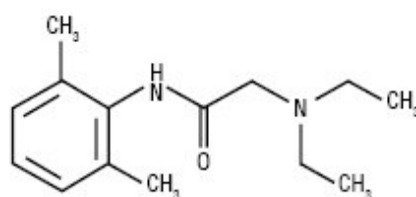
Хімічна назва: 2-(Діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід.

Брутто-формула: $C_{14}H_{22}N_2O$.

Молекулярна маса: 234,3 г/моль.

CAS №: 137-58-6.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика: АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, без запаху, практично нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі та метиленхлориді, добре розчинний в етері; Тпл.= 66–69 °С.

Зберігання. Зберігають у щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці за температури 15-25 °С.

Ідентифікація. Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають Тпл. субстанції, а також продукту реакції з пікриною кислотою (Тпл. = 230 °С із розкладанням), кольоровою реакцією з азотною кислотою, наступним випарюванням, обробкою ацетоном і спиртовим розчином калію гідроксиду (зелене забарвлення); кольоровою реакцією з розчином кобальту (II) нітратом (блакитно-зелений осад). Кількісно визначають ацидиметрично (титрант 0,1 М розчин хлорної кислоти).

Фармакологічна група. C05AD01; C01BB01; D04AB01; S01DA01; S01DA01; N01BB02 N01BB52 — препарати для місцевої анестезії, антиаритмічні препарати.

Фармакологічні ефекти. Місцевоанестезувальна дія, мембраностабілізувальна дія.

Застосування. Усі види місцевої анестезії, провідникова, спинномозкова анестезія, блокада периферичних нервів і нервових сплетінь, лікування та профілактика шлуночкових аритмій, глікозидна інтоксикація [29].

2.3. Характеристика допоміжних речовин

Спирт цетостеариловий (*Alcogol cethlicus et stearhlius, Cetostearyl alcohol*) — суміш твердих аліфатичних спиртів, в основному (90%) із стеарилового ($C_{18}H_{38}O$) і цетилового ($C_{16}H_{34}O$) спиртів, пропорція яких може значно варіювати, однак зазвичай становить ≈ 50 – 70% стеаринового і 20 – 35% цетилового спиртів (межа зазначається у фармакопеях). Решту суміші становить головним чином міристиловий спирт. Вміст ПАР до 7% ; до типу А входить сульфат цитостеарилу.

Фізико-хімічна характеристика. Нетоксичний продукт, не викликає подразнення. Стабільний продукт, розчинний в етанолі (95%), етері та олії; практично нерозчинний у воді. Може бути у вигляді білої або забарвленої в кремовий колір маси, чи майже білих пластівців або гранул. Має слабкий характерний (солодкуватий) запах. При нагріванні плавиться і стає прозорою, безбарвною або забарвленою в блідо-жовтий колір рідиною, вільною від зависі.

Застосування. Використовується у фармацевтичних і косметичних препаратах для місцевого застосування як пом'якшувальна, емульгувальна та підвищуюча в'язкість речовина. Використовується як співемульгатор в емульсіях в/о та о/в і таким чином знижує кількість ПАР, необхідних для утворення стабільної емульсії. Використовується для зменшення розчинності речовин, розчинних у воді. У сполученні з ПАР утворює емульсії зі складними

мікроструктурами, які можуть містити рідкі кристали, ламелярні системи і гелеві фази [30].

Твін 80 — полісорбат, серія частин естерів певної жирної кислоти і сорбітолу та його ангідридів, кополімеризованих з приблизно 20, 5 або 4 молями етиленоксиду на 1 моль сорбітолу і його ангідриду.

Хімічна назва: Поліоксіетилен 20 сорбітанмоноолеат.

Брутто-формула: $C_{64}H_{124}O_{26}$.

Молекулярна маса: 1310 г/моль.

CAS №: 9005-65-6.

Фізико-хімічна характеристика: світло-жовта рідина, кислотне число 2%; точка омилення (мгКОГ / г): 45 ~ 55; гідроксильне число (мгКОГ / г): 65 ~ 80; вологомісткість (%): $\leq 3,0$; поверхневий натяг 42,5; питома вага 1,08; ГЛБ 15,0; в'язкість 425 мПа•с. Розчинний в етанолі, воді; нерозчинний в мінеральних і рослинних оліях. Стабільний до дії електролітів, слабких кислот і основ; часткове омилення відбувається з сильними кислотами і основами. Гігроскопічний продукт. Тривале зберігання може призвести до утворення пероксидів.

Застосування. Використовуються як емульгатори при виробництві емульсій типу о/в, стабілізатори, розпушувачі, зволожувачі, піноутворювачі. Як солубілізатори полісорбати використовуються для різноманітних діючих речовин, у тому числі олій та жиророзчинних вітамінів; як змочувальні речовини — при виготовленні оральних і парентеральних суспензій; можуть використовуватись для покращання біопридатності діючих речовин, що є субстратами *n*-глікопротеїнів [31].

Метилпарагідрооксибензоат, метилпарабен (*Methylis parahydroxybenzoas*)

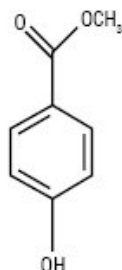
Хімічна назва: 4-hydroxybenzoic acid methyl ester; methyl p-hydroxybenzoate.

Брутто-формула: $C_8H_8O_3$.

Молекулярна маса: 152,15 г/моль.

CAS №: 99-76-3.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика: кристалічний порошок білого кольору або безбарвний, без запаху, має легкий пекучий смак. Властивості: $T_{\text{кип}}$ — 125–128°C, щільність (справжня) — 1,352 г/см³; константа дисоціації — 8,4 при 22°C. Розчинний у рослинних оліях (мигдальній, касторовій, кукурудзяній, арахісовій (1:200), соєвій), а також в ізопропілміристаті, ланоліні, етанолі (1:2), етанолі 95% (1:3), етанолі 50% (1:6), ефірі (1:10), гліцерині (1:60), пропіленгліколі (1:5), воді (1:400) при 20 °C, (1:50) при 50 °C, (1:30) при 80 °C; практично нерозчинний у мінеральній олії.

Застосування. Використовується як консервант у фармацевтичних препаратах, косметичних та харчових продуктах (сам, або в поєднанні з іншими складними ефірами парабенів та з антимікробними агентами). Ефективний у широкому діапазоні рН, але найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4–8. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Антимікробна активність посилюється зі збільшенням довжини алкілового ланцюга, однак при цьому зменшується розчинність у воді [32].

Пропілпарабен (*Propylis parahydroxybenzoas*)

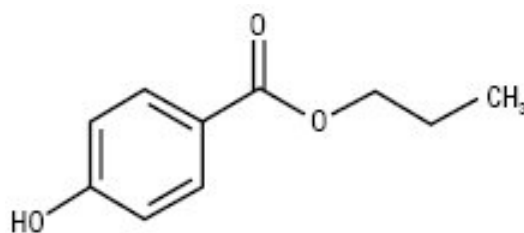
Хімічна назва: 4-hydroxybenzoic acid propyl ester.

Брутто-формула: C₁₀H₁₂O₃.

Молекулярна маса: 180,20 г/моль.

CAS №: 94–13–3.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика: кристалічний порошок білого кольору, без запаху і смаку. Властивості: $T_{\text{кип}} = 295\text{ }^{\circ}\text{C}$, щільність (справжня) — $1,288\text{ г/см}^3$; константа дисоціації — 8,4 при $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{займ}} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчинний у рослинних оліях (кукурудзяній, арахісовій (1:70), соєвій), у мінеральній олії (1:3330); добрерозчинний в ацетоні, етері; розчинний в етанолі 95% (1:1,1), етанолі 50% (1:5,6), гліцерині (1:250), пропіленгліколі (1:3,9), пропіленгліколі 50% (1:110), воді (1:4350) при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$, (1:2500) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, (1:225) при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Застосування. Використовується як консервант у фармацевтичних препаратах, косметичних та харчових продуктах, може використовуватись також у поєднанні з іншими складними естерами парабенів або з антимікробними агентами, наприклад, з метилпарабеном. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів [33].

Натрію гідроксид (Natrii hydroxidum)

Брутто-формула: NaOH.

Молекулярна маса: 40,00 г/моль.

CAS №: 1310-73-2.

Фізико-хімічна характеристика: біла чи майже біла розплавлена маса або у вигляді маленьких кульок, пластівців та інших форм, що містить суму лугів у межах 97,0–100,5% у перерахунку на NaOH. Твердий та ламкий з кристалічним зломом; у воді і під дією кисню швидко абсорбує вуглекислий газ та воду. Властивості: $\text{pH} \approx 12,0$ (0,05% водний розчин); $\text{pH} \approx 13,0$ (0,5% водний розчин); $\text{pH} \approx 14,0$ (5% водний розчин); $T_{\text{пл}} — 318\text{ }^{\circ}\text{C}$; практично нерозчинний у етері, при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчинний у гліцерині, 95% етиловому спирті (1:7,2), метанолі (1:4,2), воді при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1:0,9), при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1:0,3).

Використання. Використовується у фармацевтичних препаратах як буферний агент для надання розчинам відповідного рН, а також для отримання солей при реакції зі слабкими кислотами.

Зберігання. Зберігається у повітронепроникному неметалічному контейнері у прохолодному, сухому місці. При контакті з киснем швидко абсорбує вологу й розріджується, але згодом знову стає твердим (унаслідок абсорбції діоксиду вуглецю й формування натрію карбонату) [34].

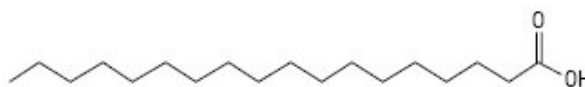
Кислота стеаринова (Stearic Acid)

Брутто-формула: $C_{18}H_{36}O_2$.

Молекулярна маса: 284,47 г/моль.

CAS №: 57-11-4.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика: важка біла чи ледь жовта, дещо глянсова, кристалічна тверда речовина або білий чи жовтуватобілий порошок із легким запахом жиру. Властивості: $T_{\text{кип}}$ — 383 °С; щільність (bulk) — 0,537 г/см³; щільність (установлена) — 0,571 г/см³; щільність (істинна) — 0,980 г/см³; $T_{\text{спалаху}}$ — 113 °С (у закритому посуді); $T_{\text{пл}}$ — 69–70 °С; практично не містить води; коефіцієнт розподілу олія/вода — 8,2; кислотне число — 195–212; число омилення — 200–220; питома площа поверхні — 0,51–0,53 м²/г; легкорозчинна в бензолі, чотирехлористому вуглеці, хлороформі, етері, розчинна в етанолі (95%), гексані, пропіленгліколі, практично нерозчинна у воді.

Використання. Використовують у пероральних і місцевих фармацевтичних препаратах в основному як речовину змащувальну (1–3%), зв'язувальну, як емульгуючий і солюбілізуєчий агент, як носій з уповільненим вивільненням АФІ у терапевтичних системах.

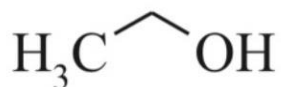
Спирт етиловий, етанол 96%, етанол безводний (Spiritus aethylicus), Ethanolum

Брутто-формула: C_2H_5OH .

Молекулярна маса: 46,07 г/моль.

CAS №: 64-17-5.

Структурна формула:



Фізико-хімічна характеристика. Безбарвна, прозора, летка, легко займається, містить не менше 95,1% об/об (92,6% м/м) і не більше 96,6% об/об (95,2% м/м) $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, та воду; має характерний запах та пекучий смак. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин, похідних жирного ряду [35].

Відповідно до ЄФ 2005 та ДФУ 2004 безводний етанол має не менше 99,5% $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ при 20 °С. Термін «етанол 96%» використовується для опису продукту, що має у своєму складі воду і 95,1–96,9% $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ при 20 °С [36].

Отримання — зброджуванням сировини з вмістом крохмалю.

Спирт етиловий має такі властивості: $T_{\text{кип.}}$ — 78,39 °С; змішується з водою, етером, гліцерином, ацетоном, хлороформом і багатьма іншими органічними розчинниками у всіх співвідношеннях, легко спалахує ($T_{\text{займ.}}$ — 14 °С), з повітрям утворює вибухонебезпечні суміші (3,28-18,95% за об'ємом); відносна густина коливається в межах від 0,805 до 0,812.

Використання. У фармацевтиці застосовують як екстрагент для одержання екстракційних рослинних препаратів (настоянок, екстрактів тощо), у якості допоміжної речовини в технологічних процесах ЛЗ: консервація емульсій (у концентрації 10–12%), сироваток і вакцин (25%); консервація з 15–18%. Найліпші антисептичні властивості присутні 70% етанолу. Зі збільшенням води до концентрації етанолу (60%) та зі зростанням температури антимікробна активність збільшується, що зв'язано з денатурацією та зсіданням клітинного білка.

Спирт етиловий має власну фармакологічну дію; не може використовуватися у нерозведеному стані. Місцева антисептична, подразнювальна, в'язуча дія [35].

Вода очищена, Aqua purificata, Purified Water

Брутто-формула: H_2O .

Молекулярна маса: 18,02 г/моль.

CAS №: 7732-18-5.

Хімічний склад води, а також вид та концентрація домішок залежить від джерела постачання. Воду питну отримують з води природної шляхом очищення коагуляцією, осадженням, фільтрацією нерозчинних домішок, видаленням патогенних мікробів завдяки аерації, використанню хлору або кип'ятінням.

Фізико-хімічна характеристика: прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. $T_{\text{кип.}}$ — 100 °C; критичний тиск — 22,1 мПа (218,3 атм); $T_{\text{крит.}}$ — 374,2 °C; діелектрична константа D25 — 78,54; дипольний момент — 1,76 (у бензені при 25 °C) та 1,86 (у діоксані при 25 °C); константа іонізації — $1,008 \times 10^{-14}$ (25 °C); $T_{\text{пл.}}$ — 0 °C; n_D^{20} — 1,3330; питома вага — 0,9971 (25 °C); поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25 °C); динамічна в'язкість — 0,89 мПа·с. Має здатність зміщення з полярними розчинниками. У складі ЛЗ реагує з АФІ чи наповнювачами, схильними до гідролізу, а також з лужними металами і оксидами з утворенням гідратів.

Використання. У фармації застосовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які виготовляють на підприємстві з води питної шляхом дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. Вода очищена є нетоксичною та не подразливою речовиною.

Зберігання. Вода очищена зберігається протягом трьох діб у щільно закритих ємностях, в умовах, що унеможливають розвиток мікробів. Вода для ін'єкцій зберігається одну добу у щільно закритих ємностях в умовах, що не сприяють розвитку мікробів та забрудненню, або протягом зазначеного в нормативній документації терміну в контейнерах зі скла I або II класу, об'єм яких не перевищує 1000 мл [37].

Пропіленгліколь, 1,2 пропандіол *Propylenglycolum, Propylene glycol*

Брутто-формула: $C_3H_6(OH)_2$.

Молекулярна маса: 76,10 г/моль.

CAS №: 57–55–6.

Фізико-хімічна характеристика: двоатомний спирт аліфатичного ряду, безбарвна з солодким смаком густа рідина (густина 1,035–1,037 г/см³), добре змішується з водою, етиловим, бензиловим спиртами, змішується з більшістю органічних розчинників (ацетоном, хлороформом та ін.), погано розчиняється в етері (1:6), петролейному етері, бензолі, не змішується з жирними оліями. Як представник двоатомних спиртів має характерну структурну ізомерію, зумовлену положенням гідроксильних груп, у зв'язку з чим ізомери мають дещо різні фізико-хімічні показники (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Фізико-хімічні показники ізомерів пропіленгліколю

Формула	Фізико-хімічні показники
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{--CH--CH}_3 \\ \\ \text{OH OH} \end{array}$	– 1,2 пропіленгліколь (1,2 пропандіол): рацемат, $T_{\text{пл}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип}} = 187,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (760 мм), d_{4}^{20} 1,0364, n_D^{20} 1,4323
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2 \\ \\ \text{OH OH} \end{array}$	– 1,3 пропіленгліколь (1,3 пропандіол): $T_{\text{пл}} = 32\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип}} = 214,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (760 мм), d_{4}^{20} 1,0546, n_D^{20} 1,4392

Обидва ізомери не відрізняються за зовнішнім виглядом, розчинністю, є стійкими за нормальних умов і лише при більш високих температурах окиснюються до альдегіду молочної, пропіонової, піровиноградної та оцтової кислот. З 1969 р. за вимогами Міжнародної Фармакопеї для фармацевтичних потреб слід використовувати ($\pm$)-1,2-пропандіол, що має показник заломлення 1,431–1,433, густину — 1,035–1,037 г/см³, $T_{\text{кип}} \geq 95,0\%$ об/об та переганяється між 185–189 °С. Малотоксична рідина, не подразнює шкіри.

Використання. Використовується як допоміжна речовина: розчинник багатьох нерозчинних у воді АФІ; запобігає висиханню водної фази в мазах, гелях, кремах о/в; пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє

всмоктуванню багатьох АФІ. Виявляє стабілізувальні та осмотичні властивості; має антиокиснювальну, консервувальну дію, запобігає плісняві (50% розчин в аерозолях використовується для дезінфекції повітря). Є добрим розчинником для нерозчинних у воді АФІ, особливо для похідних барбітурової кислоти, вітамінів А і D, антибіотиків (хлорамфеніколу, тетрацикліну, хлортетрацикліну, окситетрацикліну), анестезину, алкалоїдів у формі основ і багатьох інших; використовується як екстрагент і консервант (табл. 2.2). Нерозведений пропіленгліколь викликає відчуття печії в місці ін'єкції, тоді як у суміші з водою такого небажаного ефекту не відмічають. Також застосовують для плівкоутворюючих лаків як пом'якшувальний компонент.

Таблиця 2.2 – Використання пропіленгліколю у фармації

Використання	Вид лікарської форми	Концентрація, %
Зволожувач	Зовнішнє	≈15
Консервант	Розчини	15–30
Розчинник та співрозчинник	Аерозоль-розчин	10–30
	Оральний розчин	10–25
	Парентеральний розчин	10–60
	Зовнішнє	5–80

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці лікарської форми під тиском, витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ. АФІ і допоміжні речовини є сумісними, не утворюють побічних продуктів при комбінуванні, що може викликати токсичність, погіршити якість засобу або зменшити терапевтичний ефект.

2.4. Методика приготування експериментального зразка піни нашкірної та розробка рецептури

Складність створення пінних аерозолів полягає в тому, що структура і стабільність піни залежить від фізико-хімічного складу компонентів та їх співвідношення з пропелентом. Якість аерозолу визначається правильним вибором пропелента, діючих та допоміжних речовин, матеріалу балона і деталей клапанно-розпилювальної системи, відсутністю взаємодії вмісту та упаковки.

Рецептура пінного аерозолу була розроблена за такою схемою:

1. Визначено діючі речовини препаратів (встановлені їх фізико-хімічні властивості, сумісність тощо).
2. Підібрано розчинники для діючих речовин.
3. Визначено якість дисперсійного середовища та фази.
4. Обрані консерванти.
5. Визначено оптимальне співвідношення між допоміжними речовинами.
6. Розроблено технологію виробництва препарату.
7. Обрано пропелент та визначено його оптимальна кількість.

Декспантенол при зовнішньому застосуванні швидко абсорбується шкірою. В клітинах шкіри декспантенол перетворюється в пантотенову кислоту і додається до ендogenous фонду цього вітаміну. Дослідження на тваринах (щури, морські свинки) показали, що при нанесенні препарату на здорову шкіру тварини в дозі 300 мкг/см² абсорбція діючої речовини досягала 10 мкг/см² і 20 мкг/см² через 6 і 16 годин відповідно. При застосуванні препарату для місцевого застосування на пошкодженій шкірі тварини в дозі 300 мкг/см² абсорбція діючої речовини досягала 31,2 мкг/см² через 6 годин [39].

У крові пантотенова кислота зв'язується з β-глобуліном та альбумінами плазми крові. У здорових дорослих концентрація становить приблизно 500-1000 мг/л і 100мг/л у крові і сироватці відповідно. Пантотенова кислота не розподіляється в тілі людини і видаляється незміненою.

Декспантенол є стабільною спиртовою формою пантотенової кислоти. Завдяки здатності проникнення та високій локальній концентрації декспантенол використовується в багатьох місцевих формах, як мазі, лосьйони, спреї для лікування дерматологічних захворювань, щоб полегшити свербіж або сприяти

загоєнню. Місцеве застосування декспантенолу забезпечують посилення проліферації фібробластів і прискорену повторну епітелізацію при загоєнні ран [60].

Як активний фармацевтичний інгредієнт декспантенол для зовнішнього застосування використовується у концентрації 100 мг/мл. Декспантенол швидше, ніж пантотенова кислота, абсорбується після зовнішнього застосування.

Лідокаїн у формі гідрохлориду (LH) – добре відомий, безпечний і ефективний водорозчинний місцевий анестетик. Локальне нанесення 1% крему з лідокаїном на травматичну рану або афту призводить до значного зменшення інтенсивності болю [61]. На фармацевтичному ринку представлено лікарські форми для місцевого застосування, що містять декспантенол та/або декспантенол у поєднанні з гіалуроновою кислотою, хлоргексидином, вітамінами [12].

Місцева анестезія лідокаїном відбувається за рахунок мембраностабілізуючого впливу на нервові закінчення чутливого типу [40]. Як і для інших місцевих анестетиків, точкою прикладання дії лідокаїну є канали іонів Na^+ на внутрішній поверхні мембран нейронів. Незаряджена форма дифундує через нервові оболонки в аксоплазмі, а потім іонізується, з'єднуючись з іонами H^+ . Утворений катіон зворотно зв'язується з Na^+ -каналами зсередини, блокуючи їх у відкритому стані і запобігаючи деполяризації нервів. Оскільки лідокаїн є слабким лугом з константою дисоціації (pK_a) 7,7, близько 25% молекул залишаються в неіонізованому стані при фізіологічному pH 7,4 і залишаються доступними для переміщення всередині нервових клітин. Це означає, що анестезуючий ефект лідокаїну розвивається швидше, ніж у інших місцевих анестетиків з більш високими значеннями pK_a . Ефективність знижується за наявності запалення; це може бути пов'язано з ацидозом, що зменшує частку неіонізованих молекул лідокаїну, прискореним зниженням концентрації лідокаїну через збільшення кровотоку, а також потенційно підвищеним

утворенням медіаторів запалення, таких як пероксинітрит, які діють безпосередньо на Na^+ -канали [41].

Антиаритмічна дія р-ну лідокаїну пов'язана з підвищенням ефективного порогового потенціалу кардіоміоцитів [41] за рахунок пригнічення фази діастолічної деполяризації (фаза 4) і незначного зниження швидкості швидкої деполяризації (фаза 0) в волокнах Пуркінє. Завдяки цьому зменшується серцевий автоматизм і пригнічуються ектопічні вогнища збудження без уповільнення AV-провідності і зміни скоротливості міокарда [40].

Лідокаїн значно знижує викид цитокінів прозапального дії, за рахунок чого модулює реакції системного запалення.

Лідокаїн на 65% зв'язується з альбуміном і $\alpha 1$ -кислим глікопротеїном в плазмі крові, завдяки чому середня тривалість дії порівнянна з іншими місцевими анестетиками. Він менш розчинний у ліпідах, ніж інші лікарські засоби для місцевої анестезії, що обмежує його загальну ефективність. Об'єм розподілу лідокаїну становить 0,7–1,5 л/кг, і він метаболізується печінковими ферментами до активних і неактивних метаболітів [41] з $T_{1/2}$ 1,5–2 ч [40].

Лідокаїн використовується в декількох лікарських формах для різних клінічних ситуацій. Розчини лідокаїну низькій концентрації (0,05–0,5%) застосовуються для інфільтративної анестезії при деяких операціях і маніпуляціях в хірургічній, стоматологічній, офтальмологічній та отоларингологічній практиці [41]. При цьому в тканини можна вводити досить великий об'єм розчину, що дозволяє додатково проводити гідропрепарування тканин. Також розбавлений до 0,25–0,5% концентрації р-н лідокаїну може застосовуватися для блокади Бієра — в/в регіонарній анестезії [40].

Лідокаїн в формі 1–2% р-ну застосовується для регіонарної блокади нервів та епідуральної анестезії. Епідуральна анестезія проводиться із застосуванням водного ізобаричного 2% р-ну лідокаїну, причому для зменшення первинного ноцицептивного подразнення в р-н додається залужнювальний компонент, наприклад натрію бікарбонат [40] або натрію гідроксид [41].

Лідокаїн в формі 10% р-ну для ін'єкцій застосовується як антиаритмічний засіб. Кардіотропна дія р-ну лідокаїну розвивається при дозі препарату 2–4 мг, причому разова доза не повинна перевищувати 200 мг, а добова — не більше 1200 мг [41].

10% спиртовий р-н лідокаїну в формі спрею для місцевого застосування використовується для місцевої анестезії в стоматології, щелепно-лицьовій хірургії та отоларингології. У такій лікарській формі діюча речовина препарату легко всмоктується слизовою оболонкою і забезпечує анестезію протягом короткого проміжку часу — до 5–6 хв [41]. Також лідокаїн у формі спрею застосовують при маніпуляціях на дихальних шляхах [40].

Використання лідокаїну у концентрації 2% для зовнішнього застосування надасть знеболюючий ефект і не викличе транзиторна еритему, набряк і зниження чутливості, відчуття печіння. Вірогідність виникнення алергічних реакцій (висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм) буде мінімальною.

Існують чисельні наукові дослідження, які показують, що фармацевтична комбінація DP та LH створюють ефективну композицію для терапії захворювань шкіри через їх протизапальні, протисвербіжні, анестетичні та антисептичні властивості [62]. З огляду на зазначене піна нашкірна є однією зі зручних лікарських форм для лікування загоєння ран та зменшення інтенсивності болю.

Одним найвпливовішим біофармацевтичним фактором на біодоступність та терапевтичну ефективність лікарських засобів є допоміжні речовини, їх природа та кількість, що підвищують лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями й видом лікарських форм [63]. Відомо, що залежно від вибору та фізико-хімічних характеристик допоміжних речовин залежать споживчі властивості піни нашкірної, як розмір плями нанесення, відсоток вивільнення речовин, якість утворення піни та ефективність застосування [64]. Отже, доцільним є дослідження з вибору компонентів для складу піни нашкірної для лікування ран різної етіології,

обґрунтування системи доставки АФІ, можливостей покращення споживчих властивостей та прихильності пацієнтів до обраної лікарської форми.

Розроблення складу піни нашкірної здійснювали зі застосуванням зразків декспантенолу виробництва Xi'an Julong Bio-Tech Co., Ltd., Китай. та лідокаїну виробництва Gufic Biosciences Ltd., Індія. До складу піни нашкірної введено декспантенол у концентрації 100 мг/мл та лідокаїн у концентрації 20 мг/мл.

Вибір розчинника і пластифікатора. Враховуючи властивості діючих речовин та їх розчинність, як середовище розчинення діючих речовин використано суміш розчинників етанол 96% для розчинення лідокаїну, воду очищену для розчинення декспантенолу, та пропіленгліколь як розчинник і пластифікатор при поєднанні водної та спиртової фракцій. Коригування рН розчину проводили NaOH.

Але водно-спиртові піни є термічно нестійкими, і вони руйнуються під час попадання на шкіру та тіло (при температурах близько 37°C), залишаючи після себе невелику кількість рідини. Термічна нестабільність піни ускладнює нанесення на велику цільову ділянку, якщо спочатку наносять піну на руки, а потім розподіляють піну на уражену ділянку.

Пінні композиції, зокрема, однофазні піни як водно-спиртові розчини, є складними системами, які для утворення піни потребують додавання жирних спиртів, полімерів та поверхнево-активних речовин для утворення піни. Нами досліджено допоміжні речовини, які є широкодоступними, дешевими та безпечними для включення у рецептуру піни нашкірної знеболюючої дії.

Вибір підсилювачів піноутворення. До складу розчину піни запропоновано введення цетостеарилового спирту (тип А) емульгований у концентрації 1,5%. На відміну від інших видів спирту, цетостеариловий спирт вважається безпечним і нетоксичним для шкіри, оскільки він не сушить і не подразнює шкіру. За функціональним призначенням цетостеариловий спирт збільшує густину основного розчину та збільшує здатність продукту пінитися.

Підсилювач піноутворення, зазвичай потребує включення поверхнево-активної речовини (ПАР). ПАР відомі як основні інгредієнти пінних композицій

через їх амфіфільні властивості та вважаються необхідними для утворення піни. Однак відомо, що багато ПАР викликають подразнення, якщо вони залишаються на шкірі, оскільки вони можуть витягувати ліпіди зі шкіри, тим самим пошкоджуючи шкірний бар'єр і піддаючи шкіру контакту з прозапальними факторами [66]. Отже до складу введено неіоногенна ПАР Твін-80 - у концентрації 1,0%.

Вибір стабілізатору стійкості піни. Відомо, що утворена піна складається з багатограних бульбашок, розділених тонкими плівками рідини, на лініях перетину бульбашок є багато меж плато, які утворюють меніски [67]. Попередніми науковими дослідженнями визначено, що довголанцюгові насичені жирні як міристинова, пальмітинова та стеаринова кислоти утворюють міцели у воді кімнатної температури [68]. На підставі результатів визначення критичної концентрації міцел за допомогою електропровідності встановлено піноутворювальні та стабілізуючі властивості жирних кислот. Отже як стабілізатор стійкості піни використано насичену жирну кислоту - кислоту стеаринову (макромолекулу), яка відстрочує розпад піни при генерації під тиском з системи аерозолі.

Мікробіологічна чистота. Консерванти додають майже в кожні лікарські форми для зовнішнього застосування для шкіри та тіла, як креми, мазі, лосьйони, тощо [69]. Без консервантів мікроби можуть накопичуватися у багатодозових лікарських формах та розмножуватися, що зрештою спричинило б проблеми зі шкірою або відкритими ранами. Парабени є одними з найпоширеніших консервантів, які використовуються в лікарських формах для зовнішнього застосування. Метилпарабен та пропілпарабен введено до складу у якості консервантів. Отриманий розчин піни має бути стабільним не менш як 48 год. перед подачею на наповнення та додавання пропеленту.

На підставі літературних даних та експериментальних досліджень як допоміжні речовини до складу пінного аерозолі в результаті увійшли: вода очищена — розчинник, водна фаза емульсії; цитостеариловий спирт (тип А)

(PCC Exol SA, Польща) — підсилювач піноутворення; пропіленгліколь (BASF, Німеччина) — розчинник, пластифікатор; етанол 96% (ТОВ «СпиртЛюкс», Україна) — розчинник; твін 80 (Klebril, Китай) — неіоногенна ПАР; метилпарабен і пропілпарабен (Укрваторгресурс, Україна) — консерванти; стеаринова кислота (ТОВ НВП «Електрогазохім») — стабілізатор стійкості піни.

Концентрат лікарських та допоміжних речовин (без пропеленту) готують відповідно до виробничого регламенту в реакторах-змішувачах. У зв'язку з тим, що їх перекачують за допомогою насосів на лінію наповнення балонів, концентрати мають бути рідкими, нев'язкими та індиферентними по відношенню до матеріалів та пропелентів.

Концентрат складається з декількох лікарських речовин, розчинених або диспергованих у розчиннику з застосуванням допоміжних речовин (ПАР, солубілізаторів, співрозчинників). Концентрат-розчин отримують при безпосередньому розчиненні лікарських речовин в частині співрозчинника, який повністю змішується з пропелентом і має малу летючість. Готовий концентрат з реактора передавлюють або перекачують у збірники, звідки подається на автоматичну лінію заповнення балонів.

Для отримання піни нашкірної готували водний розчин декспантенолу. Для приготування розчину використовували дві скляні колби по 500 мл. В колбу 1 додавали 5 г лідокаїну і 25 г пропіленгліколю. В колбу 2 відміряли 148,7 г води і 25 г декспантенолу. Далі вміст колби 1 вилили в колбу 2. До суміші додали метилпарабен 0,5 г і пропілпарабен 0,05 г. Наступним етапом додали 2 г етанолу 96%. Після додавання цетостеарилового сирту всю суміш нагріли до температури 52-60°C до повного розплавлення. Далі додали 12,5 г стеаринової кислоти і 2,5 г твіну-80.

Напівготова суміш мала рН 4,36 (необхідне значення рН 5,0-7,0) (рис.2.1).



Рисунок 2.1 – Вимірювання значення рН напівготової суміші

З метою отримання необхідного рН додавали NaOH по краплях. При додаванні 65 крапель ($65 \text{ крапель} \cdot 0,042 \text{ г} = 2,73 \text{ г}$) отримали рН 5,34, що відповідало нормі (рис. 2.2).

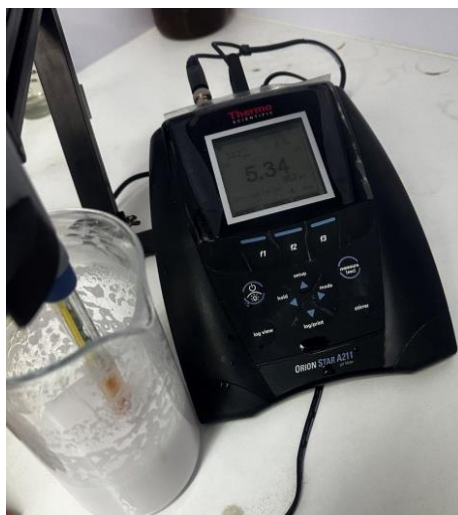


Рисунок 2.2 – Доведення показника рН напівготової суміші до норми

Таблиця 2.3 – Склад експериментального зразка піни нашкірної на основі декспантенолу з лідокаїном

№	Назва сировини	Розрахунок сировини на серію (2 балони)	Розрахунок сировини на 1 г ЛЗ	Призначення
1	Декспантенол (5%)	25 г	0,11 г	АФІ
2	Лідокаїну гідрохлорид (2%)	2,5 г	0,02 г	АФІ
3	Цетостеариловий спирт емульгований тип А (1,5%)	3,75 г	0,016 г	Підсилювач піноутворення
4	Твін 80	2,5 г	0,01 г	ПАР
5	Метилпарагідроксибензоат	0,5 г	0,002 г	Консервант
6	Пропілпарабен	0,05 г	0,0002 г	Консервант
7	NaOH	q.s.	q.s.	pH
8	Стеаринова к-та (5%)	12,5 г	0,055 г	Стабілізатор стійкості піни
9	Етанол 96%	2 г	0,0089 г	Розчинник
10	Пропіленгліколь	25 г	0,11 г	Розчинник, пластифікатор
11	Вода очищена	148,7 г	0,66 г	Розчинник
	Разом:	225 г	1 г	

Таким чином було отримано експериментальний зразок піни нашкірної на основі декспантенолу з лідокаїном (рис. 2.3).

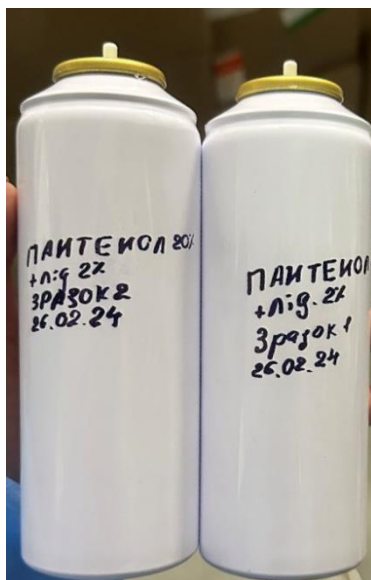


Рисунок 2.3 – Експериментальний зразок піни на основі декспантенолу з лідокаїном

2.5. Вплив пропеленту на технологічні якості аерозолію

Одержання суміші пропелентів здійснюють на окремій ділянці, використовуючи для цього спеціальні реактори та надлишковий тиск. Для забезпечення робочого тиску в аерозольному балоні (2-3 атм) комбінують основні пропеленти з високим тиском насиченої пари з допоміжними низьким тиском. Для транспортування пропелента на лінію наповнення застосовують способи: подачі пропелента за допомогою надлишкового тиску, створюваного в ємності або азотом, або нагрітими парами фреонів; перекачування насосом.

Запропоновано багато способів заповнення аерозольних балонів. Вибір способу залежить від фізичних властивостей пропелента. Якщо застосовують стислий газ, наповнення проводиться тільки під тиском. У разі використання зріджених газів аерозольні балони можна наповнити як під тиском, так і за низьких температур у морозильних камерах. Найчастіше використовується метод із застосуванням надлишкового тиску. Спочатку в аерозольний балон поміщають лікарський концентрат, потім видаляють повітря і балон заповнюють інертним газом. Потім балон герметизують клапаном, через який вводять пропелент.

Вибір пропеленту. Ваговою складовою медичних аерозолів є пропеленти – це зріджені гази під тиском (пропан, бутан, хлорфторвуглеводень (ХФВ), гідрофторвуглеводень (ГФВ) та інші), які мають бути нетоксичні й сумісні з матеріалами первинного пакування та з самим ЛЗ. Вуглеводень широко використовують у фармацевтичних аерозольних продуктах місцевої дії для полегшення поверхневого нанесення. Вуглеводень має такі переваги, як низька токсичність, екологічність і відсутність реакційної здатності [56].

Обґрунтування концентрації пропеленту.

Пропеленти – інертні хімічні речовини, за допомогою яких в аерозольних упаковках створюється надлишковий тиск, що забезпечує витиснення з упаковки складу лікарської системи та її диспергування в навколишнє середовище [42, 43].

У зв'язку з тим, що концентрація та тип пропеленту у складі основи впливають на певні характеристики ЛЗ [42], нами проведені дослідження щодо обґрунтування концентрації обраного пропеленту – суміш пропан-бутану.

З літературних джерел [42] відомо, що в залежності від кількості пропеленту в балоні, тип видачі розчину з балону буде варіювати – розбризкування або плавне видалення. Крім того, від кількості пропеленту залежить відсоток видачі концентрату з аерозольного балона.

Отже, для формування аерозолію та утворення піни обрано пропелент - суміш пропан-бутану.

До балонів аерозольних алюмінієвих ємністю 125 мл додавали попередньо виготовлений розчин концентрат у кількості 112,5 г, герметизували клапанами безперервної дії та додавали суміш пропан-бутану, кількість якого становила від 5 % (6,25 г) до 35 % (43,75 г) на аерозольний балон. Крок збільшення концентрації складав 5 % [45].

З метою вибору оптимальної концентрації пропеленту нами досліджено його вплив на технологічні показники аерозолію: тип видачі; час висихання; відсоток видачі вмісту з балона. Результати наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Споживчі характеристики піни в залежності від концентрації пропеленту (суміш пропан-бутану)

№	Вміст пропеленту, %	Тип видачі	Стабільність, хв.	Відсоток видачі, %
1	5	Різкий	15-20	90,21 $\pm$ 4,96
2	10	Плавний	30-15	97,78 $\pm$ 5,21
3	15	Плавний	20-25	93,29 $\pm$ 4,79
4	20	Шумний, переривчастий	15-20	86,41 $\pm$ 3,51
5	25	Шумний, переривчастий	20-25	78,39 $\pm$ 3,48
6	30	Шумний, переривчастий	20-25	72,29 $\pm$ 4,01

На основі проведених досліджень можна стверджувати, що вид та кількість пропеленту впливає на тип видачі вмісту балону. Встановлено, що при збільшенні концентрації пропеленту від 5 до 10 % збільшується відсоток видачі. Подальше збільшення кількості пропеленту від 15 до 30 % приводить до зменшення відсотка видачі вмісту з балона до 72,29 $\pm$ 4,01 %. Отже, в ході порівняльного аналізу табличних даних встановлено, що оптимальним є використання пропеленту суміш пропан-бутану при концентрації 10 %.



Рисунок 2.4 – Виготовлення аерозолю під тиском

На підставі проведених експериментальних досліджень нами запропоновано склад (табл. 2.5) і технологія піни нашкірної на основі пантеону з лідокаїном на один аерозольний балон ємністю 125 г.

Таблиця 2.5 – Склад піни нашкірної на основі декспантенолу з лідокаїном

Найменування компонентів	Кількість	
	г	%
Декспантенол	25,000	10,000
Лідокаїну гідрохлорид	2,500	2,000
Цетостеариловий спирт емульгований тип А	1,875	1,500
Твін 80	1,250	1,000
Метилпарабен	0,250	0,200
Пропілпарабен	0,025	0,020
NaOH	q.s.	-
Стеаринова кислота	6,250	5,000
Етанол 96%	1,000	0,800
Пропіленгліколь	12,500	10,000
Вода очищена	74,350	59,480
Разом вміст без пропеленту:	112,500	90,000
Хладон-134а	12,500	10,000
Разом вміст з пропелентом:	125,000	100,000

2.6. Контроль якості піни

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском вимагають проведення значної кількості тестів при фармацевтичній розробці та випуску промислових серій, щоб забезпечити належну роботу упаковки та безпеку під час використання та зберігання. Фармацевтичні аерозолі оцінюють за допомогою фізичних, хімічних і біологічних методів в залежності від призначення

(інгаляційні, піни наскірні тощо), дозування (дозовані чи не дозовані), чистоті (стерильні чи для зовнішнього застосування) [25].

Виробництво лікарських засобів, що знаходяться під тиском, має відповідати вимогам Настанови «42-3.8:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляцій та назальних препаратів» [46] та монографії ДФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» [47].

Перевірка контейнера на герметичність — проводиться шляхом перевірки фіксації клапана аерозольного розпилювача, який повинен бути доступний, щоб уникнути дефектних контейнерів. Це досягається шляхом вимірювання та забезпечення відповідності їхніх розмірів специфікаціям. Це оцінювання випробування передбачає пропускання наповнених контейнерів через водяну баню.

Вимірювання тиску всередині контейнеру — здійснюється за допомогою спеціального обладнання (манометр). Визначення зміни тиску у різних контейнерах є критичним, тому що якщо різниця значна, це вказуватиме на наявність повітря всередині, що може вплинути на стабільність продукту. Для точного вимірювання тиску пари можна використовувати проколюючий пристрій.

Визначення вмісту контейнера здійснюється з метою перевірити точність процедури наповнення та забезпечення однорідності кінцевої загальної ваги продукту. Перевірка ваги здійснюється спочатку шляхом зважування порожнього аерозольного контейнера (рис. 2.5), а потім — після заповнення концентратом продукту. Для подальшої оцінки контейнер, наповнений готовим продуктом, зважують, щоб перевірити точність операції заповнення, як результат порівнюють масу тари та заповненого контейнеру [47].



Рисунок 2.5 – Зважування порожнього контейнера

Визначають склад використаних пропелентів, коли застосовано суміш пропелентів. Вміст балону перевіряють на тиск, щоб визначити щільність, нелеткий залишок як ознаки чистоти та задовільності пропеленту. Пропеленти мають унікальну особливість залежно від дозування, чий властивості, такі як температура спалаху, підлягають оцінці контролю якості для забезпечення належної ефективності та безпеки аерозолю.

Перевірку мінімального заповнення застосовують до форм: аерозолі, піни та спреї, які упаковані в контейнери. Щоб мінімізувати вплив залученого повітря для продуктів, позначених об'ємом, визначення наповнення виконується за масою, з якої об'єм розраховується за допомогою щільності препарату [25].

В залежності від застосування та призначення до лікарських форм під тиском висуваються додаткові вимоги до контролю (табл. 2.6).

Для нашкірних аерозолів контролюють різні істотні властивості піни, використовуючи відповідні поверхнево-активні речовини, полімери, частинки та їх суміші як піноутворювачі, та досліджуються такі показники як об'єм піни та розмір бульбашок після спінювання; стійкість піни до дренування рідини, коалесценції бульбашок і дозрівання бульбашок Оствальда; реологічні властивості піни та розмір бульбашок у зрізаних пінах.

**Таблиця 2.6 – Випробування, що застосовують для контролю якості
лікарських засобів, що знаходяться під тиском**

Випробування, що включають до специфікації на ЛП	Дозовані інгалятори під тиском	Препарати для розпилення		Дозовані назальні спреї під тиском	Піни лікувальні під тиском	Рідкі ЛЗ для наскірної застосування під тиском
		Одно-дозові	Багато-дозові			
Опис	+	+	+	+	+	+
Кількісне визначення	+	+	+	+	+	+
Вміст вологи	+	-	-	+	-	-
Середня доза, що доставляється	+	-	-	+	+****	-
Однорідність дози	+	-	-	+	-	-
Однорідність вмісту/однорідність дозованих одиниць	-	+	-	-	+****	-
Кількість дрібнодисперсних часток	+	+*	+*	-	-	-
Рівень витоку	+	-	-	+	-	-
Мікробіологічна чистота	+	+***	+	+	+****	+****
Стерильність	-	+**	-	-	+****	+****
Речовини, що виділяються	+	+	+	-	-	-
Вміст консервантів	-	+***	+***	-	+***	+***
Кількість розпилень, що витягують з контейнера	+	-	-	+	-	-
Відносна густина і час розширення піни	-	-	-	-	+	-

Проведені дослідження будуть використані для розробки стадій промислового виробництва виготовлення лікарського засобу на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни наскірної.

Висновки до розділу 2

Об'єктом фармацевтичної розробки був лікарський засіб на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни нашкірної.

Місцеве застосування декспантенолу може компенсувати підвищену потребу ушкодженої шкіри та/або слизових оболонок у пантотеновій кислоті (загоювальний ефект), а лідокаїн проникає у тканини і чинить місцеву знеболювальну дію. Лікарський засіб, що розробляється, може застосовуватися при різних ушкодженнях шкіри та слизових оболонок, у тому числі при саднах, опіках, асептичних післяопераційних ранах тощо.

Складність створення пінних аерозолів полягає в тому, що структура і стабільність піни залежить від фізико-хімічного складу компонентів та їх співвідношення з пропелентом.

На основі проведених досліджень було запропоновано наступний склад ЛЗ у формі піни нашкірної: декспантенол - 25,000 г; лідокаїну гідрохлорид - 2,500 г; спирт цитостеариловий - 1,875 г; Твін-80 - 1,250 г; метилпарабен - 0,250 г; пропілпарабен - 0,025 г; NaOH - 1,365 г; кислота стеаринова - 6,250 г; етанол 96% - 1,000 г; пропіленгліколь - 12,500 г; вода очищена - 74,350 г; суміш пропан-бутану - 12,5 г.

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці лікарської форми під тиском, витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ. Активні фармацевтичні інгредієнти й допоміжні речовини є сумісними та не утворюють побічних продуктів.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ПІНИ НАШКІРНОЇ НА ОСНОВІ ДЕКСПАНТЕНОЛУ З ЛІДОКАЇНОМ

3.1. Обґрунтування вибору лікарської форми

Лікарський засіб під тиском газу знаходиться в спеціальному контейнері, містить декілька діючих речовин і призначений для місцевого нанесення на шкіру. При натисканні на клапан засіб виходить з контейнера у вигляді м'якої піни [50].

Піни найкраще підходять для травмованої або запаленої шкіри. Формування піни швидке, розподіл на шкірі рівномірний, легкий і м'який, що не потребує зіткнення з пошкодженою поверхнею шкіри. Піна має охолоджуваний ефект, що зменшує відчуття болі та печіння. За допомогою піни легко обробляти пошкодження шкіри великих розмірів. Піна термічно нестійка, починає танути під впливом температури тіла та швидко вбирається, не стікає, не залишає плям. Піна може бути прикрита звичайними пов'язками.

Засоби під тиском мають ряд переваг:

- для їх застосування характерна зручність, естетичність, гігієнічність, швидкість і ефективність лікування.
- наявність високої ефективності дії при порівняно малих витратах лікарських речовин;
- забезпечення точного дозування ліків при використанні дозувальних пристроїв;
- дають швидкий терапевтичний ефект;
- забезпечують швидкий контакт лікарських речовин на великих ранових поверхнях;
- аерозольний контейнер герметично закритий, що виключає забруднення лікарського препарату ззовні; він захищає препарат від висихання, дії світла і вологи;

- протягом усього терміну зберігання лікарські засоби, що знаходяться під тиском, залишаються стерильними.

Ліки наносять на уражену ділянку у вигляді тонкодисперсних речовин: зі збільшенням сумарної поверхні частинок зростає їхня хімічна та фізико-хімічна активність, внаслідок чого відбувається швидке всмоктування лікарських речовин, що підвищує терапевтичну ефективність.

Піни тривалий час можуть підтримувати високу концентрацію лікарської речовини у вогнищі запалення, забезпечуючи пролонгований ефект, а також можуть прискорювати вивільнення лікарських речовин.

Під впливом температури тіла піна збільшується в обсязі та здатна заповнювати складки шкіри та слизових. Наноситься дискретно, в результаті не порушується термо-, волого- та газообмін.

Піна може переміщатися в проксимальному напрямку і при цьому не перешкоджає відтоку запального ексудату.

Зріджені гази при випаровуванні мають ефект охолодження, знижуючи больовий ефект; при цьому через низьку концентрацію пропелента неможливе переохолодження.

Лікарські засоби під тиском використовуються без втрат, скорочується час на обробку.

Загалом застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском, вважається прогресивним явищем у медичній практиці [50].

3.2. Основне технологічне обладнання

Згідно GMP та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [51] існують два поширені методи виробництва та наповнення дозованих аерозольних препаратів під тиском:

- система подвійного наповнення (наповнення під тиском). Діючу речовину суспендують (при температурі близько 15 °C та атмосферному тиску) у пропеленті з високою температурою кипіння, дозу суспензії подають у контейнер (аерозольний балон), вставляють і обжимають клапан і через

шток клапана вводять пропелент з низькою температурою кипіння для отримання готового препарату. При цьому підтримують досить низьку температуру суспензії діючої речовини в пропеленті для зниження втрат за рахунок випаровування;

- процес одноразового наповнення (холодне наповнення). Діючу речовину суспендують у суміші пропелентів і тримають суспензію під тиском або при низькій температурі, або одночасно під тиском і при низькій температурі. Потім дозують суспензію в контейнер (аерозольний балон) в один прийом. При холодному наповненні зазвичай суспензію спочатку дозують у балон, а потім його герметизують дозуючим клапаном.

Описані технології орієнтовані на застосування двох пропелентів: хладону 11 з високою температурою кипіння і хладону 12 з низькою температурою кипіння [14]. Але дані пропеленти віднесено до екологічно небезпечних, та їх використання заборонено рішенням сторін Монреальського протоколу. В даний час екологічно безпечним пропелентом, дозволеним у складі препаратів під тиском є пропелент 1,1,1,2-тетрафторетан (хладон-134а, HFC-134а), що має низьку температуру кипіння ($-26,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 1 атм.), який замінює хладон 12. Пропелент з високою температурою кипіння, який заміняв би хладон 11, відсутній. Вуглеводень широко використовують у фармацевтичних аерозольних продуктах місцевої дії для полегшення поверхневого нанесення. Вуглеводень має такі переваги, як низька токсичність, екологічність і відсутність реакційної здатності. Отже, для формування аерозолю та утворення піни обрано пропелент - суміш пропан-бутану.

У зв'язку з відсутністю екологічно безпечного пропеленту з високою температурою кипіння є два можливі рішення при розробці складів аерозолів під тиском. По-перше, використовувати замість суміші пропелентів один пропелент хладон-134а. По-друге, використовувати замість хладону 11 етанол (96 %) або безводний етанол, а замість хладону 12 – пропелент HFC-134а.

У першому випадку технологія подвійного наповнення не застосовується. Технологія холодного наповнення потребує суспендування мікронізованого

порошку діючої речовини в рідкому пропеленті хладон-134а за дуже низької температури, яка нижча за температуру його кипіння. Для цієї технології потрібне спеціальне обладнання та особливі умови виробництва, зокрема, досить низька температура та дуже низька вологість, щоб на кордоні з препаратом у відкритому аерозольному балоні не відбувалася кристалізація вологи з навколишнього середовища. Технічні засоби для такої технології дуже дорогі.

У другому випадку застосовується як модифікована технологія подвійного наповнення, так і технологія холодного наповнення. Проте обидві технології мають суттєві обмеження.

Застосування «класичної» технології холодного наповнення обмежене, якщо діюча речовина повинна знаходитись у суміші етанолу та пропеленту хладон-134а у вигляді розчину. При глибокому охолодженні розчинів діючої речовини кристалізуватимуться з можливою втратою однорідності розподілу в дисперсійному середовищі; надалі необхідно буде забезпечити та гарантувати процес розчинення діючої речовини в суміші етанолу та пропеленту хладон-134а, яка знаходиться в аерозольному алюмінієвому балоні, що неможливо проконтролювати.

Пропонується модифікована технологія одноразового дозування під тиском [52], яка полягає в наступному. Спочатку готують розчин діючих речовини в етанолі. Розчин вносять у реактор-гомогенізатор, що стоїть на терезах, з мішалками і призначений для роботи під високим тиском. Реактор-гомогенізатор герметизують і при кімнатній або зниженій температурі під надлишковому тиску азоту вводять в необхідну кількість пропеленту суміш пропан-бутану, в якому за допомогою мішалок здійснюють перемішування з отриманням гомогенного розчину. При цьому в реакторі-гомогенізаторі повинна підтримуватися необхідна температура, оскільки зі збільшенням температури тиск насиченої пари пропеленту зростає. У порожні аерозольні балони вставляють дозуючі клапани, обтискають їх, герметизуючи балони, і потім під надлишковим тиском при кімнатній температурі вводять розчин діючих речовин в суміші етанолу і пропеленту (суміш пропан-бутану).

Тиск парів пропеленту при температурі 25 °С становить 665 кПа, у відповідності з чим він повинен надходити в реактор-гомогенізатор, а нерозфасований препарат дозуватися в герметизовані клапанами балони під надлишковим тиском близько (700-800) кПа.

Технічний результат, якого досягають, полягає в наступному. Спрощується технологічний процес, оскільки застосовується одноразове дозування. У процесі виробництва гарантовано однорідність препарату від балона до балона та моніторинг маси дози в кожному наповнюваному балоні. Дана технологія дозволяє виробляти весь асортимент препаратів під тиском [52]. Технічні засоби для виробництва препаратів під тиском за цією технологією є більш доступними за ціною, ніж технічні засоби для технології холодного наповнення.

На рис. 3.1 представлена схема виробництва аерозолів методом одноразового дозування під тиском. Можна виділити 2 основні вузли: реактор-гомогенізатор та автомат для герметизації балонів клапанами та наповнення контейнерів препаратом (фірма «Coster Technologie Speciali S.p.a.», Італія). Нерозфасований препарат з реактора-гомогенізатора подається до вузла для дозування і за допомогою насоса циркулює в замкнутому циклі реактор-автомат-реактор [53].

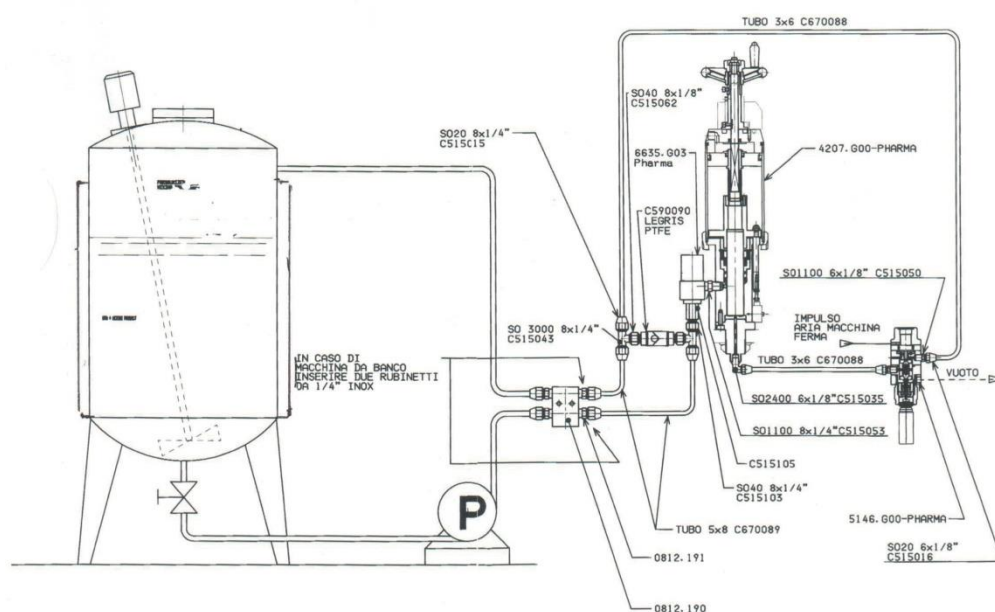


Рис. 3.1. Схема виробництва препаратів методом одноразового дозування під тиском (фірма Coster Technologie Speciali S.p.a., Італія) [53]

Виробнича компанія «Промвіт» (Україна, м. Черкаси) освоїла виробництво промислових та лабораторних реакторів-гомогенізаторів, виконаних як ємності під тиском, з мішалками турбінною та рамною (з лопатями та «плаваючими» скребками) згідно відповідних вимог GMP [54]. Частини реактора, що торкаються препарату, виконані з нержавіючої сталі AISI 316 L. Реактор-гомогенізатор розрахований на роботу під тиском до 1000 кПа. При вищому тиску спрацьовує запобіжний клапан.

Найкращі в своєму класі напівавтоматичні машини Coster-540 (рис. 3.2), спеціально розроблені для фармацевтичної промисловості, придатні для наповнення балонів, опресовування клапанів, введення пропелентів. Максимальна швидкість виробництва 10/15 СРМ (залежно від циклу процесу та навичок оператора). Має функцію двох положень головки. Відповідає вимогам GMP.



Рис. 3.2. Напівавтоматичні машини Coster-540 для виробництва лікарських препаратів під тиском

У ході технологічного процесу розчин необхідно постійно перемішувати для підтримки однорідності розподілу в ній діючої речовини.

При виробництві лікарських препаратів під тиском можна виділити наступні критичні процеси:

- 1) розчинення діючої речовини;
- 2) дозування розчину до балонів;
- 3) герметизація балонів дозуючим клапаном;
- 4) дозування пропеленту суміші пропан-бутану;
- 5) перевірка контейнерів на міцність та герметичність.

Критичні процеси необхідно враховувати під час розробки стадій технологічного процесу одержання лікарського препарату у формі піни.

3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання піни

Наявність сучасних виробничих потужностей є підґрунтям розроблення сучасних технологій виробництва дозованих аерозолів та розроблення і впровадження на ринок нових ЛЗ [56]. Вибір способу виготовлення обумовлений складом препарату та процесами, що необхідно здійснювати в ході виробництва. Основними критичними процесами слід вважати процеси виготовлення розчинів діючих речовин та дозування в балони. До складу ЛЗ у формі піни наскірної на один аерозольний балон ємністю 125 г увійшли: декспантенол - 6,250 г; лідокаїну гідрохлорид - 2,500 г; спирт цитостеариловий - 1,875 г; Твін-80 - 1,250 г; метилпарабен - 0,250 г; пропілпарабен - 0,025 г; NaOH - 1,365 г; кислота стеаринова - 6,250 г; етанол 96% - 1,000 г; пропіленгліколь - 12,500 г; вода очищена - 79,235 г; суміш пропан-бутану - 12,5 г.

Короткий опис виробничого процесу

Підготовка виробничих приміщень

Підготовка виробничих приміщень до роботи проводиться за допомогою щоденного миття підлог, поверхонь, устаткування і комунікацій. Щоденне (поточне) прибирання проводиться після кожної зміни вологим способом.

Стіни і двері, підлогу і зовнішні поверхні устаткування щодня протирають за допомогою прибирального інвентаря, використовуючи розчин з миючими засобами.

Один раз на добу проводять миття поверхні устаткування із застосуванням розчину дезінфікуючого засобу.

Біля входу в приміщення постійно знаходиться вологий килимок, змочений дезінфікуючим розчином.

Підготовка персоналу

Весь персонал перед роботою проходить вхідне (первинне) навчання, і повторні навчання згідно з встановленим графіком для кваліфікованого виконання своїх обов'язків.

До роботи з виробництва допускаються працівники, які досягли 18 років, пройшли первинний та періодичний медичний огляд, інструктаж з охорони праці, здали іспит і мають право допуску до самостійної роботи.

Працівники в процесі виробництва використовують: спецодяг, спецвзуття та засоби індивідуального захисту (комбінезони хімічного захисту, захисні окуляри, гумові рукавички, спеціальне взуття, респіратори).

Підготовка устаткування

Обладнання, що використовується у виробництві, проміжна тара та інвентар після виробництва кожної серії препарату підлягають очищенню відповідно до діючих на підприємстві стандартних операційних процедур.

Устаткування розташовується таким чином, щоб до нього був забезпечений вільний доступ для прибирання окремих ділянок як джерел можливого забруднення.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини

При виробництві препарату використовують сировину, яка пройшла попередній контроль відділу контролю якості (ВКЯ) і відповідає всім показникам якості згідно з нормативною документацією для вхідного контролю. Сировину беруть у виробництво після отримання відповідного дозволу. Розтарування сировини здійснюють у матеріальному шлюзі. Зважування сировини (декспантенол; лідокаїну гідрохлорид; спирт цитостеариловий; Твін-80; метилпарабен; пропілпарабен; кислота стеаринова; етанол 96%; пропіленгліколь) проводять у приміщенні для зважування на вагах електронних

з можливістю роздрукування даних, які прикладаються до протоколу зважування сировини. Воду очищену відміряють мірним циліндром.

Зважену сировину для виробництва однієї серії в окремих промаркованих ємностях передають на стадію виготовлення розчину.

Стадія 2. Підготовка матеріалів

Підготовка аерозольних балонів та укупорювальних матеріалів. Контейнери та укупорювальні матеріали миють гарячою водою або водою з миючим засобом, після чого послідовно ополіскують (не менше 5-ти разів) водою очищеною.

Вимиті балони сушать у шафі сушильно-стерилізаційній за температури (70-80) °C 1-2 години, встановлюючи посуд шийкою донизу.

Підготовка вторинної упаковки Вторинна (групова) упаковка має містити етикетку з усіма даними про препарат. Етикетка має відповідати затвердженому макету, який відповідає діючій нормативній документації (не допускається використання етикетки, що не пройшла перевірку на відповідність).

Для кожної серії препарату вводяться свої позначення на етикетці (№ серії, дата виготовлення або термін придатності, об'єм вмісту одиниці фасування, кількість одиниць фасування в одиниці вторинної упаковки).

Стадія 3. Приготування розчину

Вмикають приточно-витяжну вентиляцію.

Спочатку готують водний розчин декспантенолу. Потім в реактор-гомогенізатор відважують лідокаїн та пропіленгліколь, перемішують і додають водний розчин декспантенолу.

До суміші додають метилпарабен і пропілпарабен. Наступним етапом додають етанол 96% і цетостеариловий сирт. Всю суміш нагрівають до температури 52-60°C до повного розплавлення і перемішують. Далі додають стеаринову кислоту і твін 80. Перемішують і додають NaOH для отримання необхідного значення рН 5,0-7,0

Розчин гомогенізують протягом 15-20 хв. і відбирають пробу для аналізу за НД на проміжну продукцію. Після отримання позитивних результатів аналізу розчин гомогенізують ще протягом 15-20 хв. і при постійному перемішуванні з

рециркуляцією в замкнутому циклі (з реактора до пристрою дозування та знову до реактора).

Критичним показником в ході виробничого процесу є однорідність діючих речовин в розчині, що забезпечується постійним перемішуванням при частоті обертання якірної мішалки 60 об/хв. Тому критичними параметрами процесу є умови перемішування розчину в реакторі-гомогенізаторі. Перемішування якірною мішалкою з частотою обертання 60 об/хв підтримує достатню однорідність розчину діючих речовин.

Стадія 4. Змішування розчину з пропелентом

Реактор-гомогенізатор герметизують і при кімнатній температурі під надлишковому тиску азоту вводять в необхідну кількість пропеленту суміші пропан-бутану, в якому за допомогою мішалок здійснюють перемішування з отриманням гомогенного розчину.

Стадія 5. Фасування препарату в балони та герметизація

У порожні алюмінієві моноблочні аерозольні балони вставляють дозуючі клапани, обтискають їх, герметизуючи балони, і потім під надлишковим тиском при кімнатній температурі вводять розчин діючих речовин в суміші пропан-бутану. Маса розчину в кожному балоні має бути від 108,0 г до 117,0 г ($\pm 4\%$ від номінальної маси).

Стадія 6. Перевірка балонів на міцність і герметичність

Балони на лінії перевіряють за допомогою детектора на герметичність. Герметизація балона дозуючим клапаном на технологічній лінії забезпечує герметичність контейнерів, що знаходяться під тиском, протягом терміну придатності.

Стадія 7. Укупорювання балонів захисними ковпачками та їх маркування

Кожний балон маркують, комплектують насадкою з захисним ковпачком, маркують за допомогою краплино-струменевого принтеру.

Стадія 8. Пакування балонів в пачки

Балони поміщають в пачку разом з інструкцією для медичного застосування.

Стадія 9. Пакування пачок у коробки

Пачки надходять за допомогою контейнера до автомату пакування пачок в коробки, де автоматично складається групова тара із гофрокартону, вкладаються пачки до коробки, яка обклеюється клейовою стрічкою. Контроль (візуально): відповідність номеру серії і терміну придатності, наявність етикетки-самоклейки для групового пакування.

Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу за всіма показниками.

Після підтвердження відповідності серії препарату АНД готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 ° С до відвантаження споживачу.

На основі розробленої технології виробництва піни нашкірної було складено технологічну схему виробничого процесу (рис. 3.3).

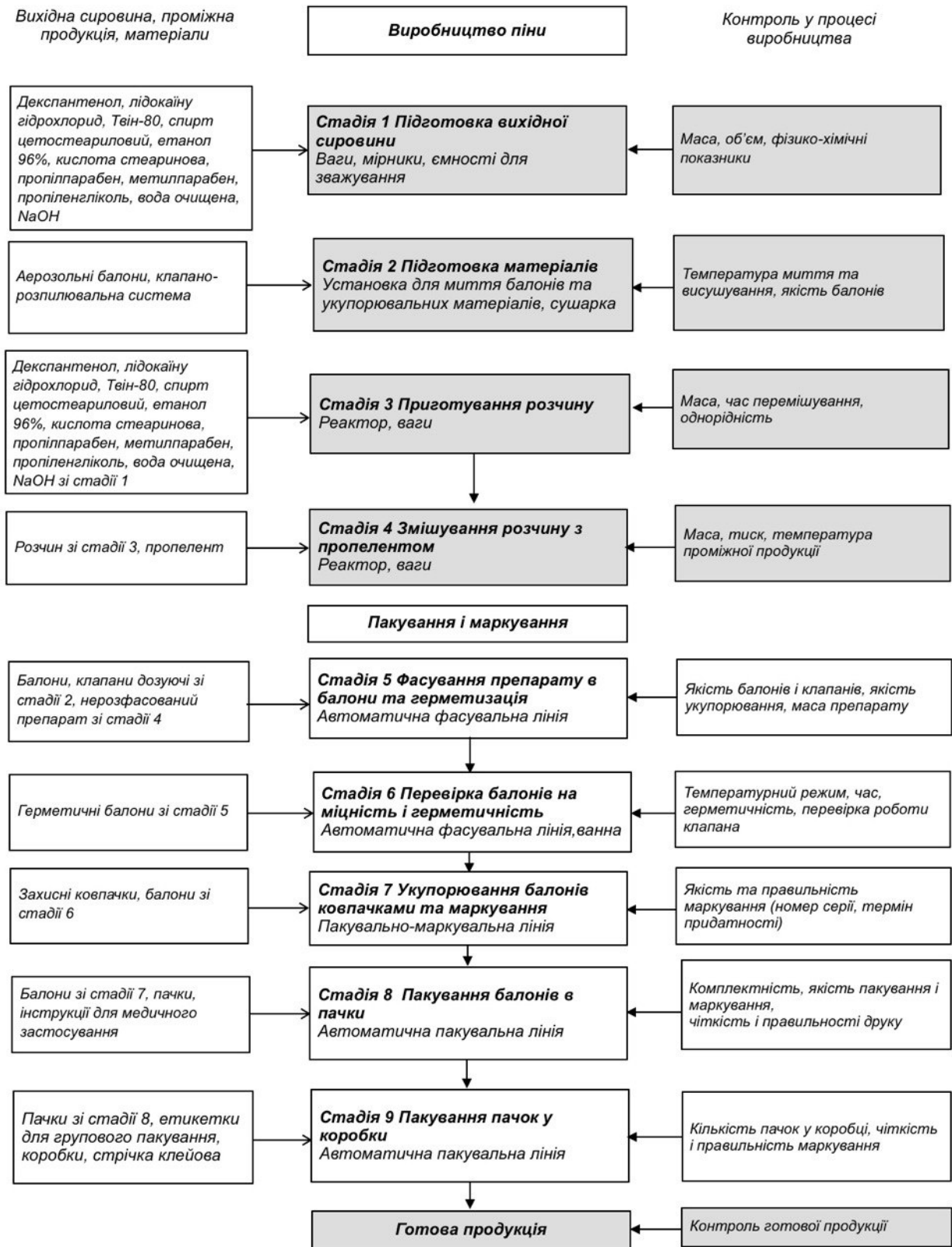


Рисунок 3.3 – Технологічна схема виробництва піни нашкірної

Таким чином, виробничий процес забезпечує надійну герметизацію балонів, а балони та клапани виконують таке функціональне призначення, як забезпечення герметичності контейнерів при зберіганні.

3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту

З метою контролю якості використовували методи оцінки ЛЗ, що застосовуються до аерозолів, які включають визначення зовнішнього вигляду, перевірки на герметичність, відсоток вивільнення вмісту упаковки, вміст діючих речовин, мікробіологічну чистоту.

Методи контролю:

- Зовнішній вигляд і колір визначали візуально. Лікарський засіб повинен представляти собою емульсією білого кольору, що утворює при евакуації з балона піну білого кольору (рис. 3.4).

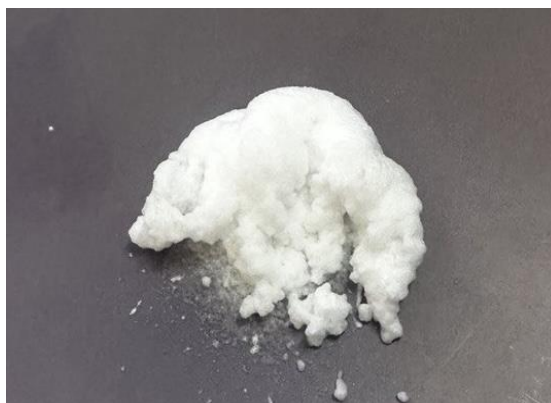


Рисунок 3.4 – Визначення зовнішнього вигляду піни

- Перевірку упаковки на герметичність перевіряли зануренням у водяну баню. Виділення бульбашок газу не спостерігалось.
- Вихід вмісту упаковки перевіряли ваговим методом. Вихід вмісту має бути не менше 90%. Вивільнення вмісту склало 97,78 %.
- Об'єм та стабільність піни перевіряли за допомогою мірного циліндра та секундоміра, вимірюючи обсяг піни, що утворилася після евакуації препарату в циліндр і вимірюючи час її стабільності (не менше 30 хвилин).
- Середню масу однієї дози перевіряли ваговим методом. Середня маса однієї дози має становити 5 г. Відхилення в масі не повинно перевищувати 10%;

- Справжність лідокаїну перевіряли за методикою ДФУ — Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру фармакопейного стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду.

- На хроматограмах випробуваного розчину час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримування цього піку на хроматограмі розчину порівняння (декспантенол) (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46).

- Кількісне визначення. Декспантенол. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46). Вміст декспантенолу ($C_9H_{19}NO_4$) в 1 мл препарату має бути від 0,045 г до 0,055 г.

- Кількісне визначення лідокаїну гідрохлориду. 0.220 г субстанції розчиняють у 50 мл 96 % спирту Р, додають 5.0 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої і титрують 0. 1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування. 1 мл 0. 1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 27.08 мг $C_{14}H_{23}ClN_2O$.

- Мікробіологічну частоту визначають методом мембранної фільтрації.

За показниками якості пінний аерозоль відповідав характеристикам і нормам, що наведені і таблиці 3.1.

Зовнішній вигляд пакування перевіряють візуально при денному освітленні. Оцінюють якість швів на аерозольних балонах, наявність ознак протікання [55]. Якість роботи розпилюючого пристрою перевіряють у такій послідовності: знімають захисний ковпачок з балону, з зусиллям натискають на насадку для розпилення. Після першого натискання перевіряють, як утримується насадка на штоку клапана, щільність її фіксації. Здійснюють послідовно не менше трьох розпилень лікарського засобу. Не повинно бути протікання засобу з клапана у вигляді крапель, інших пошкоджень чи дефектів.

**Таблиця 3.1 – Показники контролю якості піни наскірної на основі
декспантенолу з лідокаїном**

Найменування показника	Характеристика та норма
Зовнішній вигляд, колір	Емульсія білого кольору, утворює піну білого кольору
Перевірка на герметичність	Витримує випробування
Стабільність піни, хв.	30-35
Вихід вмісту упаковки	97,78 ±5,21
Середня маса однієї дози, г Відхилення, % (не більше)	5,0±0,025
Мікробіологічна чистота	Витримує випробування
pH	5,34
Відносна густина, г/см ³	від 1,016 до 1,018
Справжність декспантенолу	Витримує випробування
Справжність лідокаїну	Витримує випробування
Вміст декспантенолу, %	5,0
Вміст лідокаїну, %	2,0
Об'єм вмісту упаковки, г (не менше)	125,0

Контейнери повинні бути без зовнішніх дефектів, клапани в робочому стані; з маркуванням у відповідності із затвердженим графічним макетом; номер серії, термін придатності – відповідають документації.

Висновки до розділу 3

За результатами досліджень здійснено розробку технологічного процесу виготовлення лікарського засобу на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни нашкірної.

Обґрунтовано вибір лікарської форми. Лікарський засіб під тиском газу знаходиться в спеціальному контейнері, містить декілька діючих речовин і призначений для місцевого нанесення на шкіру. При натисканні на клапан засіб виходить з контейнера у вигляді м'якої піни.

З урахуванням складу препарату розроблено виробничі процеси. Технологічний процес промислового виробництва піни нашкірної включає в себе наступні стадії: підготовка вихідної сировини, підготовка матеріалів, приготування розчину діючих речовин, змішування розчину з пропелентом, фасування препарату в балони та герметизація, перевірка балонів на міцність і герметичність, укупорювання балонів захисними ковпачками та маркування, пакування балонів в пачки, пакування пачок у коробки.

Критичні параметри процесу виробництва піни нашкірної було визначено згідно з розробленою технологією з урахуванням вимог, що висуваються до лікарського засобу, особливостей діючих та допоміжних речовин, що входять до складу.

При виробництві лікарських препаратів під тиском критичними є наступні процеси: розчинення діючих речовин; дозування розчину та пропеленту до балонів; герметизація балонів дозуючим клапаном; перевірка контейнерів на міцність та герметичність.

Критичні процеси були враховані під час розробки стадій технологічного процесу одержання лікарського препарату на основі декспантенолу з лідокаїном у формі піни нашкірної.

ВИСНОВКИ

У ході роботи було здійснено аналіз препаратів для місцевої анестезії на фармацевтичному ринку України та встановлено, що дана група ЛЗ представлена трьома лікарськими формами, серед яких 94% складають розчини для ін'єкцій; 4,5% — гелі; 1,5 % — крем.

Оскільки на українському ринку препаратів для місцевої анестезії повністю відсутня лікарська форма піна, а також враховуючи численні переваги фармацевтичних аерозолів та наявність виробничих потужностей в Україні, було розроблено пінний засіб на основі лідокаїну та декспантенолу з метою розширення асортименту знеболюючих препаратів для лікування різних ушкоджень шкіри.

На основі проведених досліджень було обґрунтовано наступний склад ЛЗ у формі піни нашкірної: декспантенол - 25,000 г; лідокаїну гідрохлорид - 2,500 г; спирт цитостеариловий - 1,875 г; Твін-80 - 1,250 г; метилпарабен - 0,250 г; пропілпарабен - 0,025 г; NaOH - 1,365 г; кислота стеаринова - 6,250 г; етанол 96% - 1,000 г; пропіленгліколь - 12,500 г; вода очищена - 74,350 г; суміш пропан-бутану - 12,5 г.

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці лікарської форми під тиском, витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ. Активні фармацевтичні інгредієнти й допоміжні речовини є сумісними та не утворюють побічних продуктів.

З урахуванням складу препарату було розроблено виробничі процеси. Технологічний процес промислового виробництва піни нашкірної включає в себе наступні стадії: підготовка вихідної сировини, підготовка матеріалів, приготування розчину діючих речовин, змішування розчину з пропелентом, фасування препарату в балони та герметизація, перевірка балонів на міцність і герметичність, укупорювання балонів захисними ковпачками та маркування, пакування балонів в пачки, пакування пачок у коробки.

Критичні параметри процесу виробництва піни нашкірної було визначено згідно з розробленою технологією з урахуванням вимог, що висуваються до лікарського засобу, особливостей діючих та допоміжних речовин, що входять до складу.

При виробництві лікарських препаратів під тиском критичними є наступні процеси: розчинення діючих речовин; дозування розчину та пропеленту до балонів; герметизація балонів дозуючим клапаном; перевірка контейнерів на міцність та герметичність.

Критичні процеси були враховані під час розробки стадій технологічного процесу одержання лікарського препарату на основі лідокаїну та декспантенолу у формі піни нашкірної.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Радько І. М., Радько А. І., Олевська Н. Б., Трофімчук М. Х. Порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків. *Медицина транспорту України*. 2015. № 3. С. 79-83.
2. Слюсаренко Д. В., Цимерман О. О., Хохлова Ю. С. Сучасні аспекти застосування місцевої анестезії. *Heritage of European science*. 2023. № 4. С. 95-102. DOI: 10.30890/2709-2313.2023-17-04-022.
3. Столєтов Ю. В. Анестезувальні препарати. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2793/anestezuvalni-preparati> (дата звернення: 05.09.2024).
4. Кучин Ю. Л., Пилипенко М. М., Налапко Ю. І., Крегг Р. Місцеві анестетики: механізм дії, токсичні реакції та їх профілактика. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О.Можасєва*. 2012. Т. 12. № 2. С. 33-47.
5. Фесенко В. С. Гостра інтоксикація місцевими анестетиками. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2012. № 1. С. 65-80.
6. Кучин Ю. Л., Пилипенко М. М., Налапко Ю. І., Крегг Р. Місцеві анестетики: сучасний погляд. *Медицина Болю*. 2016. №3 (3). С. 7-18.
7. Brown D. L., Ransom D. M., Hall J. A., Leicht C. H., Schroeder D. R., Offord K. P. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg*. 2005. № 81. P. 321–328.
8. Moore D. C., Batra M. S. The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology*. 2001. № 55. P. 693–696.
9. Groban L., Deal D. D., Vernon J. C., James R. L., Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 2011. № 92. P. 37–43.

10. Podorozhna M. G., Gladukh Ie. V., Stepanenko S. V. Analysis of the domestic market of medicinal products for the use in the second phase of wound healing. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 3. С. 38-45.
11. Щокина К. Г., Ткачова О. В., Белік Г. В., Савохіна М. В. Analysis of local anesthetics side effects and determination of ways for their minimization. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. № 18(1). С. 72-79.
12. Довідник «Компендіум». URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 05.09.2024).
13. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 05.09.2024).
14. Калінчак В. В., Черненко О. С., Контуш С. М. Фізика медичних аерозолів: навч. посіб. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2019. 222 с.
15. Фармацевтична технологія: навчальний посібник / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Л. А. Фуклева та ін. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. Ч. 2. 111 с.
16. Промислова технологія лікарських засобів: підручник / Є. В. Гладух та ін. Харків: НФаУ Оригінал, 2016. 632 с.
17. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Технологія ліків: підручник. Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 640 с.
18. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / за ред. Д.І.Дмитрієвського. Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. 280 с.
19. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчал. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
20. Тарасенко В. О. Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних сил України: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. Київ, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2021. 513 с.

21. Колесник В. П. Аерозолі. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2647/aerозoli> (дата звернення: 05.09.2024).
22. Орловецька Н. П. Піни медичні. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/5851/pini-medichni-musci-medicati> (дата звернення: 05.09.2024).
23. Берест Г. Г., Лукіна І. А., Бігдан О. А. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 92 с.
24. Попова М. Е., Салій О. О., Пащенко І. О. Перспективи створення аерозолів для зовнішнього застосування. URL: https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/21232/1/Збірник_наукових_праць_2022_193-196.pdf (дата звернення: 05.09.2024).
25. Попова М. Е., Салій О. О., Яровенко В. С. Деякі аспекти розробки та сучасних методів контролю якості лікарських засобів, що знаходяться під тиском. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матер. II Міжнарод. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовтня 2022 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С. 183-186.
26. Patra M., Bhattacharya S., Patnaik M. (2017). Importance of Propellants and Excipients in Pharmaceutical Topical Aerosol. *Current drug delivery*. 2017. № 14(8). P. 1106–1113. URL: <https://doi.org/10.2174/1567201814666170309104245> (дата звернення: 05.09.2024).
27. Falusi F., Budai-Szücs M., Csányi E., Berkó S., Spaits T., Csóka I., Kovács A. Investigation of the effect of polymers on dermal foam properties using the QbD approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 173. P. 106160. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106160> (дата звернення: 05.09.2024).
28. Гарна Н. В., Ролік С. М. Декспантенол. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2429/dekspantenol> (дата звернення: 10.09.2024).

29. Болотов В. В., Ромасько Н. В. Лідокаїн. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2066/lidokain> (дата звернення: 10.09.2024).
30. Котляров Г. Б. Спирт цетостеариловий. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/612/spirt-cetostearilovij> (дата звернення: 10.09.2024).
31. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчал. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
32. Гриценко В. І. Метилпарабен. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1416/metilparaben> (дата звернення: 10.09.2024).
33. Гриценко В. І. Пропілпарабен. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/981/propilparaben> (дата звернення: 10.09.2024).
34. Маслій Ю. С. Натрію гідроксид. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1192/natriyu-gidroksid> (дата звернення: 10.09.2024).
35. Рибачук В. Д., Перцев І. М. Спирт етиловий. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/607/spirt-etilovij> (дата звернення: 10.09.2024).
36. Державна Фармакопея України в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
37. Рибачук В. Д. Вода очищена. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1785/voda-ochishhena> (дата звернення: 10.09.2024).
38. Перцев І. М. Пропіленгліколь. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/980/propilenglikol> (дата звернення: 10.09.2024).

39. Інструкція до застосування БЕПАНТЕН. *Нормативно-директивні документи МОЗ України*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=4396> (дата звернення: 05.09.2024).
40. Лідокаїн (Lidocainum). Інструкція із застосування. Довідник «Компендіум». URL: https://compendium.com.ua/dec/263655/?srsltid=AfmBOopml7V6PY_cjx9W01nV1dej-WS_pQJWi2poycNwvaIZl9vMw9Iw (дата звернення: 05.09.2024).
41. Beecham G. B., Nessel T. A., Goyal A. Lidocaine. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. 231 p.
42. Дроздова А. О., Соловійов О. С. Спреї та аерозолі на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 21-17.
43. Єрещенко О. А., Стрельников Л. С., Кабачний Г. І., Компанієць Є. І. Розробка складу пінного препарату з комплексом бактеріофагів у аерозольній упаковці. Обґрунтування вибору типу пропеленту та його кількості. *Запорізький медичний журнал*. 2010 № 2. С. 92-95.
44. Сосновський Т. Г. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флюоимказону пропіонат. *Укр. пульмонол. журнал*. 2014. № 3. С. 37-41.
45. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. № 14(2). P. 297-300.
46. Настанова 42-3.8:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляцій та назальних препаратів. Київ: МОЗ України, 2013. 53 с.
47. Державна Фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
48. Щотижневик Аптека. URL: <http://www.apteka.ua/> (дата звернення: 05.09.2024).
49. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. *Мистецтво лікування*. 2010. № 5. С. 24-27.

50. Фармацевтична технологія: навч. посіб. / за ред. Г. П. Смойловської. Запоріжжя: ЗДМУ, 2023. 112 с.
51. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ: МОЗ України, 2020. 312 с.
52. Бовтенко В. О. Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском: дис. ... канд. фарм. наук; 15.00.03. Харків, 2018. 325.
53. Coster Technologie. URL: <https://www.coster.com/products/> (дата звернення: 27.09.2024).
54. Промвіт. URL: <https://promvit.com.ua/farma/> (дата звернення: 27.09.2024).
55. Сметанина К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів: навч. посіб. Вінниця: Нова Книга, 2019. 376 с.
56. Салій О.О., Попова М. Е., Тарасенко Г.В., Яровенко В. С. Аналіз основних тенденцій розвитку ринку лікарських засобів під тиском у фармацевтичній та ветеринарній практиці. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т.8. № 3. С. 60-70. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.263>.
57. Zhao Y., Brown M. B., Jones S. A. Pharmaceutical foams: are they the answer to the dilemma of topical nanoparticles? *Nanomedicine*. 2010. № 6(2). P. 227-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.08.002>.
58. Parsa M., Trybala A., Malik D. J., Starov V. (2019). Foam in pharmaceutical and medical applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2019. № 44. P. 153-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2019.10.007>.
59. Arzhavitina A., Steckel H. Foams for pharmaceutical and cosmetic application. *International journal of pharmaceutics*. 2010. № 394(1-2). P. 1-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.028>.
60. Cho Y. S., Kim H. O., Woo S. M., Lee D. H. Use of Dexpanthenol for Atopic Dermatitis-Benefits and Recommendations Based on Current Evidence. *J. Clin. Med*. 2022. № 11(14). P. 3943. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11143943>.

61. Peng L., Zheng H. Y., Dai Y. Local dermal application of a compound lidocaine cream in pain management of cancer wounds. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019. № 52(11). P. 8567. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198567..>
62. Sezgin Y., Bilgin Çetin M., Bulut Ş., Alptekin N. Ö., Börçek P. Evaluating the Effects of a Topical Preparation with Dexpanthenol, Silbiol, Undecylenic Acid, and Lidocaine on Palatal Mucosa Wound Healing in a Rat Model. *Balkan Med. J.* 2019. № 36(2). P. 88-95. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.0167.. PMID: 30322831.
63. Palchevska T. A., Saliy O. O., Baula O. P., Palchevskyi K. V., Onishchuk O. M. The role of excipients of trometamol and meglumine in the formation of biopharmaceutical properties of medicinal products of various pharmacites. *Farmatsevtichnyi Zhurnal.* 2021. № 4. P. 64-75. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.06>.
64. Gennari C. G. M., Selmin F., Minghetti P., Cilurzo F. Medicated Foams and Film Forming Dosage Forms as Tools to Improve the Thermodynamic Activity of Drugs to be Administered Through the Skin. *Curr. Drug. Deliv.* 2019. № 16(5). P. 461-471. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567201816666190118124439>. PMID: 30657040; PMCID: PMC6637090.
65. Moreno Y. S., Bournival G., Ata S. (2021). Foam stability of flotation frothers under dynamic and static conditions. *Separation and Purification Technology.* 2021. № 274, 117822.
66. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin - Theory and practice. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2018. № 256. P. 242-255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.04.002>.
67. Chang Q. Emulsion, foam, and gel. *Colloid and Interface Chemistry for Water Quality Control. Academic Press Cambridge.* 2016. Ch. 11. P.227-245.
68. Fameau A. L., Ventureira J., Novales B., Douliez J. P. Foaming and emulsifying properties of fatty acids neutralized by tetrabutylammonium hydroxide. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2012. № 403. P. 87-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.03.059>

69. Garner N., Siol A., Eilks I. (2014). Parabens as preservatives in personal care products. *Chemistry in Action*. 2014. № 103. P. 36-43.

ДОДАТОК





МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ



МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»






Сертифікат

№ 454-24

Повстига А. Р.

засвідчує, що

брав(ла) участь у роботі
Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ: РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ»
тривалістю 30 годин (1 кредит ЄКТС)
9-12 квітня 2024 р., м. Одеса, Україна



Ректор ОНМУ
імені І. І. Мечникова,
доктор юридичних наук,
професор

Віталій ТРУБА



Ректор ОНМУ
імені І. І. Мечникова,
доктор медичних наук,
професор

Валерій ЗАПОРОЖАН



Директор ФХІ
ім. О. В. Богатського НАН України,
член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор

Віктор КУЗЬМІН

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

**Сучасна фармація:
реалії сьогодення та перспективи розвитку**

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю

9–12 квітня 2024, Одеса

ОДЕСА
ОНУ
2024

**УДК 612.1(082)
С 916**

*Конференція проводилася згідно
Наказу ректора ОНУ №609-18
від 04.04.2024 р.*

С916 **Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку** [Електронний ресурс] : тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, 9–12 квітня 2024, Одеса / під ред. к. х. н., доц. Менчука В. В., к. х. н., доц. Расколи Л. А., к. фарм. н., доц. Калько К. О., к. фарм. н., доц. Ковпак А. В., к. біол. н. Цісак А. О. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. – 568 с. – 7,2 МБ.

ISBN 978-617-689-503-9

У збірнику тез доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» обговорено актуальні проблеми цілеспрямованого пошуку та фармацевтичної розробки потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів синтетичного та природного походження, їх доклінічного та клінічного вивчення і технології виробництва, в тому числі питань хіміко-токсикологічного та фармацевтичного аналізу, стандартизації та контролю якості лікарських препаратів, а також управлінсько-організаційних, маркетингових та соціально-економічних досліджень в фармацевтичній галузі та підготовці сучасних кадрів за участі науковців, фахівців-практиків, викладачів навчальних закладів та дослідників, докторантів, аспірантів, підприємців з України та зарубіжжя.

Матеріали представлено в авторській редакції.

УДК 612.1(082)

ISBN 978-617-689-503-9

© Колектив авторів, 2024
© Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова, 2024