

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

(повна назва випускової кафедри)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Фармацевтична розробка лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього
застосування на основі троксерутину

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ1-23

Петренко О. С.

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

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри ПФ

д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ 27 ” листопада 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Петренко Олександрі Сергіївні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Фармацевтична розробка лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину»

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н., затверджені

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

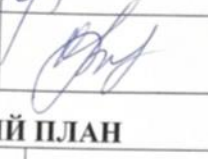
наказом вищого навчального закладу від “03_” вересня 2024 р. № 188-уч

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 гелю на основі троксерутину; обґрунтувати вибір лікарської форми; розробити стадії технологічного процесу одержання гелю; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту; розробити методику визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

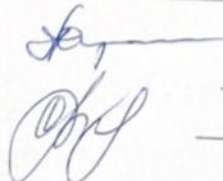
Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М. к.фарм.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		

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 інформації щодо розробки лікарських засобів з троксерутином	24.09.2024-07.10.2024	виконано
3	Розділ 2. Формацевтична розробка лікарського засобу на основі троксерутину	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3. Розробка GMP концепції виробництва лікарського засобу на основі троксерутину	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	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) для рецензування (за 12 днів дозахисту)	21.11.2024 - 22.11.2024	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 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

Науковий керівник роботи



Олександра ПЕТРЕНКО

Олена РОЇК

АНОТАЦІЯ

Петренко О. С. Фармацевтична розробка лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину. – 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 гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину. Здійснено аналіз ринку лікарських засобів групи ангіопротекторів, розглянуто шляхи використання троксерутину у фармацевтичній практиці, описано принципи організації виробництва м'яких лікарських засобів та контролю їх якості. Охарактеризовано підходи до фармацевтичної розробки, включаючи вибір відповідної лікарської форми, складу препарату, технології виробництва. Обґрунтовано склад гелю на основі троксерутину, описано промислову технологію виробництва, розроблено методику визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування.

Ключові слова: троксерутин, гель, ангіопротектори, фармацевтична розробка, хронічна венозна недостатність.

ABSTRACT

Petrenko O. S. Pharmaceutical development of a drug in the form of a gel for external use based on troxerutin – Manuscript.

Qualification work in the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of a drug in the form of a gel for external use based on troxerutin. The market of drugs of the angioprotector group is analyzed, ways of using troxerutin in pharmaceutical practice are considered, the principles of organizing the production of soft drugs and their quality control are described. Approaches to pharmaceutical development are characterized, including the choice of an appropriate dosage form, composition of the drug, production technology. The composition of the gel based on troxerutin is substantiated, the industrial production technology is described, a method for determining residual amounts of troxerutin when cleaning pharmaceutical equipment from gel for external use is developed.

Keywords: troxerutin, gel, angioprotectors, pharmaceutical development, chronic venous insufficiency.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСТ – аспартатамінотрансфераза;
АТХ – анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
АФК – активні форми кисню;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
КК – креатинінкіназа;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛП – лікарський препарат;
НД – нормативна документація;
ПАР – поверхнево-активна речовина;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ХВН – хронічна венозна недостатність;
ХХВ – хронічна хвороба вен;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
CAS – Chemical Abstracts Service;
CIP – Clean-in-place;
FDI – Food and Drug Administration;
GMP – Good manufacturing practice;
GSK – Glycogen synthase kinase;
PIC/S – Pharmaceutical inspection cooperation scheme;
SIP – Sterilize-In-Place;
STZ – стрептозотоцин;
SUPAC – Scale-Up and Post Approval Changes;
TR – троксерутин.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ТРОКСЕРУТИНОМ.....	13
1.1. Аналіз ринку лікарських засобів групи ангіопротекторів.....	13
1.2. Троксерутин у фармацевтичній практиці.....	18
1.3. Організація виробництва м'яких лікарських засобів.....	24
1.4. Контроль якості м'яких лікарських засобів.....	34
1.5. Підходи до контролю ефективності очищення технологічного обладнання.....	38
1.6. Рідина хроматографія у фармацевтичному аналізі.....	46
Висновки до розділу 1.....	50
РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ТРОКСЕРУТИНУ.....	52
2.1. Фармацевтична розробка	52
2.1.1. Діюча речовина.....	52
2.1.2. Допоміжні речовини.....	53
2.2. Розробка складу гелю.....	56
2.3. Фізико-хімічні дослідження гелю.....	65
2.4. Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю.....	66
2.5. Розробка методики контролю ефективності очищення обладнання від гелю.....	69
Висновки до розділу 2.....	75
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ТРОКСЕРУТИНУ.....	76
3.1. Огляд технологічного обладнання.....	76
3.2. Опис технології виробництва.....	86
3.3. Технологічна схема виробництва	89

3.4. Контроль виробництва.....	90
3.5. Контроль сировини і матеріалів.....	93
3.6. Контроль готового продукту та схема валідації технологічного процесу...	95
Висновки до розділу 3.....	103
ВИСНОВКИ.....	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	106
ДОДАТОК.....	115

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Надзвичайно поширеною патологією, на яку в розвинених країнах страждає 22-45% населення віком старше за 30 років, є хронічна венозна недостатність, що виникає внаслідок ускладнення відтоку крові з вен нижніх кінцівок, пов'язаного зазвичай із варикозною хворобою, або є наслідком тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок [17].

Варикозне розширення вен мають до 40% чоловіків і до 64% жінок, а хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок, виявляється в 7% чоловіків і 16% жінок. Розвиненіші стадії венозної недостатності уражають близько 5% популяції; 1-2% населення західних країн мають активну чи загострену венозну виразку [80].

В Україні це захворювання виявляють приблизно у 17% населення та постійно відзначають появу нових випадків. Крім того, що хронічна венозна недостатність є небезпечною хворобою, наявність її в людини суттєво погіршує якість життя.

Популярним консервативним лікуванням залишається компресійна терапія (еластичні панчохи, бандажі) через її доступність. У пошуках оптимальної фармакотерапії дослідники переважно зосередилися на таких терапевтичних мішенях, як тонус гладком'язового шару вен і реологічні властивості крові. Крім того, в центрі уваги є такі патогенетичні чинники, як підвищена проникність мікросудинного русла та порушений лімфатичний дренаж.

На окрему увагу заслуговують препарати групи ангіопротекторів, які безпосередньо не впливають на тонус вен, але сприяють відновленню мікроциркуляції в тканинах. В Європі зростає інтерес до використання біофлавоноїдів для лікування венозних розладів [80].

На вітчизняному фармацевтичному ринку ангіопротекторних лікарських засобів місцевої дії представлені препарати різних виробників із різною ціною

характеристикою, які мають певні біофармацевтичні відмінності та специфічні умови застосування, а також визначення доцільності їх використання за певних умов, що має забезпечити підвищення ефективності профілактики і лікування хронічної венозної недостатності.

Основоположними принципами лікування хронічної венозної недостатності вважають комбіноване застосування лікарських препаратів із різним механізмом дії, серед яких значна увага приділяється ангіопротекторам, які демонструють широкий спектр фармакологічної активності. Це зумовлено наявністю комплексу ефектів: оптимізація просвіту судин, нормалізація їхньої проникності, зменшення набряклості тканин, активація метаболічних процесів. Троксерутин діє головним чином на мікросудинний ендотелій завдяки своїм антиоксидантним і протизапальним властивостям, зменшуючи гіперпроникність, набряк і покращуючи мікросудинну перфузію та мікроциркуляцію [81]. Тому виробництва лікарського засобу на основі троксерутину вітчизняного виробництва для місцевого застосування є актуальною задачею, оскільки перевагою ангіопротекторів у формі гелів є їхня здатність проникати крізь глибокі шари шкіри у венозну стінку, де відбувається швидке й повне вивільнення діючих речовин.

Мета дослідження. Мета даної роботи — обґрунтування складу, розробка технології та методів контролю якості лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину з оптимальними характеристиками для профілактики і лікування хронічної венозної недостатності.

Завдання дослідження: здійснити аналіз ринку лікарських засобів групи ангіопротекторів; розглянути шляхи використання троксерутину у фармацевтичній практиці; описати принципи організації виробництва м'яких лікарських засобів та контролю їх якості; надати підходи до контролю ефективності очищення технологічного обладнання; охарактеризувати напрями використання рідинної хроматографії у фармацевтичному аналізі; розробити склад гелю на основі троксерутину та провести фізико-хімічні дослідження

дослідних зразків; обґрунтувати методику визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю; розробити методики контролю ефективності очищення обладнання від гелю; навести огляд основного технологічного обладнання; розробити технологічну схему виробництва та описати технологію; визначити контроль виробництва, сировини і матеріалів; навести методики контролю готового продукту та схему валідації технологічного процесу виготовлення лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину.

Об'єкти дослідження: активний фармацевтичний інгредієнт, допоміжні речовини, компоненти гелевих основ.

Предмет дослідження: обґрунтування складу лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину, 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 гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину.

Практична цінність результатів полягає в розробці технології виготовлення лікарського засобу у формі гелю на основі троксерутину для профілактики і лікування хронічної венозної недостатності та аналітичної методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування.

Елементи наукової новизни. Теоретично обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію ЛЗ у формі гелю на основі троксерутину для профілактики і лікування хронічної венозної недостатності, а також розроблено аналітичну методику визначення залишкових кількостей

троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування.

Апробація роботи. Результати кваліфікаційної роботи апробовано на Міжнародній internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 25 вересня 2024 р. м. Харків та опубліковано тези доповіді: «Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування».

Розроблено аналітичну методику визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування та подано до публікації статтю «Розробка методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування» у журналі «Health & Education» № 4, 2024.

Публікації:

- Салій О., Попова М., Петренко О. Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування. *Modern chemistry of medicines*: матер. Міжнарод. internet-конфер., Харків, 25 вересня 2024 р. С.118.

- Салій О. О., Попова М. Е., Гречана О. В., Петренко О. С. Розробка методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування. *Health & Education*. 2024. № 4.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 81 найменування та одного додатка. Робота викладена на 120 сторінках друкованого тексту, містить 15 таблиць, 22 рисунки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ТРОКСЕРУТИНОМ

1.1. Аналіз ринку лікарських засобів групи ангіопротекторів

Ангіопротектори (грец. *angeion* — судина + лат. *protector* — захисник) — це група лікарських препаратів (ЛП), що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, зменшують набряклість тканин і поліпшують метаболічні процеси в стінках судин. Поряд із вищезазначеними ефектами ангіопротектори виявляють спазмолітичну активність, зумовлюють розширення судин, нормалізують реологічні властивості крові та проникність судин, підвищують резистентність капілярів [11].

У механізмі дії ангіопротекторів певну роль відіграє інгібування гіалуронідази, гальмування біосинтезу простагландинів, антибрадикінінова активність та інші фактори [12].

Ангіопротекторну дію чинять вітаміни (рутин, рутозид, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, троксерутин), глюкокортикоїди і нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію), пірикарбат, натрію дезоксирибонуклеат, діосмін, етамзилат, нікетамід, дипіридамо́л, екстракт гінкго білоба, пентоксифілін, алпростадил, бетагістин, вазаламін, кальцію добезилат, трибенозид, препарати кінського каштана [11].

Ангіопротектори широко застосовують при ангіопатіях — діабетичних (у т.ч. ретинопатіях, нефропатіях, ураженнях церебральних і коронарних судин, судин нижніх кінцівок та ін.), ревматичних і ревматоїдних захворюваннях, атеросклеротичних ураженнях судин, захворюваннях вен, а також при трофічних виразках та інших патологічних процесах [12].

Згідно АТХ-класифікації [13], ангіопротектори відносяться до групи С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему».

Підгрупа другого рівня С05 «Ангіопротектори» складається з трьох підгруп третього рівня (табл. 1.1):

C05A «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування»;

C05B «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен»;

C05C «Капіляростабілізуючі засоби».

Таблиця 1.1 – Розподіл ЛЗ у підгрупі C05 «Ангіопротектори»

Класифікаційна категорія	
Підгрупа 3-го рівня	Підгрупа 4-го рівня
<i>C05A Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування</i>	
C05A A Кортикостероїди	C05A A01 Гідрокортизон
	C05A A08 Флуокортолон
C05A D Місцевоанестезуючі засоби	C05A D03 Бензокаїн
	C05A D05 Прокаїн
C05A X Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування	C05A X03 Інші препарати, комбінації
<i>C05B Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен</i>	
C05B A Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування	C05B A03 Гепарин
	C05B A04 Натрію пентозану полісульфат
	C05B A53 Гепарин, комбінації
C05B B Склерозуючі препарати для локального введення	C05B B02 Полідоканол
<i>C05C Капіляростабілізуючі засоби</i>	
C05C A Біофлавоноїди	C05C A01 Рутозил
	C05C A03 Діосмін
	C05C A04 Троксерутин
	C05C A05 Гідросмін
	C05C A51 Рутозид, комбінації
	C05C A53 Діосмін, комбінації
	C05C A54 Троксерутин, комбінації
C05C X Інші капіляростабілізуючі засоби	C05C X03 Насіння кінського каштану
	C05C X08** Есцин
	C05C X10** Різні препарати
	C05C X51** Есцин, комбінації

На основі даних Державного реєстру лікарських засобів [14] станом на липень 2024 року в Україні зареєстровано 102 лікарських препарати підгрупи C05 «Ангіопротектори», асортимент якої формують підгрупи: C05A «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування» у кількості 33 ЛЗ, що складає 32,4%; C05B «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен» у кількості 18 ЛЗ, що складає 17,6%; C05C «Капіляростабілізуючі засоби» у кількості 51 ЛЗ, що складає 50,0 % (рис.1.1).

- C05A «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування»
- C05B «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен»
- C05C «Капіляростабілізуючі засоби»

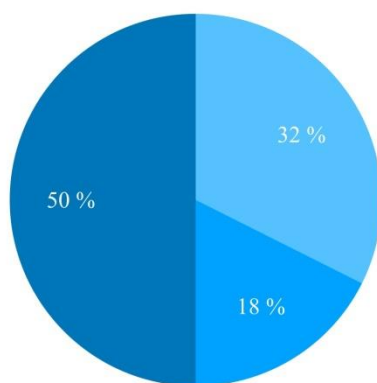


Рисунок 1.1 – Розподіл ЛЗ C05 «Ангіопротектори» за підгрупами

Підгрупа C05A «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування» представлена 17 ЛЗ виробництва України (51,5%); серед 7 іноземних виробників найбільше препаратів з Німеччини - 5 ЛЗ (15,2%) і Італії - 4 ЛЗ (12,1%); Сербія і Ірландія зареєстрували по 2 ЛЗ (6,1%); Угорщина, Канада, Польща - по 1 ЛЗ (3,0%).

Підгрупа C05B «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен» також з 4 країн-виробників найбільше представлена українськими виробниками - 9 ЛЗ (50,0%); по 4 ЛЗ на ринку з Сербії та Німеччини (12,1%) і 1 ЛЗ виробництва Італії (5,6%).

Підгрупа C05C «Капіляростабілізуючі засоби» складається з 32 ЛЗ виробництва України (62,3%); по 6 ЛЗ виробництва Франції і Болгарії (11,8%); 3

ЛЗ виробництва Німеччини (5,9%); 2 ЛЗ виробництва Словенії (3,9%); по 1 ЛЗ виробництва Іспанії й Туреччини (2%).

Таблиця 1.2 – Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі C05 «Ангіопротектори»

АТХ-код	Кількість ЛЗ	Частка у підгрупі C05, %	Частка, %
<i>C05A Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування, разом</i>	33	32,4	
C05A A Кортикостероїди	5		4,9
C05A D Місцевоанестезуючі засоби	7		6,9
C05A X Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування	21		20,6
<i>C05B Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен, разом:</i>	18	17,6	
C05B A Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування	15		14,7
C05B B Склерозуючі препарати для локального введення	3		2,9
<i>C05C Капіляростабілізуючі засоби, разом:</i>	51	50,00	
C05C A Біофлавоноїди	35		34,3
C05C X Інші капіляростабілізуючі засоби	16		15,7
Разом		100,0	100,0

Загалом ангіопротектори, які зареєстровані в Україні станом на липень 2024 року, представлені в найбільшій кількості вітчизняними виробниками (56,9), але імпортозалежність ринку залишається, оскільки інші препарати вироблені в дванадцяти країнах, серед яких найбільша частка належить препаратам з Німеччини (11,8%) (рис.1.2).

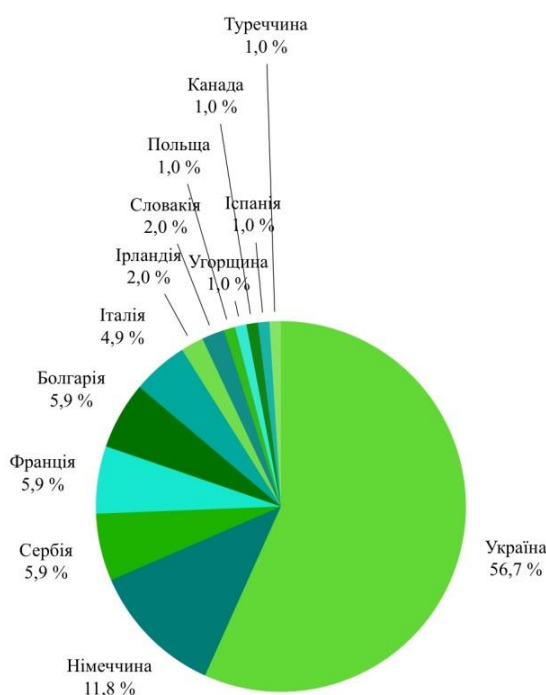


Рисунок 1.2 – Розподіл ЛЗ С05 «Ангіопротектори» за кранами-виробниками

За результатами структурного аналізу асортименту досліджуваної групи визначено, що найбільш чисельними за кількістю найменувань є ЛЗ у формі гелю — 25 найменувань (24,5%), супозиторії представлені 20 найменуваннями (19,6%), таблетки — 19 найменуваннями (18,6%), мазь — 12 найменувань (11,8%), капсули — 8 найменувань (7,8%), розчини для ін'єкцій — 7 найменувань (6,9%), крем — 5 найменувань (5,0%), краплі — 3 найменування (2,9%), гранули, настойки та ліофілізат для ін'єкцій — по 1 найменуванню (1,0%) (рис. 1.3).

Отже, на ринку ангіопротектори представлені переважно м'якими лікарськими формами – гелі, креми та мазі (42 препарати від загального асортименту), що пов'язано з широким їх застосуванням при ХВН варикозного або післятромбічного походження; суб'єктивних відчуттях хворого з варикозним розширенням вен, гемороєм; місцевому набряку різного походження (післятравматичний, лімфатичний, ускладнений флебіт або тромбоз) [15]. Використання ЛП у формі мазі є доцільним, коли шкіра при ХВН стає загрубілою. Серед переваг мазей також виділяють можливість їх застосування для покращення рубцювання після травм чи операцій, а також для лікування свіжих гіпертрофічних і колоїдних рубців [16].

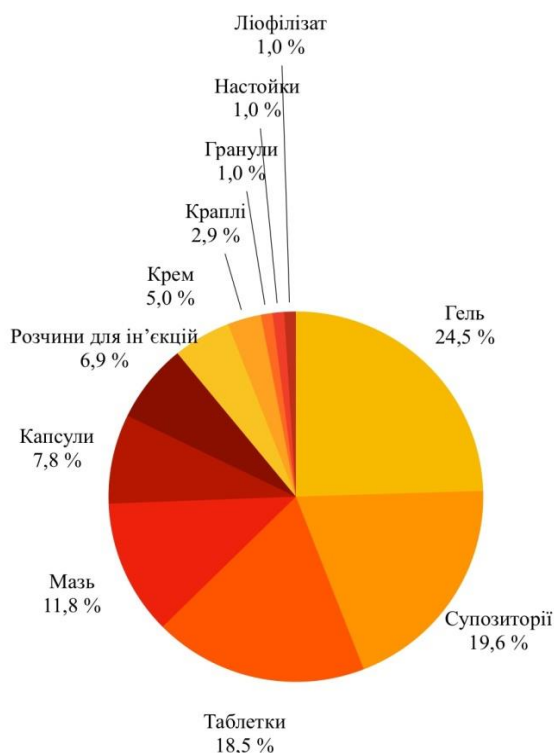


Рисунок 1.3 – Розподіл ЛЗ C05 «Ангіопротектори» за формами випуску

Визначено, що кількість засобів, що застосовуються у формі крему на вітчизняному ринку обмежена 5 найменуваннями закордонного виробництва (Італія й Сербія).

Визначено, що рідкі лікарські форми, зокрема розчини для ін'єкцій, представлені незначною часткою, що пояснюється обмеженістю застосування даної лікарської форми – використовується тільки хворими у стаціонарних умовах лікування [17].

Таким чином, ангіопротектори на українському ринку представлені в достатній кількості, домінують за кількістю найменувань засоби вітчизняного виробництва, хоча частка іноземних препаратів все ще значна. Асортимент надає можливість широкого вибору ЛЗ для ефективної терапії.

1.2. Троксерутин у фармацевтичній практиці

Троксерутин — це флавонол, отриманий з рутозиду, природного флавоноїду, гідроксильованого в 3', 4' і 7-му положеннях у структурі рутина. Троксерутин являє собою жовтий порошок, добре розчинний у воді. Він був виділений із *Styphnolobium japonicum* *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott, 1830,

а також міститься у значних кількостях у чаї, каві, деяких фруктах і рослинах. Троксерутин слід зберігати при 2-8°C і захищати від повітря та світла, щоб уникнути його розкладання. Троксерутин належить до класу органічних сполук, ідентифікованих як флавоноїди-3-о-глікозиди. Це фенольні сполуки, включаючи флавоноїдний фрагмент, який О-глікозидно пов'язаний з вуглеводним фрагментом у С3-положенні [18, 19].

Троксерутин також відомий як вітамін Р4. Він вивчався у багатьох дослідженнях через його фармакологічні властивості. Завдяки високій розчинності у воді він легко всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і має низьку тканинну токсичність [19, 20]. Після внутрішнього прийому частково включається в цикл ентерогепатичної рециркуляції, з організму виводиться з калом. Троксерутин має фармакологічні ефекти, включаючи антиоксидантну, протизапальну, антигіперліпідемічну, протипухлинну, антитромботичну, антифіброзну та нефропротекторну дії [19, 20].

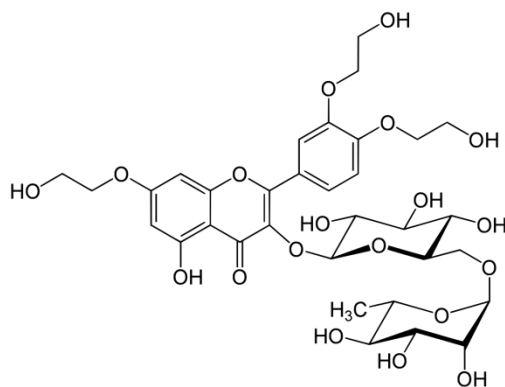


Рисунок 1.4 – Хімічна формула троксерутину

Попередні оглядові дослідження показали, що деякі поліфенольні природні продукти, такі як ресвератрол, рутин і елагова кислота, відіграють важливу роль у профілактиці та лікуванні хронічних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і рак. Ці антиоксиданти в основному проявляють свою захисну та терапевтичну дію на життєво важливі органи.

Подібним чином троксерутин відіграє захисну роль у багатьох тканинах, таких як мозок, нирки, серце, судини та печінка [21]. Троксерутин пригнічує

тестикулярну токсичність, спричинену нікелем [22]. Троксерутин також має здатність покращувати навчання та порушення пам'яті, спричинені бета-амілоїдом (A β) у моделях хвороби Альцгеймера. Крім того, троксерутин має корисну дію проти резистентності до інсуліну та діабету, а також покращує функцію яєчок і вироблення сперми у самців щурів з діабетом 1 типу в препубертатному періоді шляхом зниження окислювального стресу [19].

Визнаною є дія троксерутину у боротьбі з окислювальним стресом. Окислювальний стрес — це дисбаланс між вільними радикалами і антиоксидантними системами. Вільні радикали з нерівномірним електроном можуть призводити до великих ланцюгових хімічних реакцій з такими важливими макромолекулами, як білки, нуклеїнові кислоти та мембранні жирні кислоти. Тому окислювальний стрес може порушувати функцію цих макромолекул і індукувати процеси апоптозу [23]. Окислювальний стрес безпосередньо бере участь у багатьох патологічних станах, таких як рак, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, серцева недостатність, діабет і депресія [24]. Дослідження на щурах Wistar показало, що троксерутин надає захисну дію на нейрони гіпокампа проти окислювального стресу та апоптозу, індукованого A β , пов'язаного зі зниженням рівня малонового діальдегіду, основного продукту перекисного окислення ліпідів [18]. Подібним чином троксерутин покращує окислювальний стрес у крові діабетиків типу 1, індукованих стрептозотоцином (STZ), що підтверджується зниженням рівня малонового діальдегіду та підвищенням активності антиоксидантних ферментів SOD, GPX і CAT порівняно з групами діабетиків без істотного впливу на недіабетичних щурів [19]. Дослідження на мишах, яких годували багатою калоріями, показало, що троксерутин запобігає мітохондріальному окислювальному стресу та апоптозу міокарда, пов'язаному зі зниженням виробництва АФК, перекисним окисленням ліпідів, проапоптичними білками (APAF-1, BAX, каспазами-9 і-3 та збільшенням у антиапоптотичний білок (BCL-2) [26]. Троксерутин також запобігав індукованому BDE-47 апоптозу клітин нирок через антиоксидантну та антиапоптотичну активність [21]. антиоксидантної відповіді, знижуючи

окислювальний стрес і пригнічуючи експресію ІКК β , а також знижуючи регуляцію опосередкованого NF- κ B запалення та проліферації [28]. Подібним чином троксерутин захищає від діабетичної кардіоміопатії у щурячої моделі діабету 2 типу, знижуючи рівні ROS, Експресія білка NF- κ B та активація Akt [29].

Антиоксидатні властивості троксерутину мають терапевтичне значення для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) та обумовлюють ангіопротекторну дію троксерутину. ССЗ включають низку ситуацій, які впливають на серце та кровоносні судини, включаючи ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, гіпертонічну хворобу серця, кардіоміопатію, хворобу периферичних артерій тощо [30]. У 2008 році 30% усіх смертей у світі були пов'язані з ССЗ. За оцінками, до 2030 року від серцево-судинних захворювань щороку помирає понад 23 мільйони людей [31]. Фармакологічні втручання у людей із серцево-судинними захворюваннями можуть викликати потенційні побічні ефекти, і, отже, численні натуральні продукти були оцінені для фармакологічної терапії [32]. Інше дослідження показало, що троксерутин має інгібуючу дію на GSK-3 β через збільшення його форми фосфорилування, таким чином, послаблюючи апоптотичний індекс після ішемії/реперфузії у діабетичному міокарді щурів [33]. Троксерутин має захисну дію на викликані діабетом судинні ушкодження аорти щурів і зменшує судинні гістопатологічні пошкодження порівняно з нелікованими діабетичними щурами. Також троксерутин підвищує активність антиоксидантних ферментів і знижує рівень малонового діальдегіду [34]. Мітохондріальна дисфункція відіграє важливу роль у встановленні захворювання серця, пов'язаного з метаболічним синдромом. У мишачій моделі метаболічного синдрому, відбулося зниження активності комплексу дихального ланцюга, вмісту мтДНК і мітохондріального біогенезу, а також збільшення факторів окисного стресу та генерації АФК [35]. Введення троксерутину було здатне усунути ці ефекти та продемонструвати корисну роль у мишачій моделі метаболічного синдрому.

Відомий вплив троксерутину на пошкодження міокарда у мишей, яких годували дією, багатою жирами та фруктозою [20, 26]. Така дієта знижує рівень антиоксидантів і збільшує утворення АФК, перекисне окислення ліпідів і окислювально модифікованих аддуктів 6-OH6, 4-HNE і 3-NT. Крім того, дієта з високим вмістом жиру або фруктози підвищує рівень Ca^{2+} і знижувала транспорт кальцію та вміст кардіоліпіну. Крім того, спостерігалися зміни в мітохондріальній структурі, а вивільнення цитохрому C, збільшення проапоптотичних білків (APAF-1, Вах, каспаза-9 і -3) і зниження антиапоптотичного білка (Bcl-2) продемонстрували індукцію апоптозу. Було виявлено, що введення троксерутину полегшує серцевий апоптоз і виконує захисну роль через його антиоксидантну дію, а також сприяє злиттю мітохондрій.

Ішемічна/реперфузія (I/R) відіграє значну роль в індукції дисфункції клітин і органів, а після реперфузії окислювальний стрес і запальна відповідь призводять до погіршення стану [20]. Таким чином, пошук сполук, які запобігають травмі I/R, представляє інтерес, і троксерутин продемонстрував багатообіцяючий профіль у цій галузі. Показано, що троксерутин полегшує ішемічні/реперфузійні пошкодження міокарда шляхом інгібування miR-146a-5p, апоптотичних факторів, таких як Bcl-2, послаблював недостатність гемодинамічних факторів серця, індуковану I/R, креатинкіназою, ЛДГ і прозапальні цитокіни [36]. Троксерутин також продемонстрував корисну роль як кардіопротекторного агента при аритміях, спричинених I/R. Досліджено захисний вплив троксерутину на I/R-індуковані пошкодження при хворобі щурів [37] і продемонстровано потенційну захисну дію троксерутину на пошкодження I/R і одночасно виявляло антиапоптотичний ефект. В іншому дослідженні оцінювався вплив троксерутину на нервово-судинні одиниці, які зазнали киснево-глюкозної депривації та реоксигенації [38]. Було виявлено, що троксерутин підвищує рівень експресії GAP-43, Claudin-5 і AQP-4 і послаблює аномалії неструктурності нейронів і мікросудинних ендотеліальних клітин головного мозку щурів (rBMES). Крім того, троксерутин ефективно знижує рівні

запальних цитокінів (IL-1 β , IL-6 і TNF- α) і молекул клітинної адгезії (VCAM-1 і ICAM-1), а також проапоптичних факторів (Бах, р53 і каспаза-3), що демонструє ефективність троксерутину в лікуванні I/R травм. Досліджено вплив троксерутину на I/R пошкодження діабетичного міокарда [39] і показано, що лікування троксерутином зменшує кількість передчасних шлуночкових комплексів, тривалість і частоту фібриляції шлуночків, а також зменшує тривалість і частоту більшості аритмій. Також було виявлено, що застосування троксерутину пов'язане зі зниженням рівня запальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-1 β . Показано, що троксерутин має кардіопротекторну дію в моделях *in vivo* та *in vitro* так як введення троксерутину ефективно зменшує розмір інфаркту міокарда, сприяє роботі серця та знижує рівні креатинінкінази (КК), аспартатамінотрансферази (АСТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Крім того, троксерутин знижує рівень сироватки та мРНК TNF- α та IL-10, а також деяких маркерів апоптозу (Бах і каспаза 3). Було виявлено, що ці захисні ефекти троксерутину опосередковуються посиленням фосфорилювання Akt і інгібуванням PI3K [40]. Досліджено захисну дію троксерутину після пошкодження міокарда [41]. Попереднє лікування троксерутином було пов'язане зі зниженням рівня запальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-1 β , і зниженням активності молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). Результати після лікування троксерутином були подібними до результатів попереднього лікування, демонструючи захисну дію троксерутину проти пошкодження I/R міокарда через інгібування міжклітинної взаємодії та вивільнення медіаторів запалення.

Троксерутин проявляє виражені ангіопротекторні властивості, зокрема зменшує судинно-тканинну проникність і ламкість капілярів, сприяє нормалізації мікроциркуляції та трофіки тканин, зменшує застійні явища у венах та паравенозних тканинах, має протинабрякову та протизапальну дію. Покращує периферичний кровообіг, насамперед мікроциркуляцію та трофіку тканин. Основним місцем накопичення лікарського засобу є ендотеліальний шар венул. Троксерутин глибоко проникає у субендотеліальний шар венозної стінки, де

концентрація його вища, ніж у сусідніх тканинах. Троксерутин підвищує венозно-артеріальний рефлюкс, подовжує час венозного наповнення, знижує приплив крові до шкірних покривів (у положенні лежачи), покращує мікроциркуляцію та мікросудинну перфузію. Дія троксерутину спрямована на зменшення набряку, болю, поліпшення трофіки та усунення різних патологічних порушень, пов'язаних із венозною недостатністю.

Троксерутин випускається під різними торгівельними найменуваннями, серед яких ТРОКСЕВАЗИН, ВЕНОРУТИНОЛ, ТРОКСЕРУТИН, ФЛЕБОТОН, ТРОКСЕГЕЛЬ. Лікарські засоби із троксерутином виготовляють у формі гелів (зовнішньо) та капсул (внутрішньо). Показаннями до застосування лікарських засобів на основі троксерутину є хронічна венозна недостатність варикозного чи посттромботичного походження; суб'єктивні відчуття у хворих з варикозним розширенням вен, геморою; місцевий набряк різного походження (посттравматичний, лімфатичний, ускладнений флебіт або тромбоз); порушення резистентності капілярів, зокрема при васкулярній пурпурі та мікроангіопатії.

1.3. Організація виробництва м'яких лікарських засобів

Лікарська форма — проміжний стан лікарських і допоміжних речовин у процесі виготовлення ЛП, який забезпечує оптимальний (з погляду фармакокінетики) терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії та зручність при його застосуванні та зберіганні [46].

Класифікація лікарських форм за агрегатним станом є зручною з погляду вивчення технології ліків: тверді (таблетки, драже, гранули, порошки, збори, капсули та ін.); м'які (мазі, креми, гелі, супозиторії, пластирі та ін.); рідкі (різні розчини, суспензії, емульсії, настої, відвари, настойки, екстракти та ін.); газоподібні (аерозолі, гази, пари тощо) [46].



Рисунок 1.5 – М'які лікарські форми

Популярною м'якою лікарською формою є креми — гетерогенні дисперсні системи на основі емульсій, які мають ньютонівський тип течії та низькі значення реологічних параметрів. Їх широке використання в медичній практиці зумовлено можливістю комбінації незмішуваних рідин, регулюванням біологічної доступності субстанцій, усуненням подразливої дії на шкіру і слизову оболонку окремих речовин. Розрізняють емульсії прямі (типу о/в), зворотні (типу в/о), а також множинні, в яких краплі дисперсної фази служать одночасно дисперсним середовищем для більш дрібних крапель [47].

Залежно від типу емульсійної основи креми, в свою чергу, поділяють на гідрофобні (на основі емульсій в/о або о/в/о) та гідрофільні (на основі емульсій о/в або в/о/в), стабілізовані відповідними емульгаторами. До гідрофільних кремів також відносять колоїдні дисперсні системи, що складаються з диспергованих у воді або водно-гліколевих розчинниках вищих жирних спиртів або кислот, стабілізованих гідрофільними поверхнево-активними речовинами (ПАР).

Тип і властивості кремів залежать від складу, співвідношення рідких фаз, кількості та хімічної природи емульгатора, способу і температури виготовлення та інших чинників.

Низькоконцентровані емульсійні системи — це типові рідкі лікарські системи. При підвищенні концентрації дисперсної фази в'язкість системи різко зростає, система желатинується і набуває властивостей гелю [47].

Мазі — м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки. Мазі складаються з основи та лікарських речовин, рівномірно розподілених у ній. До мазей також можуть входити консерванти, ПАР та інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування [48].

Мазі повинні мати певні консистентні властивості, які характеризуються реологічними показниками: пластичністю, в'язкістю, періодом релаксації, від яких значною мірою залежить ступінь фармакодинаміки мазі. Мазі повинні мати оптимальну дисперсність лікарських речовин та їх рівномірний розподіл, що гарантує максимальний терапевтичний ефект і незмінність складу при зберіганні. Разом з тим вони повинні бути стабільними, без сторонніх домішок і з точною концентрацією лікарських речовин.

Згідно з медичною класифікацією мазі поділяють за дією та місцем застосування. За дією розрізняють мазі поверхневої та глибокої дії. Мазі поверхневої дії не всмоктуються шкірою, їх дія обмежується переважно шаром епідермісу або поверхнею слизової оболонки. До них належать покривні, захисні та косметичні мазі. Покривні мазі пом'якшують сухий епідерміс, перешкоджають його висиханню і забрудненню, захищають пошкоджену шкіру від мікробної інфекції. Захисні (або профілактичні) мазі за своїм призначенням близькі до покривних. Вони призначені для нанесення на шкіру рук і обличчя з метою запобігання або послаблення впливу професійних шкідливих впливів. Косметичні мазі призначені для лікування або усунення косметичних вад шкіри.

Мазі глибокої дії всмоктуються шкірою. Їх поділяють на проникні та резорбтивні. До проникних відносять мазі, які проникають до більш-менш глибоких шарів шкіри головним чином по протоках сальних залоз. Ступінь і глибина їх проникнення у шкіру залежать від виду маzewої основи, властивостей лікарських речовин, які входять до складу мазі, способу її нанесення та інших умов. Мазі резорбтивної дії відрізняються тим, що лікарські речовини, які містяться в них, проникають із місця нанесення у кров'яне русло. Застосовують їх переважно в тих випадках, коли необхідно посилити або доповнити дію ЛП, прийнятого всередину, або коли інший спосіб введення незручний чи

неможливий. Проникнення крізь шкіру або слизові оболонки діючих речовин покращують пенетратори, що вводяться до складу резорбтивних мазей (димексид, поліетиленгліколь 400 тощо) [48].

За місцем застосування розрізняють мазі: дерматологічні (власне мазі), які наносяться на шкіру; очні, які наносяться на кон'юнктиву ока; мазі для носа, які наносяться на слизову оболонку нижньої носової порожнини; вагінальні, уретральні та ректальні. Останні три види мазей вводять за допомогою спеціальних шприців.

За фізико-хімічною класифікацією мазі — це вільні, всебічно дисперсні, безформні (безструктурні) або структуровані системи з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. Згідно з цією класифікацією мазі розподіляють за консистенцією, типом дисперсних систем і використовуваних мазевих основ.

За консистенцією розрізняють рідкі мазі (або лініменти), креми, гелі, власне мазі, щільні (пасти, сухі мазі-напівфабрикати, призначені для розведення водою чи жирами) [48].

За типом дисперсних систем (залежно від ступеня дисперсності лікарської речовини й характеру її розподілу в основі) розрізняють гомогенні та гетерогенні мазі. Гомогенні (або однофазні) — це системи, які характеризуються відсутністю міжфазової поверхні розподілу між лікарською речовиною і мазевою основою. У цьому разі лікарська речовина розподілена в основі за типом розчину, тобто доведена до молекулярного або міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенних відносять: мазі-розчини (які виготовляються розчиненням лікарських речовин у мазевій основі), мазі-сплави (які виготовляються сплавленням декількох плавких взаєморозчинних речовин) та екстракційні мазі (які виготовляються шляхом екстракції лікарських речовин з рослинної або тваринної сировини розплавленою мазевою основою або рослинною олією) [48].

Гетерогенні мазі (двофазні та змішаного типу) — системи, що мають розподіл фаз із різними граничними шарами. До них належать суспензійні, або тритураційні (до мазевої основи якої введено нерозчинну в ній лікарську

речовину у вигляді найдрібнішого порошку), емульсійні (до маzewої основи якої введено рідини (розчини), що не змішуються з маzewою основою) та комбіновані (містить одночасно як розчинні у маzewій основі субстанції, так і нерозчинні в ній порошки або розчини).

За типом маzewої основи мазі поділяють на гідрофільні, гідрофобні та дифільні. Медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т.п.), а фізико-хімічна — про технологію мазей і критерії їх якості [48].

Гелі — зв'язнодисперсні ультра- та мікрогетерогенні дисперсні системи з газовим та рідким дисперсійним середовищем, які мають деякі властивості твердих тіл, зокрема здатність зберігати форму, деяку міцність, пластичність, частіше еластичність [49].

Гелі утворюються із високодисперсних систем при їх коагуляції, коли частинки дисперсної фази внаслідок молекулярного зчеплення (за рахунок молекулярних сил різної природи) утворюють просторову сітку, при цьому система не розшаровується, а затвердіває (рис. 1.6).

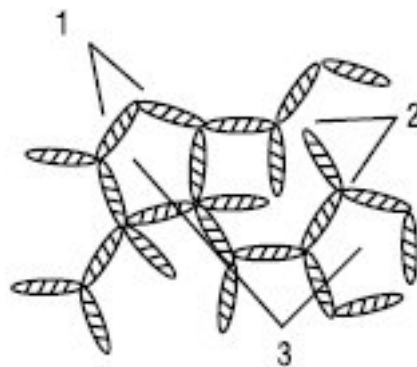


Рисунок 1.6 – Будова коагуляційної структури:

1 — частинки дисперсної фази; 2 — астабілізовані ділянки поверхні; 3 — петлі структури, заповнені дисперсійним середовищем

Гелі утворюються внаслідок пухкої коагуляції за відносно малим числом коагуляційних центрів на поверхні частинок дисперсної фази, наприклад, на кінцях, ребрах, кутах частинок витягнутої форми (анізотричних), особливо схильних до гелеутворення. При цьому поверхня частинок стабілізована сольватними оболонками середовища. Саме тому типові гелі утворюються при

дуже малому вмісті дисперсної фази, наприклад, при 0,01% у гідрозолі V_2O_5 внаслідок додавання гелетвірних (коагулюючих) електролітів настає повне затвердіння [49].

Якщо високодисперсна система є достатньо ліофільною, то утворюється типовий гель (коагуляційно-тиксотропна структура), який називається ліогелем. При цьому не відбувається розподілу фаз із появою осаду, а все дисперсійне середовище утримується механічно в комірках структури.

Залежно від природи дисперсійного середовища (води, спирту тощо) розрізняють гідрогелі, алкогелі тощо. При переході системи із вільнодисперсного стану (золю) у зв'язнодисперсний (гель) кількість дисперсійного середовища практично не змінюється, уся рідина іммобілізована, тобто затверділа у структурі гелю. Перехід не супроводжується також і помітним тепловим ефектом, оскільки зчеплення частинок дисперсної фази відбувається на дуже малих стабілізованих ділянках поверхні, де зменшення поверхневої енергії Гіббса незначне.

Групу типових гелів утворюють ліофільні (оборотні) високодисперсні системи колоїдних ПАР. Гелі утворюються із відповідних золів при підвищенні концентрації колоїдних ПАР або при зниженні температури.

Специфічною властивістю типових коагуляційних структур є тиксотропія — здатність гелів мимовільно відновлюватися у часі після руйнування внаслідок механічної дії, а також переходити в золь під дією фізико-хімічних факторів.

Гелі можуть бути не тільки коагуляційно-тиксотропними, а й конденсаційно-кристалізаційними структурами. Останні утворюються з типових ліофобних золів, між частинками котрих існує хімічний зв'язок. Вони мають високу міцність і руйнуються без зворотного відновлення. При висушуванні гелі перетворюються на тверду мікропористу систему, яка має крихку структуру без зворотного відновлення. Ці системи називають аерогелями (ксерогелями). Так отримують різноманітні сорбенти, каталізатори та їх носії.

Фармацевтичні гелі як ЛП широко застосовують у медичній та косметичній практиці при ушкодженні слизової оболонки, опіках тощо [49].

Паста — це, в основному, мазь із додаванням високого відсотка нерозчинних твердих речовин. Велика кількість твердих частинок робить систему жорсткішою. У порівнянні з маззю паста має меншу проникність, нижчу мацерацію та нижчу теплоту. При нанесенні на шкіру вони утворюють хороший захисний бар'єр. Тверді речовини, які містять пасту, можуть поглинати й нейтралізувати певні шкідливі хімічні речовини до того, як вони потраплять на шкіру. Як і мазь, паста утворює цілісну плівку, відносно непроникну для води. На відміну від мазі, плівка непрозора, тому її можна використовувати як ефективний сонцезахисний засіб. Оскільки рідка вуглеводнева фракція поглинається частинками, паста є менш жирною [50].

Хоча лікарські засоби для місцевого застосування не потребують суворого контролю процесу виробництва, як у випадку стерильних ліків, але організація контролю має вирішальне значення для якості препаратів. Емульсії, наприклад, можуть бути складними для виробництва, оскільки вони за своєю природою термодинамічно нестабільні. Використання виробничого обладнання із програмованими логічними контролерами (PLC) є одним із засобів, який може забезпечити більш надійний і точний контроль тиску/температури, швидкості та часу змішування [53].

Зазвичай композиції для місцевого застосування містять одну або декілька фаз. Емульсії, наприклад, передусім включають водну фазу та гідрофобну фазу. Додавання інгредієнтів у правильній фазі сприяє загальній стабільності препарату. Наприклад, деякі полімери, такі як мікрокристалічна целюлоза/натрійкарбоксиметилцелюлоза, повинні бути дисперговані та гідратовані перед додаванням інших інгредієнтів.

Більшість інгредієнтів мають оптимальний спосіб введення в рецептуру. Консерванти, такі як парабени, слід додавати безпосередньо перед емульгуванням, щоб скоротити час контакту з водорозчинними поверхнево-активними речовинами при підвищених температурах.

Полімери (наприклад, карбомери) і камеді (наприклад, ксантанова камедь) слід додавати повільно, щоб уникнути утворення пухирців та іншого частково

гідратованого, недиспергованого матеріалу. Цих проблем можна уникнути, використовуючи едуктори (наприклад, диспергатори Tri-Blender і Quadro Ytron) або готуючи суспензію полімеру або камеді в середовищі з низькою розчинністю або без неї (наприклад, гліцерин або гліколі для певних камедей або масла для карбомерів). Ці загусники діють як стабілізатори емульсії, утримуючи олії або креми у воді та запобігаючи розшарування. Однак такі загусники можуть бути чутливими до зсуву, тому їх потрібно використовувати з обережністю.

Захист АФІ від деградації. Виробничий процес має бути розроблений для захисту АФІ від фізичної деградації. Деякі АФІ, такі як сполуки ретиноєвої кислоти, чутливі як до ультрафіолетового світла, так і до кисню. Ці АФІ можна захистити за допомогою жовтого або бурштинового світла, яке не містить шкідливих ультрафіолетових променів із низькою довжиною хвилі, а також за допомогою азоту, аргону чи іншого інертного газу для очищення продукту від кисню.

Виробник повинен мати можливість виконувати всі процеси, використовуючи наявні можливості обладнання. Шлях збільшення розміру партії 1:10 від пілотного або клінічного розміру до комерційного рівня повинен відбуватися з аналогічним обладнанням. Керівництво Робочої групи FDA щодо масштабування та змін у напівтвердих речовинах після схвалення (SUPAC-SS) є базою для порівняння конструкції та принципів роботи обладнання. Для масштабування виробництва клінічних серій, або перенесення комерційного процесу на новий виробничий майданчик, обладнання має бути принаймні з тих самих матеріалів конструкції та застосовувати той самий тип змішування, як визначено в керівництві SUPAC-SS.

Вибір правильної температури має вирішальне значення для успішного виробництва м'яких лікарських форм. Надмірне нагрівання під час процесу може призвести до хімічного розкладання. Недостатнє нагрівання може призвести до збою партії, а надмірне охолодження може призвести до випадання в осад розчинених інгредієнтів. Прикладом необхідності контролю температури є стадія емульгування традиційної емульсії «олія у воді». Якщо температура

водної фази набагато нижча, ніж температура масляної фази, розплавлені складові масляної фази можуть затвердіти при введенні у водну фазу та ніколи не сформувати належним чином емульсію, можливо навіть призводячи до твердої речовини в партії.

Занадто повільне нагрівання може призвести до низького виходу через випаровування. Занадто швидке нагрівання може призвести до спалювання ділянок партії, що контактують з поверхнею нагріву, що підвищує ймовірність згоряння матеріалу в партії. Швидке охолодження може призвести до випадання осаду/кристалізації або підвищення в'язкості. Необхідна консистенція мазей, наприклад, залежить від належної швидкості нагрівання та охолодження.

Способи та швидкості змішування. Важливо визначити необхідну величину зсуву та оптимальні методи та швидкості змішування. Емульгування зазвичай потребує високого зсуву або гомогенізації для отримання оптимального розміру краплі та дисперсії, тоді як змішування гелю може потребувати низького зсуву для збереження певних фізичних характеристик, таких як в'язкість.

Належні швидкості змішування повинні бути досягнуті для кожної фази в кожному масштабі партії. Оптимальна гідратація залежить від величини зсуву, який надається для початкового диспергування полімеру в середовищі. Якщо процес передбачає змішування лише з дуже низьким зсувом, полімер може ніколи не бути повністю диспергованим і гідратованим, що може призвести до в'язкості, що не відповідає специфікації. Таке обладнання, як рециркуляційний контур, також можна використовувати для корекції однорідності без зміни швидкості або часу змішування. Змішування гелів потребує низького зсуву.

Час змішування. Оптимізація часу змішування вимагає визначення мінімального часу, необхідного для розчинення інгредієнтів, і максимального часу змішування до псування продукту (наприклад, коли в'язкість починає падати). Для полімерних гелів, особливо на основі акрилової кислоти, надмірне змішування, особливо високий зсув, може порушити структуру полімеру. У емульсії надмірне змішування може спричинити передчасне відділення продукту, що призведе до різкого зниження в'язкості.

Швидкості потоку. Оптимізація швидкості потоку передбачає визначення величини зсуву або необхідної пропускної здатності. Наприклад, емульсія «вода-в-маслі» може вимагати меншої швидкості додавання, ніж традиційна емульсія «масло-у-воді», і швидкість потоку має бути відповідним чином змінена. Необхідно бути обережним з будь-яким продуктом, який перекачується насосом. Якщо перекачування відбувається надто повільно, напівпродукт потребуватиме додаткового часу в поточному гомогенізаторі, таким чином піддаючи засіб додатковому зсуву.

Два процеси, які вимагають експериментів для оптимізації швидкості потоку, це використання диспергатора та вбудованого гомогенізатора. Теоретичні розрахунки можуть визначити, скільки разів зразок проходитиме через те чи інше обладнання, але фактичне проведення експериментів необхідно для досягнення оптимальних результатів. Диспергатори сировини та поточні гомогенізатори вимагають належної швидкості потоку для оптимального використання. Якщо продукт не протікає через диспергатор з належною швидкістю, не буде достатнього всмоктування для належного введення порошків. Всмоктування можна перевірити, вимірявши вакуум, що створюється на вході диспергатора, за допомогою вакуумметра/тиску. Контроль швидкості потоку при використанні поточного гомогенізатора необхідний для розрахунку теоретичної кількості разів, коли продукт проходить через нього.

Захист від деградації. Активні фармацевтичні інгредієнти мають шляхи фізичної деградації. Це важливо для правильно розробленого виробництва для захисту від деградації. Тому застосовують: жовте світло; використання аргону, азоту або іншого інертного газу для очищення продукту від кисню та захисту.

1.4. Контроль якості м'яких лікарських засобів

На будь-який лікарський препарат, запропонований в Україні, розробляються методики контролю якості, де вказано список детальних вимог, яким повинні відповідати продукти або матеріали, використовувані або отримані (згідно з вимогами GMP), тобто це документ, який детально описує методики

повного хімічного, біологічного та фармако-технологічного контролю якості ЛЗ [55].

Показники якості для м'яких ЛФ узагальнено та представлено в табл. 1.3.

Таблиця 1.3 – Показники якості для м'яких лікарських форм згідно з ДФУ

Показники якості	Мазі	Креми	Гелі	Пасти	Лініменти
Опис	+	+	+	+	+
Ідентифікація	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	+	+	+	+
Однорідність дозованих одиниць*	+	+	+	+	+
Маса вмісту контейнера	+	+	+	+	+
Мікробіологічна чистота/стерильність**	+	+	+	+	+
Кількісне визначення	+	+	+	+	+
Розмір часток***	+	+	+	+	+

Продовження таблиці 1.3

Супровідні домішки	+	+	+	+	+
pH	+	+	+	+	+
Кислотне число	+	+	+	+	+
Перекисне число	+	+	+	+	+
Герметичність контейнера	+	+	+	+	+
Металеві частки	+****	-	-	-	-
Перекисне число*****	+	+	+	+	+
Кислотне число***	+	+	+	+	+

Примітки:

* – не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину, і лікарські рослинні засоби;

** – якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність;

*** – для м'яких ЛФ, які містять дисперговані частки;

**** – для очних мазей;

***** – для м'яких лікарських засобів, до складу яких входять речовини, здатні до гідролізу і окиснення.

У ДФУ 2.0 наведено загальну статтю на ЛФ «М'які лікарські засоби для на шкірного застосування», відповідно до якої м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі на шкірні. Мазі поділяються на водно-емульсійні, гідрофобні та гідрофільні. Креми та гелі також поділяються на ліпофільні креми, гелі (олеогелі) та гідрофільні креми, гелі (гідрогелі). Пасти характеризуються як МЛФ, що містить значну кількість твердих речовин, які рівномірно розподілені по основі. Відсотковий вміст твердих компонентів не зазначається, натомість в інших зарубіжних фармакопеях, наприклад, в USA, їх вміст чітко нормується (20–50 %) [56].

Припарки складаються з гідрофільної основи, що втримує тепло, в якій дисперговані АФІ. Такі припарки наносять на відповідну пов'язку та підігрівають перед аплікацією. Пластирі лікувальні та нашкірні містять одну або більше АФІ та призначені для утримання їх у тісному контакті зі шкірою з метою повільної адсорбції лікарських речовин, здійснення захисної чи кератолітичної дії у випадку пластирів лікувальних або ж для пластирів нашкірних – місцевої дії АФІ.

Також необхідно звернути увагу на те, що різні ЛЗ залежно від способу застосування також можуть бути у вигляді м'яких форм. У відповідних загальних статтях на ЛЗ, що наведені в ДФУ, («Очні ЛЗ», «Назальні ЛЗ», «Вушні ЛЗ», «ЛЗ для вагінального застосування», «ЛЗ для ректального застосування, «Оромукозні ЛЗ») зазначено, що ЛЗ для ректального та вагінального застосування також бувають у формі мазей, кремів та гелів; назальні, вушні та очні засоби можуть бути у вигляді МЛФ (в основному мазі, креми та гелі); м'які оромукозні засоби представлені гідрофільними гелями та пастами. Необхідно зауважити, що дані ЛЗ повинні відповідати вимогам власної статті, а також вимогам статті щодо м'яких форм [56].

Основними показниками якості, які визначаються для різних форм МЛЗ, є **опис, ідентифікація як АФІ, так і антимікробних консервантів** (при потребі – також інших діючих речовин), **однорідність дозованих одиниць** (окрім ЛЗ рослинного походження), **pH або кислотне та перекисне число, консистенція** (вимірювання методом пенетрометрії), **в'язкість, герметичність контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення**. Необхідно зазначити, що для очних МЛФ необхідним показником якості є **розмір частинок**, відповідна методика визначення наведена у статті на очні ЛЗ. МЛФ, які призначені для нанесення на ушкоджену поверхню, очні МЛЗ мають витримувати випробування на **стерильність** [4]. Окрім визначення в'язкості, для вивчення реологічних властивостей МЛФ визначають також **швидкість зсуву, напругу зсуву, механічну стабільність, коефіцієнт динамічної течії**. На етапі розробки МЛЗ обов'язковим є доведення необхідності застосування

антимікробних консервантів у складі МЛФ та підтвердження ефективності їх дії, від якої залежить захист препарату від мікробного забруднення при його виробництві, зберіганні та використанні. **Ефективність антимікробних консервантів** визначається відповідно до наведеної у фармакопеї методики [4].

Для дослідження стабільності і гарантії якості на протязі терміну зберігання на етапі розробки досліджують наступні показники:

Однорідність мазей (ДФУ 2.0, Т1, С. 1098.) Зразок вважають однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявляли видимих частинок, сторонніх включень та ознак фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення здійснювали додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мають витримувати тест.

Колоїдна стабільність (ГОСТ 29188.3-9). Виконується за допомогою лабораторної центрифуги. Досліджуваний зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування спостерігали виділення не більше однієї краплі водної фази або шару масляної фази не більше 0,5 см.

Термостабільність (ГОСТ 29188.3-91). Препарат вважали стабільним, якщо не спостерігали розшарування системи в жодній скляній трубці [27].

Також важливим для МЛЗ є визначення повноти вивільнення АФІ з ЛФ у модельну рідину шляхом визначення фармакокінетичних параметрів досліджуваних АФІ методом *in vitro*. Визначення вивільнення лікарських речовин із ЛФ проводять методом діалізу через напівпроникну мембрану, використовуючи діалізаційний блок із двома робочими камерами, з наступним кількісним визначенням АФІ в отриманому діалізаті за відповідною методикою. Визначивши концентрацію та розрахувавши кінетичні параметри (швидкість вивільнення, константу швидкості, період напіввивільнення), можна охарактеризувати кінетичні процеси вивільнення АФІ з МЛФ [57]. Дане випробування є надзвичайно актуальним для МЛФ на етапі розробки її складу та технології.

Враховуючи те, що відповідно до вимог декількох фармакопей, пластирі лікувальні та шкірні належать до МЛЗ для нашкірного застосування, необхідно

зазначити, що важливим випробуванням для них є дослідження вивільнення АФІ із форми, яке проводиться за методикою тесту «Розчинення» для трансдермальних пластирів [4].

Відповідно до вимог ДФУ, МЛЗ, що виготовлені в умовах аптек, зазвичай контролюють за такими показниками: опис (забарвлення, запах, консистенція та однорідність, загальна маса або об'єм МЛФ, кількісний вміст визначуваних речовин ($\pm 10\%$ від номінального вмісту) [58].

Таким чином, перелік показників якості, за якими контролюються м'які лікарські форми залежить від виду ЛФ, складу АФІ та допоміжних речовин, призначення засобу.

1.5. Підходи до контролю ефективності очищення технологічного обладнання

У фармацевтичній промисловості існує певна ймовірність зараження та перехресного зараження через неправильне очищення обладнання, апаратури, зони обробки або вихідного матеріалу, що може призвести до серйозних небезпек.

Валідація очищення – це методологія, яка використовується для забезпечення того, що процес очищення видаляє залишки активних фармацевтичних інгредієнтів продукту, виготовленого з використанням певного обладнання. Усі залишки видаляються до заданих рівнів, щоб забезпечити якість наступного продукту.

Метою валідації очищення є перевірка ефективності методів очищення для видалення залишків попереднього продукту, консервантів або засобів для миття та мікробних забруднень.

При промисловому виготовленні активних фармацевтичних інгредієнтів та готових лікарських засобів на їх основі для запобігання контамінації одного засобу попередньо виготовленим важливим етапом підготовки виробництва є очистка обладнання, яка включає низку процедур, серед яких і відбір зразків

(метод мазків або змивів), і валідовані випробування на залишкові кількості активних фармацевтичних інгредієнтів на поверхнях обладнання [59].

Зазвичай допустимі межі залишкових кількостей АФІ на поверхнях обладнання розраховують, з огляду на критерії ризику, пов'язаного з залишками даних інгредієнтів [60]. Згідно з рекомендаціями PIC/S (система співробітництва всіх фармацевтичних інспекцій – Pharmaceutical inspection cooperation scheme) допустима кількість залишків препарату має відповідати таким критеріям:

- після очистки обладнання не повинно бути видимих слідів;
- у максимальній добовій дозі препарату допускається не більше 0,1% середньої терапевтичної дози будь-якого попередньо виготовленого препарату;
- препарат не повинен містити більше 10 частин на мільйон (10 ppm) будь-якого іншого препарату.

Для визначення залишкових кількостей АФІ використовують методи, які мають високу селективність стосовно аналіта і домішок – продуктів деградації, які виникають у процесі відмивання, а також високу чутливість. До таких методів, як правило, відносять високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), флуориметрію і УФ-спектроскопію.

Відповідно до настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика 2015. 42-4.0:2020» [61] процес очищення технологічного обладнання повинен забезпечувати таку чистоту, яка необхідна для виробництва лікарських засобів. Для виконання цих умов необхідно мати чутливі, специфічні, валідовані методи контролю залишкових кількостей АФІ на технологічному обладнанні.

Процес валідації очищення складається з кількох послідовних кроків, які гарантують, що обладнання та процеси ретельно очищені та вільні від будь-яких залишкових забруднень. Ці кроки наступні.

- Визначення обсягу та цілей програми перевірки очищення. Початковий крок у розробці програми валідації очищення передбачає визначення її обсягу

та цілей. Цей базовий етап визначає напрямок для всього процесу валідації, гарантуючи, що він є комплексним і зосередженим на критичних стадіях.

- Вибір найгіршого сценарію під час перевірки очищення. У валідації очищення для фармацевтичної промисловості концепція «найгіршого випадку» відіграє вирішальну роль. Вибір і тестування в найгірших умовах гарантують ефективність процесу очищення за будь-яких можливих обставин. Цей підхід є ключовим для гарантування безпеки і якості продукції.

- Оцінка ризиків. Перед початком процесу перевірки очищення виробники повинні провести оцінку ризику, щоб визначити потенційні джерела забруднення та визначити рівень ризику, пов'язаний з кожним джерелом. Ця оцінка допомагає визначити пріоритети очищення та зосередитися на критичних областях, які становлять найбільший ризик для якості та безпеки продукції.

- Розробка процедури очищення. Після виявлення ризиків виробникам необхідно розробити процедури очищення, які є специфічними для кожної частини обладнання чи процесу. У цих процедурах повинні бути описані відповідні засоби для очищення, методи очищення та частота очищення. Вони також повинні враховувати такі фактори, як сумісність матеріалів, ліміти перевірки очищення та нормативні вимоги.

- План відбору проб і методи аналізу. Виробники повинні розробити план відбору проб, щоб визначити місця та частоту відбору проб під час процесу очищення. План повинен передбачати як візуальний огляд, так і аналітичне тестування, щоб гарантувати ефективне видалення всіх залишків і забруднень. Аналітичні методи, такі як хроматографія або спектроскопія, зазвичай використовуються для виявлення та кількісного визначення залишків.

- Розробка протоколу перевірки. Виробники повинні розробити протокол валідації, який визначає конкретні випробування та критерії прийнятності для кожної процедури очищення. Протокол має включати такі деталі, як розмір вибірки, місця відбору проб, аналітичні методи та межі прийнятності. Він

також має вказати кількість перевірок, необхідних для визначення ефективності процесу очищення. Регулярне навчання операторів щодо протоколу має вирішальне значення для забезпечення послідовного та точного виконання процедур підтвердження очищення.

- Виконання перевірки очищення. Після встановлення процедур очищення, плану відбору проб і протоколу перевірки виробники можуть виконувати процес перевірки очищення. Це передбачає виконання процедури очищення згідно з розробленим протоколом, відбір проб у визначених місцях та аналіз проб на залишкові забруднення. Процес очищення повторюється протягом необхідної кількості перевірок, щоб забезпечити послідовність і відтворюваність.

- Аналіз даних і звітність. Після завершення перевірки очищення виробники повинні проаналізувати дані, отримані в результаті аналітичного тестування. Цей аналіз передбачає порівняння результатів із критеріями прийнятності, зазначеними в протоколі перевірки. Якщо результати відповідають критеріям прийнятності, процес очищення вважається перевіреном. Повний звіт, що документує процес валідації очищення, включаючи всі процедури, результати та висновки, повинен бути підготовлений і зберігатися для нормативних цілей.

Процес валідації очищення є ітеративним, і будь-які відхилення або збої, виявлені під час валідації, повинні бути досліджені та усунені до того, як процес очищення вважатиметься валідованим. Це гарантує, що процедури очищення є надійними, ефективними та здатними послідовно видаляти залишки та забруднення.

Методи відбору проб відіграють важливу роль у валідації очищення, оскільки вони визначають, як виявляти та вимірювати залишки. Загальні методи відбору проб включають відбір проб промивної води, відбір проб тампоном або серветкою, відбір зразків із купонів, відбір проб плацебо та прямий аналіз.

Відбір проб — це простий метод взяття проб, коли стерильний тампон використовується для протирання певної ділянки поверхні обладнання. Потім

тампон піддається екстракції та аналізу для виявлення будь-яких залишкових речовин.

Промивний відбір проб – це метод відбору проб, який виконується опосередковано. Це передбачає збір і подальший аналіз промивної води або розчинника, які використовуються під час миття обладнання після очищення.

Відбір зразків за зразком — це комбінований метод відбору зразків, у якому використовується невеликий шматочок матеріалу (купон), який повторює поверхню обладнання. Цей купон поширюється як на продукт, так і на засіб для чищення. Після експонування купон виймають і перевіряють на наявність залишкових речовин.

Для відбору зразків плацебо використовуються продукти плацебо для аналізу залишків із попередніх серій, а прямий аналіз включає зняття залишкових показань безпосередньо з поверхні обладнання за допомогою спеціальних інструментів.

У фармацевтичній промисловості під час валідації очищення використовуються різні методи очищення. Ці методи призначені для ефективного видалення залишків і забруднень з поверхонь обладнання. Деякі з найбільш часто використовуваних методів очищення включають:

- Метод очищення на місці (CIP): цей метод передбачає використання фіксованих або обертових розпилювачів із промивним резервуаром, рециркуляційним насосом і відповідними трубопроводами для очищення обладнання на місці.
- Метод очищення поза місцем (COP): часто використовується для автоматизованого миття деталей через камерні або тунельні мийні машини з циклами очищення, промивання та сушіння.
- SIP (Sterilize-In-Place): включає стерилізаційні агенти. Це важливо для обладнання, яке використовується в стерильній обробці.

- Метод занурення: занурення або перемішування, коли очисний засіб у технологічній ємності стимулюється механічно, або статично, коли технологічна ємність просочується очисним засобом.

- Ультразвукова мийка: особливо ефективна для складних деталей, наприклад голок для наповнення, передбачає використання резервуару, оснащеного ультразвуковими перетворювачами для індукування кавітації, яка допомагає видалити залишки.

- Розпилення під високим тиском: використовується для видалення залишків на поверхнях за допомогою високого тиску, безперервної та направленої води або миючого розчину.

- Ручне очищення: вважається найскладнішим методом, включає такі методи, як витирання, чищення раковини та чищення обладнання.

Ці методи очищення відіграють значну роль у забезпеченні того, щоб поверхні обладнання були ретельно очищені та вільні від забруднень, таким чином мінімізуючи ризик забруднення продукту.

Вибір методу очищення у фармацевтичній промисловості є критичним рішенням. Це залежить від різних факторів:

- Тип залишку: природа залишку (наприклад, масляна, водяна, тверда) визначає очисний засіб і метод.

- Сумісність обладнання: обраний метод не повинен пошкоджувати обладнання. Враховуються такі фактори, як матеріал конструкції та конструктивні обмеження.

- Ефективність: метод повинен ефективно видаляти залишки до необхідних рівнів, не залишаючи власних залишків.

- Ефективність використання часу та ресурсів має вирішальне значення для підтримки продуктивності.

- Безпека: методи не повинні становити ризиків для операторів або навколишнього середовища.

- Відповідність нормативним вимогам: метод має відповідати вимогам, встановленим регуляторними органами.

Критерії прийнятності для валідації очищення. Встановлення точних критеріїв прийнятності є критичним аспектом валідації очищення. Критерії прийнятності визначають, чи ефективний процес очищення та чи відповідає необхідним стандартам. Критерії прийнятності під час валідації очищення можна розділити на: фізичні, хімічні та мікробні.

Фізичний критерій: візуальний огляд поверхонь — обладнання не повинен виявити видимих частинок або залишків.

Хімічний критерій: присутність одного продукту в іншому продукті не повинна перевищувати 10 часток на мільйон (ppm), а максимальна добова доза одного продукту не повинна містити більше 0,1% від нормальної терапевтичної дози іншого продукту.

Мікробний критерій: кількість бактерій не повинна перевищувати 20 колонієутворюючих одиниць (КУО), цвіль не повинна перевищувати 2 КУО, а забруднювачі не повинні перевищувати 25 КУО/25 см² у зразку.

Встановлюючи ці критерії прийнятності, фармацевтичні компанії можуть гарантувати, що процеси очищення ефективно видаляють залишки та забруднення, відповідаючи необхідним стандартам щодо безпеки та якості продукції.

Найкращі методи перевірки очищення. Щоб забезпечити ефективність валідації очищення, важливо дотримуватися найкращих практик.

Дотримання нормативних настанов. Необхідно дотримуватись останніх нормативних вимог і настанов, щоб забезпечити відповідність.

Створення надійної програми очищення. Основою успішної валідації є надійна програма очищення, яка включає добре задокументовані процедури очищення, відповідні засоби для чищення та перевірені методи очищення. Виробники повинні вкладати час і ресурси в розробку комплексних процедур очищення, які стосуються всіх критичних зон і потенційних джерел забруднення.

Використання підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, допомагає визначити пріоритетність зусиль і ресурсів прибирання. Виробники повинні провести ретельну оцінку ризиків, щоб визначити критичні зони та зосередитися на них під час процесу валідації очищення. Такий підхід гарантує, що зусилля з очищення спрямовані там, де вони найбільше потрібні, мінімізуючи ризик забруднення.

Розробка генерального плану валідації, який окреслює загальну стратегію валідації, включаючи валідацію очищення, має вирішальне значення для підтримки послідовності та відповідності. План має визначати обсяг, цілі та обов'язки для кожної діяльності з валідації та надавати дорожню карту для всього процесу валідації.

Регулярний моніторинг ефективності очищення: слід регулярно контролювати процеси очищення, щоб забезпечити їх постійну ефективність. Цього можна досягти за допомогою регулярних візуальних оглядів, а також періодичного тестування за допомогою мазків і аналітичного аналізу. Моніторинг надає цінні дані про продуктивність процедур очищення та допомагає виявити будь-які відхилення або збої, які необхідно усунути.

Ефективне навчання та документація: належне навчання персоналу, який бере участь у валідації очищення, має важливе значення для забезпечення послідовного виконання процедур очищення. Навчання має охоплювати важливість валідації очищення, належні методи очищення та використання відповідних засобів для чищення. Крім того, для демонстрації відповідності нормативним вимогам необхідна вичерпна документація всіх дій з перевірки очищення, включаючи протоколи, результати та висновки.

Співпраця з постачальниками засобів для чищення: необхідна для отримання експертних рекомендацій і перевірених засобів для чищення.

Таким чином, валідація очищення є критично важливим процесом у фармацевтичній промисловості для забезпечення якості, безпеки та відповідності продукції нормативним вимогам. Дотримуючись встановлених інструкцій, вибираючи відповідні методи відбору зразків, встановлюючи

реалістичні критерії прийнятності та співпрацюючи з постачальниками миючих засобів, фармацевтичні виробники можуть ефективно перевіряти свої процеси очищення. Постійне вдосконалення процесів валідації очищення, автоматизації та аналітичних методів ще більше підвищить ефективність і результативність валідації очищення в майбутньому. Залишаючись у курсі та впроваджуючи передовий досвід, фармацевтичні виробники можуть підтримувати високі стандарти чистоти, гарантувати безпеку пацієнтів і забезпечувати якість своєї продукції в фармацевтичній індустрії, що постійно розвивається.

1.6. Рідина хроматографія у фармацевтичному аналізі

Методи хроматографічного розділення речовин — це багатоступінчасті методи, в яких компоненти зразка розподіляються між двома фазами, одна з яких є нерухомою (стаціонарною), а інша — рухомою. Нерухома фаза може бути твердою або рідкою, нанесеною на твердий носій або гель. Нерухома фаза може бути упакована в колонку, нанесена як шар або як плівка. Рухома фаза може бути газом чи рідиною або флюїдом (газом у надкритичному стані). Розділення може ґрунтуватися на адсорбції, розподілі, іонному обміні, їх комбінації тощо, або на відмінностях у фізико-хімічних властивостях молекул (розмір, маса, об'єм тощо).

Хроматографія може використовуватися для отримання чистих сполук (препаративна), кількісного та якісного визначення розділених компонентів (хроматографічний аналіз), а також для визначення фізико-хімічних характеристик розділених сполук.

Хроматографічні системи класифікують за агрегатним станом фази (системи газ — рідина, газ — тверде тіло, рідина — тверде тіло, рідина — рідина), за геометрією хроматографічної системи (колонкова та планарні системи), за механізмом, що лежить в основі рівноважного розподілу між рухомою і нерухомою фазами (розподіл між двома рідинами — розподільна хроматографія, адсорбція з рідини на поверхню твердого тіла — адсорбційна хроматографія, іонний обмін — іонообмінна хроматографія) тощо [62].

У фармацевтичному аналізі зазвичай класифікують такі види хроматографічних методів (планарні варіанти): хроматографія на папері (ХП), ТШХ; колонкові системи: газова хроматографія, рідинна хроматографія (часто — ВЕРХ), ексклюзивна хроматографія, флюїдна (надкритична) хроматографія.

Раніше поширеним був поділ хроматографії на адсорбційну і розподільну (газоадсорбційна, газорідинна, рідинна адсорбційна, рідинна розподільна), але згодом його визнали таким, що не повністю відображає структуру.

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є сучасним інструментальним методом, який відіграє в сучасному фармацевтичному аналізі провідну роль. Перевагами методу ВЕРХ є висока селективність, низькі межі виявлення компонентів та відтворюваність результатів аналізу. ВЕРХ — це метод розділення компонентів досліджуваної суміші, в якому рідина є рухомою фазою, а тонкодисперсна тверда речовина або рідина на тонкодисперсному твердому носії є нерухомою фазою. Фармакопейні інструментальні методи аналізу лікарських речовин передбачають використання тонкошарової та рідинної хроматографії, в той час, як метод ВЕРХ недостатньо імplementовано у фармацевтичний аналіз.

Метод рідинної хроматографії базується на механізмах сорбції, розподілу, іонного обміну або розділення за розмірами молекул. Розділення відбувається у колонці рідинного хроматографа, у яку рідина подається під високим тиском. У методі ВЕРХ використовують скляні або сталеві прямі колонки довжиною 10, 15, 25 см ($d=4-5,5$ мм) або мікроколонки 5-6 см ($d=1-2$ мм). На поверхню сорбенту як твердого носія наносять тонку плівку рідкої нерухомої фази. Твердий носій — силікагель з привитими функціональними групами, алюмогель, полімерні сорбенти. Метод ВЕРХ є високотехнологічним та перспективним порівняно із іншими хроматографічними методами, тому його використання у фармацевтичному аналізі є перспективним для контролю якості лікарських засобів [62].

Залежно від природи рухомої фази в адсорбційній рідинній хроматографії розрізняють нормально-фазову та оборотно-фазову хроматографію. У

нормально-фазовій хроматографію нерухома фаза — полярна (найчастіше силікагель), а рухома фаза — неполярна (гексан або суміш гексану з більш полярними органічними розчинниками — хлороформом, алкоголями тощо). Затримка речовин зростає зі збільшенням їх полярності. У нормально-фазовій хроматографії елюювальна здатність рухомої фази збільшується зі зростанням її полярності. У зворотно-фазовій хроматографії нерухома фаза — неполярна (гідрофобні силікагелі з привитими групами C8, C18); рухома фаза — полярна (суміш води і полярних розчинників; ацетонітрилу, метанолу, тетрагідрофурану тощо).

Затримка речовин збільшується з підвищенням їх гідрофобності (неполярності). Найменшу елюювальну здатність має вода, а для підвищення елюювальної здатності в рухому фазу вводять ацетонітрил, метанол та інші розчинники.

Обладнання зазвичай складається із системи подавання рухомої фази, пристрою введення проби (з використанням шприца або петльового дозатора), хроматографічної колонки, детектора і реєструючого пристрою. Рухома фаза зазвичай подається під тиском з однієї або кількох посудин і протікає через пристрій уведення проби, колонку, а потім — через детектор із заданою швидкістю. Температуру хроматографічної колонки підтримують сталою. Склад рухомої фази залежно від зазначеного в окремій статті може або залишатися сталим протягом усього аналізу (ізократичне елюювання), або змінюватися відповідно до заданої програми (градієнтне елюювання).

Детектування. У фармацевтичному аналізі зазвичай використовують такі універсальні детектори: спектрофотометричний, рефрактометричний, електрохімічний, а також мас-спектрометричний, флуориметричний тощо.

Методика. Колонку врівноважують при зазначеному складі рухомої фази. Готують розчин, який аналізують, і розчин(-и) порівняння. Розчини не мають містити твердих часток. Використовуючи розчини порівняння, налагоджують прилад і підбирають об'єми проб, що вводяться, які дозволяють одержати необхідний сигнал. Уводять розчини і реєструють результати

хроматографування. Визначають висоту (при ізократичному елююванні, якщо коефіцієнт симетрії становить 0,8–1,2) або площу піків аналізованих компонентів. Для розрахунків вмісту аналізованого компонента зазвичай використовують метод зовнішнього та іноді внутрішнього стандартів. Для розрахунку вмісту домішок може використовуватися, де це можливо, метод внутрішньої нормалізації. У цих випадках рекомендують використовувати широкодіапазонний підсилювач та автоматичний інтегратор.

У фармацевтичному аналізі рідинну хроматографію використовують як один з найефективніших і поширених методів ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення ЛП та контролю їх виробництва. Застосування рідинної хроматографії для контролю чистоти субстанцій стає обов'язковим [62].

Висновки до розділу 1

Ангіопротектори є групою лікарських препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, зменшують набряклість тканин і поліпшують метаболічні процеси в стінках судин.

У результаті аналізу українського ринку ангіопротекторів було встановлено, що підгрупа С05 «Ангіопротектори» представлена у кількості 102 ЛП. Асортимент підгрупи розподіляється наступним чином: С05А «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування» — у кількості 33 ЛЗ (32,4%); С05В «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен» — у кількості 18 ЛЗ (17,6%); С05С «Капіляростабілізуючі засоби» — у кількості 51 ЛЗ (50,0 %).

Загалом ангіопротектори, які зареєстровані в Україні станом на липень 2024 року, представлені в найбільшій кількості вітчизняними виробниками (56,9%), але імпортозалежність ринку залишається, оскільки інші препарати вироблені в дванадцяти країнах, серед яких найбільша частка належить препаратам з Німеччини (11,8%).

Асортимент надає можливість широкого вибору ЛЗ для ефективної терапії. Найбільш чисельними за кількістю найменувань є ЛЗ у формі гелю — 25 найменувань (24,5%), супозиторії представлені 20 найменуваннями (19,6%), таблетки — 19 ЛЗ (18,6%), мазі — 12 ЛЗ (11,8%), капсули — 8 ЛЗ (7,8%), розчини для ін'єкцій — 7 ЛЗ (6,9%), креми — 5 ЛЗ (5,0%), краплі — 3 ЛЗ (2,9%), гранули, настойки, ліофілізат для ін'єкцій — по 1 найменуванню (1,0%).

Лікарських засобів на основі троксерутину на українському ринку 14 найменувань, серед яких у формі гелю — 9 ЛЗ, капсул — 4 ЛЗ, ампул — 1 ЛЗ.

Троксерутин є флавонолом, отриманим з рутозиду. Широко застосовується при лікуванні хвороб вен завдяки венотонізуючій, ангіопротекторній, протизапальній, протинабряковій та антиоксидантній дії. Популярність троксерутину зумовлена історично сформованою практикою і його низькою вартістю. В даний час він використовується внутрішньо у разі

необхідності отримання швидкого протизапального ефекту, перевага віддається зовнішньому застосуванню, оскільки при нашкірному нанесенні у вигляді гелю троксерутин відносно повільно проникає в кров через бар'єр шкіри, що забезпечує більш тривале накопичення його в тканинах.

М'які лікарські засоби становлять значну частку фармацевтичних препаратів і доступні у вигляді широкого діапазону лікарських форм, кожна з яких має унікальні характеристики. М'які лікарські форми для місцевого застосування зазвичай представлені у формі кремів, гелів, мазей, паст, супозиторіїв, пластирів. Вони містять один або кілька активних інгредієнтів, розчинених або рівномірно диспергованих у відповідній основі, і додаткові речовини (емульгатори, антиоксиданти, стабілізатори тощо). Фізичні властивості лікарської форми залежать від розміру диспергованих частинок, міжфазного натягу, коефіцієнта розподілу активного інгредієнта та реології продукту. Ці фактори разом визначають характеристики препарату, ступінь вивільнення АФІ та зумовлюють технологію виробництва.

Основними показниками якості, які визначаються для різних форм м'яких лікарських засобів, є опис, ідентифікація як АФІ, так і антимікробних консервантів (при потребі – також інших діючих речовин), однорідність вмісту та дозованих одиниць, рН або кислотне та перекисне число, консистенція, в'язкість, герметичність контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, розмір часток, кількісне визначення. Перелік показників якості, за якими контролюються м'які лікарські форми залежить від виду ЛФ, вмісту АФІ та допоміжних речовин, призначення засобу.

Валідація очищення є методологією, що застосовується для забезпечення того, що процес очищення видаляє залишки активних фармацевтичних інгредієнтів продукту, виготовленого з використанням певного обладнання.

У фармацевтичному аналізі рідинну хроматографію використовують як один з найефективніших і поширених методів ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення ЛП та контролю їх виробництва.

РОЗДІЛ 2

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ТРОКСЕРУТИНУ

2.1. Фармацевтична розробка

2.1.1. Діючі речовини

Метою роботи було створення лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину для симптоматичного лікування венозної недостатності, передварикозного і варикозного синдрому, поверхневого тромбофлебіту, флебіту і післяфлебітних станів. Враховуючи етіопатогенез цих захворювань ми вважали за необхідне розробити препарат з ангіопротекторною, флеботонізуючою, антитромботичною, протизапальною і протинабряковою дією.

Вибір діючих та допоміжних речовин, які б ефективно впливали на симптоматику захворювання став одним з першочергових завдань при розробці лікарського препарату.

Варикоз, або варикозне розширення вен – це захворювання, що веде до зменшення просвіту вен і витончення венозної стінки, при недостатності венозних клапанів або при зниженні тону вен сила тяжіння починає перешкоджати нормальному кровотоку, при цьому кров застоюється у венах, приводячи до того, що самі венозні судини деформуються [64].

Троксерутин належить до фармакологічної групи ангіопротекторів. Як біофлавоноїд троксерутин зменшує проникність і ламкість капілярів – підвищує їх стійкість, тонізує гладеньку мускулатуру стінок венозних кровоносних судин, проявляє протизапальну та протинабрякову дію на довколовенозні тканини.

Троксерутин є похідним рутину, володіє Р-вітамінною активністю, виявляє венотонізуючу, ангіопротекторну, протинабрякову, антиоксидантну та протизапальну дію. Троксерутин бере участь в окисно-відновних процесах, блокує фермент гіалуронідазу, на молекулярному рівні збільшуючи міцність сполучнотканинної стромы венозної стінки і перешкоджаючи її подальшій

варикозної трансформації, стабілізує гіалуронову кислоту клітинних мембран і зменшує проникність і ламкість капілярів, підвищує їх тонус. За рахунок збільшення щільності судинної стінки троксерутин зменшує ексудацію рідкої частини і діapedез клітин крові в тканини, знижує запалення в судинній стінці, обмежує стаз та адгезію тромбоцитів, перешкоджає полімеризації і агрегації білків і ліпідів у клітинній мембрані [65].

2.1.2. Допоміжні речовини

У м'яких лікарських формах допоміжні речовини становлять понад 90% і регулюють всі основні властивості, зокрема повноту, швидкість всмоктування та фармакологічну активність лікарських речовин. Допоміжні речовини при виготовленні м'яких лікарських форм обирають з урахуванням області призначення та тривалості застосування препарату, його ефективності та безпеки, біодоступності лікарської речовини, технології виготовлення лікарської форми, реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної та мікробіологічної стабільності, а також терміну зберігання [64].

Карбопол (карбомер) — етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6]циклогептану-[1,2-в]-піридин-11-іміден-1-піперидинкарбонової кислоти. Представляє собою високомолекулярний полімер акрилової кислоти, хімічно крос-зшитий з поліалкєніловими спиртами. Широко застосовують для суспендування нерозчинних інгредієнтів, регулювання властивостей плинності та надання кінцевому препарату властивості біоадгезії. Карбомери мають чудову здатність до суспендування і допомагають уникнути седиментації активної речовини навіть при низькому вмісті полімеру в рецептурі [68].

Властивості. Порошок білого кольору, пухкий, без запаху. Розчинний у гідрофільних розчинниках і повільно набухає у водному або водно-полімерному середовищі. Має властивість до загущення, що робить його придатним для використання як гелеутворювача.

Карбопол є дуже слабкою кислотою і легко перетворюється на солі. Залежно від концентрації водні дисперсії карбомерів мають рН від 2,8 до 3,3.

Чим вища концентрація полімеру в дисперсії, тим нижчий рН за рахунок збільшення карбоксильних груп (-COOH).

Гелі на основі карбополу при розподілі на шкірі утворюють тонкі плівки, що забезпечує тривалу дію препарату та рівномірне виділення діючої речовини.

Карбопол утворює полімерну матрицю гелю, яка характеризується високою в'язкістю та сумісністю з біологічно активними речовинами, забезпечує тривалу дію цих цільових діючих речовин.

Заключним етапом формування структури полімерного гелю є введення в дисперсію карбополу нейтралізуючої речовини лужної природи, що призводить до перетворення кислотних груп карбомерів на солі високої дисоціації.

Для нейтралізації гідрогелів карбомеру найчастіше використовують натрію гідроксид. Один грам карбомеру нейтралізується приблизно 0,4 г натрію гідроксиду.

Стандартна норма використання карбополу 0,5 – 1%; для щільного гелю використовують 1%, для середньої щільності 0,5%. Обов'язкові інгредієнти: дистильована вода, карбопол і розчин гідроксиду натрію.

Не має подразливої й сенсibiliзуючої дії на шкіру.

Натрію гідроксид, Natrii hydroxidum (NaOH) — біла тверда кристалічна речовина, добре абсорбує вуглекислий газ та воду, запах відсутній. У воді розчиняється із виділенням значного обсягу тепла. Розчинення спостерігається в гліцерині, етиловому спирті. У диметилкетоні та ефірах розчиненню не піддається. Застосовують як буферний агент для надання розчинам необхідного рН, для одержання солей при реакції зі слабкими кислотами. Зберігання без доступу повітря у неметалевих ємностях у прохолодному, сухому місці [3].

Динамтрію едат (Трилон Б), Dinatrii edetas — білий гігроскопічний кристалічний порошок, не має запаху, кислий на смак. Широко застосовується у якості допоміжної речовини у фармацевтиці та косметології.

Властивості: рН 4,3–4,7 (1% розчин); $T_{пл.}$ — 252°C (розкладається); n_D^{20} — 1,33 (1% водний розчин); питома вага — 1,004 (1% водний розчин); кінематична в'язкість — 1,03 мм²/с (1% водний розчин); при нагріванні до температури 120

°C втрачає кристалізаційну воду. Розчинність у воді (1 : 11); погана розчинність у спирті (95%); практично не має розчинності у хлороформі та етері. Не може суміщатися з сильними окислювачами, основами, іонами та домішками металів. Має властивості слабких кислот. У якості стабілізатору та антиоксиданту Трилон Б обумовлює консистенцію та стійкість різних видів дисперсних систем, збільшує стійкість хімічних сполук різноманітної природи, у тому числі АФІ, сприяє стійкості до мікробного забруднення тощо [3].

Гліцерин, Glycerolum — сиропоподібна рідина, липка, смак — солодкий, не має запаху, кольору, сильно гігроскопічна, може поглинати вологу з повітря (до 40% власної маси).

Властивості: $T_{пл.}$ — 17,9 °C, $T_{кип.}$ — 290 °C (з незначним розкладанням). Змішується з водою, етанолом, метанолом у будь-яких співвідношеннях, малорозчинний в ацетоні, етилацетоні (1:11), практично нерозчинний в етері (1:500), хлороформі й жирних оліях. Зберігають у герметичній ємності, матеріал — нержавіюча сталь. Широко застосовують у фармації у якості зволожувача та пом'якшувача, для збільшення адгезії, змінення реологічних параметрів в'язких систем та їх здатностей утримувати воду. Сприяє поліпшенню проникності кожних покривів. За високої концентрації має бактеріостатичний ефект [3].

Спирт етиловий, етанол 96%, етанол безводний (ДФУ) — 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) C_2H_6O , та воду; має характерний запах та пекучий смак. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин, похідних жирного ряду. Термін «етанол 96%» використовується для опису продукту, що має у своєму складі воду і 95,1–96,9% C_2H_6O при 20 °C.

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

Застосовують як екстрагент для одержання екстракційних рослинних препаратів, у якості допоміжної речовини в технологічних процесах ЛЗ для консервації емульсій (у коннтрації 10–12%), сироваток і вакцин (25%). Мас власну фармакологічну дію; не може використовуватися у нерозведеному стані. Місцева антисептична, подразнювальна, в'язуча дія [3].

Вода очищена, Aqua purificata (H_2O) — прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Хімічний склад, а також вид та концентрація домішок залежить від джерела постачання.

Вода очищена має такі характеристики: $T_{\text{кип.}}$ — 100 °C; критичний тиск — 22,1 МПа (218,3 атм); $T_{\text{крит.}}$ — 374,2 °C; $T_{\text{пл.}}$ — 0 °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, з лужними металами і оксидами з утворенням гідратів.

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

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 [3].

2.2. Розробка складу гелю

У разі місцевого використання троксерутину у концентрації 2% активна речовина швидко проникає через епідерміс, через 30 хвилин виявляється в дермі, а через 2-5 годин у підшкірній жировій клітковині [69].

Враховуючи, що гель повинен володіти задовільними органолептичними (приємний зовнішній вигляд, колір, запах), реологічними (консистенція, екструзія, намазуваність) властивостями, стабільністю, володіти певним

інтервалом рН, відповідати вимогам по мікробіологічній чистоті, було проведено вибір гелеутворювачів та пластифікаторів для утворення матриці для подальшого введення до неї активної субстанції.

З метою дослідження кінетики вивільнення троксерутину зі зразків основ був застосований метод діалізу крізь напівпроникну мембрану. Було виготовлено зразки основ із концентрацією троксерутину 0,02 г. Склад досліджуваних основ наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Склад модельних зразків

Компоненти	Вміст компонентів, г					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Пропіленгліколь	-	24,0	-	-	10,0	-
Проксанол-268	-	54,0	-	-	-	-
Макрогол-400	-	22,0	12,0	-	-	-
Олія вазелинова	-	-	25,0	85,0	-	-
Парафін	-	-	-	15,0	-	-
Спирт цетостеариловий	-	-	25,0	-	-	-
Полісорбат	-	-	2,0	-	-	-
Карбопол 934	-	-	-	-	1,0	-
Натрій гідроксид 30%	-	-	-	-	0,8	-
Олія кукурудзяна	-	-	-	-	-	20,0
Емульгатор № 1	-	-	-	-	-	6,0
Aristoflex AVC	-	-	-	-	-	2,0
Гідроксиетилцелюлоза	2,0	-	-	-	-	-
Вода очищена до	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0

Троксерутин додавали у гідрофільні основи у вигляді розчину, а у гідрофобні – за типом емульсії у вигляді розчину троксерутину з додаванням емульгатору.

Кількісно троксерутин у діалізаті визначали спектрофотометричним методом. В якості середовища для діалізу використовували буферний розчин.

Динаміка вивільнення троксерутину зі зразків наведена на рисунку 2.1. Як видно з результатів експерименту, концентрація діючої речовини в діалізаті збільшується з часом і залежить від природи основи.

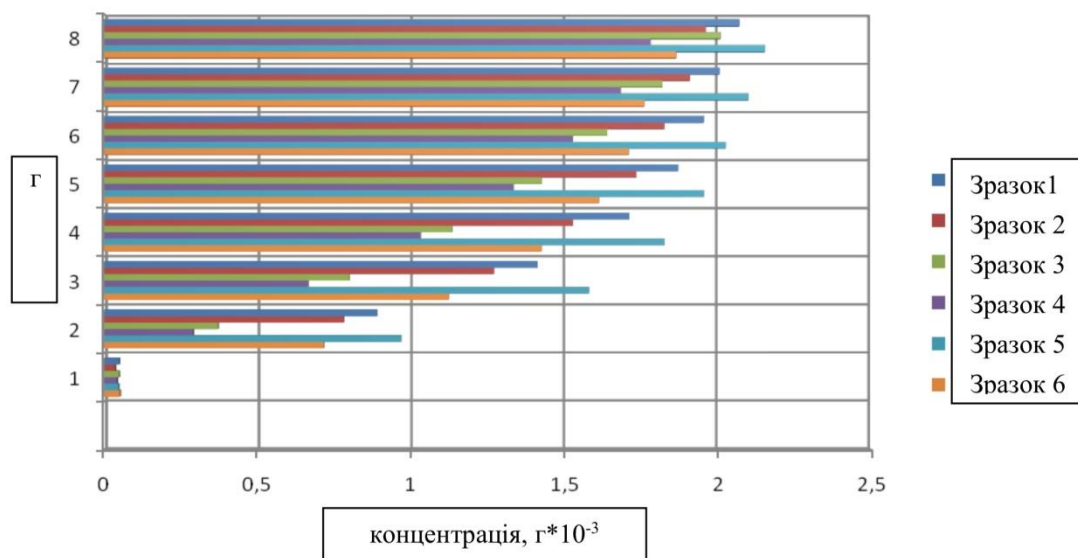


Рисунок 2.1 – Динаміка вивільнення троксерутину

Найбільш висока концентрація троксерутину в діалізаті спостерігається через 8 годин експерименту у зразках на гідрофільних основах – зразок № 5 на основах гелю карбополу и № 1 – гель на основі гідроксиетилцелюлози.

Вже на четверту годину дослідження зі зразків в розчин переходить майже 86 % троксерутину.

При аналізі вивільнення троксерутину зі зразків на гідрофобних основах спостерігається порівняно менша інтенсивність збільшення концентрації троксерутину.

Таким чином, на підставі проведеного експерименту з проведення біофармацевтичних досліджень для подальшого вивчення нами обрана гелева основа з карбополом.

Гідрофільні карбомери мають структуровану систему, хороші реологічні властивості, стійкість до факторів зовнішнього середовища, не викликають побічної дії, властивої вуглеводням, забезпечують високу стабільність, зручність

застосування. Їм властива відсутність канцерогенних, ембріотоксичних, тератогенних властивостей та подразнюючої дії на шкіру.

Карбополи є дуже слабкими кислотами і досить легко переходять у солі. В залежності від концентрації водні дисперсії акрилових полімерів мають величину рН від 2,8 до 3,3. Чим вище концентрація полімеру дисперсії, тим нижче значення рН через велику кількість карбоксильних груп (-COOH). Виготовлення препарату на основі гелів карбомерів у більшості випадків починається з отримання кислої дисперсії полімеру. Карбомери є гідрофільними сполуками: при введенні їх у воду окремі частинки полімеру дуже швидко змочуються і подібно до інших гідрофільних порошків утворюють грудки. На поверхні сольватованих грудок утворюється плівка, що перешкоджає швидкому змочуванню внутрішньої частини грудок. Для запобігання утворенню грудок при виготовленні водної дисперсії порошку карбомера його вводять у розчинник частинами при безперервному перемішуванні.

Застосували найбільш поширений механізм загущення — нейтралізацію полімеру підходящою основою. В якості нейтралізуючого агента використовували гідроксид натрію. При нейтралізації до рН 4.0 — 7.0 карбоксильні групи карбомерів іонізуються, створюючи негативні заряди вздовж усього ланцюга полімеру. Внаслідок електростатистичного відштовхування між зарядженими макроіонами молекула полімеру повністю розгортається, утворюючи розтягнуту структуру, що супроводжується негайним загущенням. Вибір оптимального діапазону від 6.0 до 7.5 визначен реологічними властивостями і стабільністю препарату.

Було досліджено структурну в'язкість гелів на основі карбополу у різній концентрації: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 і 1,0. Результати реологічних досліджень наведено на рис. 2.2, 2.3, 2.4

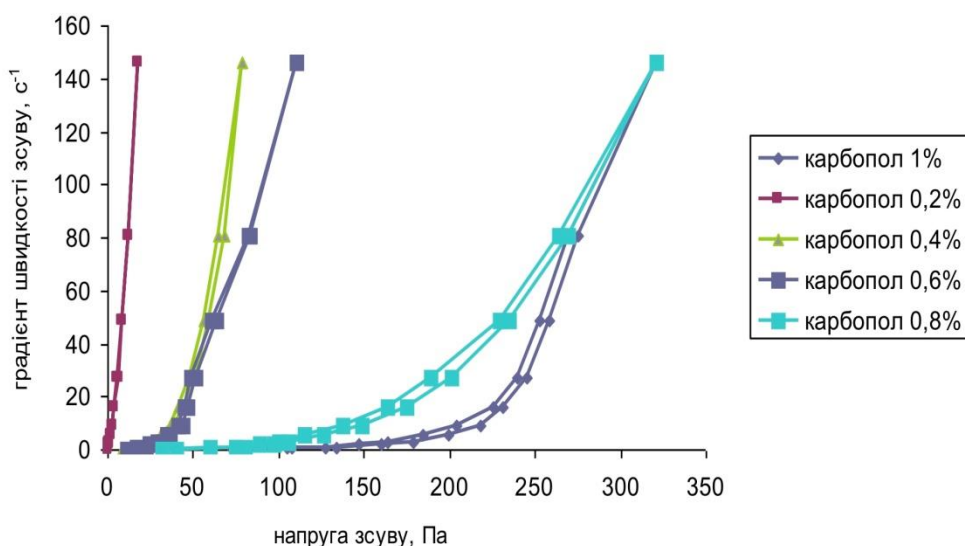


Рисунок 2.2 – Реограми плин у гелів карбополу різної концентрації

Аналізуючи отримані результати, видно, що гель карбополу 0,2%, має ньютонівський тип течії, тобто в'язкість є постійною та не залежить від градієнту швидкості зсуву. Решта зразків мають пластично-в'язкі характеристики, оскільки їх плин починається не відразу, а після деякої напруги зсуву. Закономірним є збільшення в'язкості гелів із збільшенням концентрації карбополу. У концентрації 1% гель використовується як самостійна гелева основа.

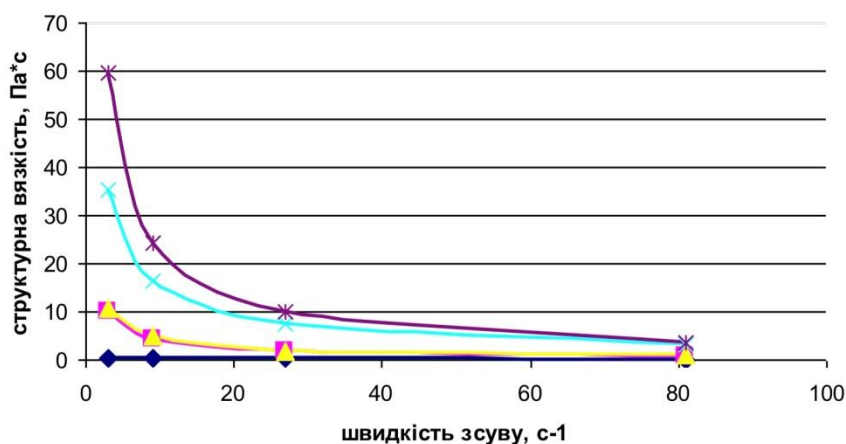


Рисунок 2.3 – Залежність структурної в'язкості гелів карбополу від градієнту швидкості зсуву

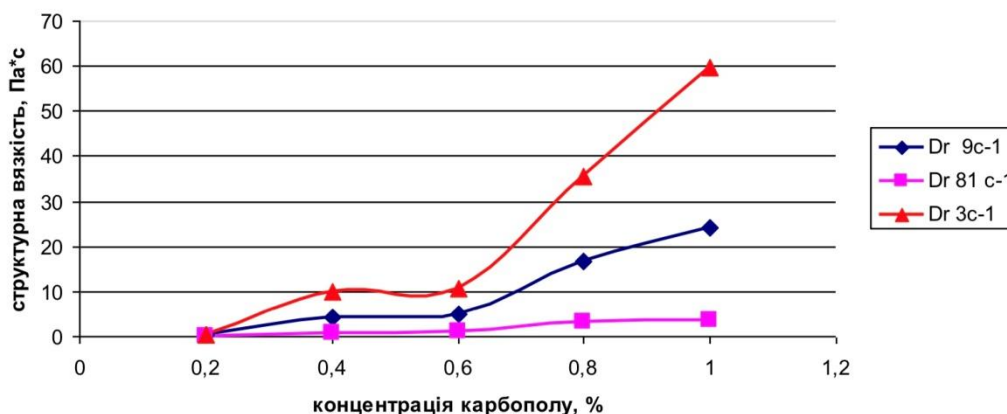


Рисунок 2.4 – Залежність структурної в'язкості гелів від використаної концентрації карбополу при відповідному градієнті швидкості зсуву

Наступним етапом досліджували структурно-механічні властивості гелей з карбополом, виготовлених з додаванням різних допоміжних речовин. Для дослідження були приготовлені зразки гелей на основі карбополу 934 і наступними компонентами: гліцерин, пропіленгліколь та макрогол-400.

На підставі отриманих даних дослідження були побудовані графіки залежності напруги зсуву τ_r від швидкості зсуву Dr . Результати дослідження наведені на рис. 2.5.

Як видно з рисунку, реограми плинущ досліджуваних зразків гелей, до складу яких в якості допоміжних речовин додані пропіленгліколь і гліцерин, повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму. Крива плинущ дослідного зразка з макроголом-400 знаходиться за межами оптимальної області.

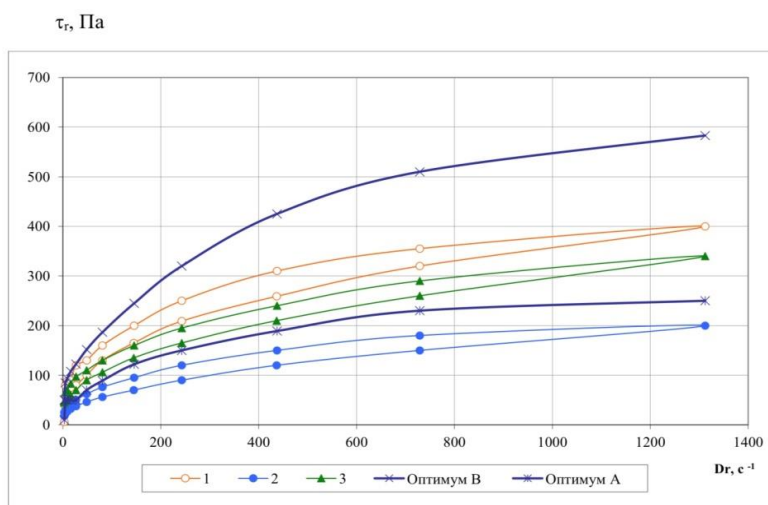


Рисунок 2.5 – Реограми плинущ досліджуваних зразків при температурі 200С: 1 – гель з гліцерином; 2 – гель з поліетиленоксидом; 3 – гель зпропіленгліколем

При збільшенні швидкості зсуву Dr криві напруги зсуву повільно зростають і поступово переходять в прямі лінії, що свідчить про повне руйнування структури зразків, що досліджуються. Плин зразків починається після прикладення механічної напруги. Це призводить до збільшення кінетичної енергії частинок структурного каркасу, що й призводить до розриву зв'язків між його елементами.

Як пластифікатор і солюбілізатор використовуємо гліцерин і Трилон Б. Вибрана комбінація є широко застосовуваним пенетратором, що забезпечує резорбцію лікарських речовин через біологічні мембрани і не дозволяє висихати гелям при зберіганні. Також на реограмі плину гель з гліциріном має оптимальні значення.

З метою визначення температури введення діючої речовини до складу основи, проводимо термогравіметричний аналіз троксерутину. Дериватограма представлені на рис. 2.6.

Троксерутин є термостійкою речовиною, оскільки термічний розклад відбувається за температури 255 °С.

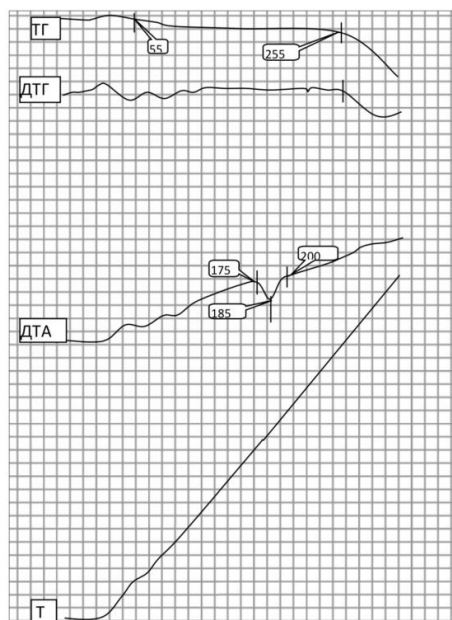


Рисунок 2.6 – Дериватограма троксерутину: Т – крива змін температури; ТГ – крива змін маси; ДТА – диференційована крива теплових ефектів; ДТГ – диференційована крива змін маси

На рис. 2.7 наведено мікрофотографію субстанції троксерутину виробництва фірми «Січуан Ксіелі Фармасьютикал Ко. Лтд» (Китай). Основна маса частинок у субстанції троксерутину має розмір у межах 10 мкм і менше, у порошку відсутні частинки розміром більше 50 мкм. Оскільки троксерутин вводиться до складу препарату у вигляді розчину, розмір частинок субстанції троксерутину не є критичним фактором.

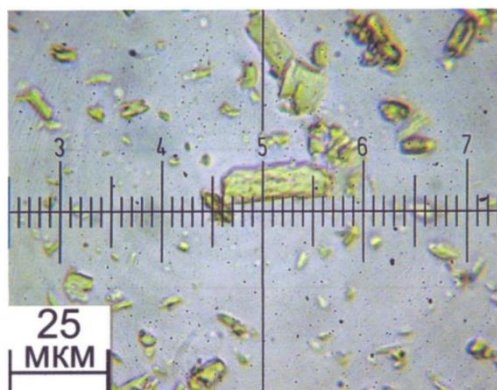


Рисунок 2.7 – Мікрофотографія субстанції троксерутину

Враховуючи дані проведених досліджень обґрунтовано склад лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Склад гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину

Найменування компонентів	Кількість, г	Призначення
Троксерутин	2,00	АФІ
Спирт етиловий 96%	15,00	Консервант
Гліцерин	6,00	Пластифікатор
Динатрію едетат (трилон Б)	0,05	Стабілізатор
Карбопол 980 NF	1,00	Гелеутворювач
Натрій гідроксид 30%-розчин	0,8	Нейтралізуючий агент
Вода очищена	до 100	Розчинник
Разом:	100,00	

Склад: діюча речовина — 1 г гелю містить 20 мг троксерутину; допоміжні речовини — етанол (96 %), гліцерин, динатрію едетат (трилон Б), карбомер (карбопол 980NF), натрію гідроксид 30 % розчин, вода очищена.

Лікарська форма: гель.

Форма випуску: гель 2 % по 40 г у тубах.

Основні фізико-хімічні властивості: гель жовтого кольору, однорідної консистенції, зі слабким специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група: ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код C05CA01.

Термін придатності: 4 роки.

Умови зберігання: В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C, не допускається заморожування. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка: по 40 г у тубі та пачці.

Категорія відпуску: без рецепта.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Троксерутин – препарат з Р-вітамінною активністю та вираженими ангіопротекторними властивостями. Зменшує проникність та ламкість капілярів, зміцнює стінки вен та капілярів, підвищує тонус гладких м'язів венозних кровоносних судин. Проявляє протинабрякову, протизапальну та знеболювальну дію.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

Клінічні характеристики. Показання: біль та набряки кінцівок, зумовлені хронічною венозною недостатністю (у т. ч. після проведення склерозивної терапії); біль та набряки травматичного генезу (в тому числі спортивні травми), наприклад при ушкодженнях зв'язок, розтягненнях або забитті м'язів.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати зовнішньо. Гель тонким шаром наносити вранці та ввечері на уражені ділянки за допомогою легких масажних рухів до його повного всмоктування в шкіру. У разі необхідності гель можна застосовувати під оклюзійну пов'язку.

2.3. Фізико-хімічні дослідження гелю

Дослідження гелю проводилися на як безпосередньо після виготовлення, так і через три місяці зберігання при температурі 15-25 °С.

Опис. Однорідна, желеподібна маса, прозора, без механічних включень та пухирів повітря.

Дослідження кислотно-лужного балансу.

Визначення рН проводили потенціометричним методом. До 1,0 мл препарату додавали 100 мл свіжопрокип'яченої й охолодженої води, струшували протягом 15 хв., фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка» і вимірювали рН фільтрату.

Дослідження рН розчину гелю показали стабільні значення рН як після виготовлення, так і після 3 місяців зберігання за температури 15-25 °С. На основі аналізу даних можна стверджувати, що показник рН=6,5 гелю знаходиться в межах 6,5 – 7,5, що відповідає нормам.

Вивчення однорідності гелю. Однорідність гелю визначали за зовнішнім виглядом за методикою, наведеною в ДФУ ДФУ 1.0, ст. 511.

Результати дослідження показали однорідність зразків протягом 3 місяців зберігання.

Розмір часток. У м'яких лікарських засобах, що містять компоненти у вигляді твердої або рідкої дисперсної фази, контролюють розмір часток методом мікроскопії.

Вміст гліцерину визначали за методикою: 1,0 г препарату поміщали в фарфорову чашку, додавали 2,5 г кислоти борної, перемішували скляною паличкою, нагрівали на полум'ї пальника, спостерігали появу слабкого запаху акролеїну, що свідчить про наявність гліцерину.

Маса вмісту контейнера. Визначення вмісту контейнера показало, що маса вмісту контейнера відповідає нормам. Маса вмісту кожної туби знаходиться в межах 38,4-41,6 г, а середня маса вмісту 10 туб – 39,48-40,52 г.

Проведені дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з троксерутином свідчать про якість лікарського засобу.

Таким чином, розроблений гель є пластичною системою, здатною легко наноситися на шкіру та забезпечувати стабільність у ході технологічних операцій.

2.4. Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю

Очищення фармацевтичного обладнання відіграє важливу роль у запобіганні перехресному забрудненню лікарських засобів, що виготовляються послідовно. Наразі регуляторні органи не встановлюють допустимі межі для залишків, але рішення потребує логічного та наукового обґрунтування визначення меж. Межа максимально допустимого забруднення наступного продукту активним фармацевтичним інгредієнтом (максимально допустимий перенос, МАС) розраховується за допомогою математичних формул, що враховують терапевтичні дози та токсикологічні профілі інгредієнтів [66].

Вибір компоненту залишків. Аналіз допоміжних речовин встановив, що всі компоненти складу розчинні у воді, тому відсутня необхідність контролювати їх залишки після очищення обладнання. Склад гелю має високий вміст водної фази, що обумовлює ряд переваг перед традиційними лікарськими засобами на жировій основі, а саме подовжений зволожуючий ефект, підвищену проникаючу здатність біологічно активних речовин крізь поверхневі шари шкіри, відсутність «жирового» блиску. Також такі продукти легко змочуються миючими засобами, не потребують введення додаткових детергентів для очищення залишків компонентів з поверхні фармацевтичного обладнання, процедуру очищення можна проводити при кімнатній температурі без застосування нагріву та залучання додаткових енергоносіїв. Отже доцільним є при очищенні обладнання від лікарського засобу Троксерутин, гель для зовнішнього застосування 20 мг/г визначати залишки від однієї діючої речовини троксерутин.

Вибір методу відбору проб. При розробці аналітичної методики враховували, що гелеві основи здатні висихати та утворювати сухі коркові покриття, тому для відбору проб обрано сваби з пробовідбірником. Місця відбору залишків з реактора-гомогенізатора визначені з частин обладнання, які були критично складні при очищенні У монографії «Troxerutin» Європейської Фармакопеї зазначені фізико-хімічні характеристики TR «...легкорозчинний у воді Р, малорозчинний у 96% спирті Р...», тому при розробці методики як розчинник була обрана вода Р. У пробірки для свабів додавали 10 мл води Р, куди поміщали головку свабу, і для досягнення максимальної екстракції зі свабу та повного розчинення TR, розчини обробляли на ультразвуковій бані протягом 25 хв, отримували випробуваний розчин.

Обґрунтування аналітичної методики. Як хімічна сполука троксерутин належить до флавоноїдів. Флавоноїди — це чітко визначена група сполук із встановленими фізичними та хімічними характеристиками. Особливо це стосується поглинання ними ультрафіолетового (УФ) випромінювання, що робить їхні УФ-спектри дуже характерними. Спостерігаються дві основні смуги поглинання: 1) смуга I (300-380 нм) внаслідок поглинання кільця В; 2) смуга II (240-280 нм) через поглинання кільця А. Положення цих смуг дає інформацію про тип флавоноїду та його структуру заміщення.

Існує ряд опублікованих відомостей щодо ідентифікації та кількісного аналізу троксерутину за допомогою різних методів, головним чином хроматографічних і спектроскопічних [42, 43]. На сьогоднішній день рідинна хроматографія визнана найзручнішим методом для виявлення троксерутину. До того ж дана методика придатна для визначення малих концентрацій троксерутину, що дозволяє використовувати її як аналітичну методику для виявлення залишкових кількостей речовини на очищеному фармацевтичному обладнанні.

Відповідно, проведення випробування методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) є обґрунтованим для визначення залишкових кількостей

троксерутину як діючої речовини гелю для зовнішнього застосування після очищення фармацевтичного обладнання [4].

Для визначення залишкових троксерутину розроблено методику із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Критична концентрація троксерутину розрахована 58 ppm. Обрано колонки на основі надчистих повністю пористих частинок кремнезему (тип В), які стабільні у діапазоні рН від 1,5 до 10,5 та у широкому діапазоні температур, забезпечують придатність до 100% водних рухомих фаз.

Для проведення дослідження використовуються наступне обладнання, матеріали, прилади та інвентар: рідинний хроматограф з УФ-детектором; хроматографічні колонки розміром (150 x 4,0) мм з розміром частинок 5 мкм; ультразвукова баня; паперовий фільтр «синя стрічка»; мембранний фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм; мірний хімічний посуд.

У якості реактивів використовуються: вода; ацетонітрил; метанол; амонію ацетат; фосфорна кислота.

Отже аналіз допоміжних речовин розробленого складу з троксерутином для зовнішнього застосування встановив, що всі компоненти складів розчинні у воді, склад гелів має високий вміст водної фази, такі речовини легко змочуються миючими засобами, не потребують введення додаткових детергентів для очищення залишків компонентів з поверхні фармацевтичного обладнання, тому відсутня необхідність контролювати їх кількості після очищення обладнання. Визначено, що для очищення фармацевтичного обладнання від лікарського засобу, що містить Трохсерутин, гель для зовнішнього застосування 20 мг/г, достатньо використовувати очищену воду кімнатної температури й мийний засіб, та визначати залишки від однієї діючої речовини троксерутин.

2.5. Розробка методики контролю ефективності очищення обладнання від гелю

Буферний розчин. 5,0 г амонію ацетату поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у воді, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до

мітки і перемішують. Доводять рН розчину фосфорною кислотою до значення $(5,9 \pm 0,05)$.

Розчин метанолу в ацетонітрилі. Змішують 200 мл метанолу та 300 мл ацетонітрилу і перемішують.

Випробуваний розчин. У пробовідбірник зі свабом додають 10,0 мл води, струшують, обробляють на ультразвуковій бані протягом 25 хв, охолоджують, перемішують і відфільтровують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 2 мл фільтрату, потім через мембранний фільтр з діаметром пор більше 0,45 мкм безпосередньо перед хроматографуванням.

Розчин порівняння: 0,058 г троксерутину та поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 80 мл води, обробити на ультразвуковій бані протягом 25 хв, охолоджують, додають об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

1,0 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки, перемішати і відфільтровують через мембранний фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм безпосередньо перед хроматографуванням.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором у таких умовах:

- колонки розміром (150 x 4,0) мм, розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: розчин метанолу в ацетонітрилі – буферний розчин (35:65);
- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв;
- детектування при довжині хвилі 254 нм;
- температура колонки - 25 °C.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння, отримуючи таку кількість паралельних хроматограм, при якому виконується вимога до відносного стандартного відхилення (RSD) площі піку троксерутину. RSD з двох паралельних хроматограм має бути не більше 1,6 %, з трьох – не більше 4,2 %, з чотирьох – не більше 6,0 %, з п'яти – не більше 7,4 %.

Хроматографують 20 мкл випробуваного розчину, отримуючи таку кількість паралельних хроматограм як для розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт поділу піку троксерутину на хроматограмі розчину порівняння не менше 1,0;
- коефіцієнт симетрії піку троксерутину на хроматограмі розчину порівняння не більше 2,5;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піку троксерутину повинна бути не менше 1000 т.т.

Площа піку троксерутину на хроматограмі випробуваного розчину повинна бути не більшою за площі піку троксерутину на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,58 мг/змив, що при зазначеній пробопідготовці для випробуваного розчину становить 58 ppm).

Площа піку троксерутину на хроматограмі випробуваного розчину повинна бути не більшою за значення, відповідного ПКО троксерутину в даних умовах.

Після очищення обладнання від препарату троксерутину гелю для зовнішнього застосування допускається вміст троксерутину не більше 58 мг/змив після обробки або не більше 58 ppm (0,0058 %) у розчині.

Валідація методики проводиться відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Валідація аналітичних методик та випробувань» як для випробувань на кількісний вміст домішок [44, 45]. При цьому необхідно перевіряти специфічність методики, робастність (стабільність розчинів), лінійність, правильність, межу кількісного визначення та межу виявлення, точність (на 2-х рівнях):

- збіжність (при перевірці лінійності, точності, правильності)
- внутрішньолaboratorна точність і точність на рівні ПКО.

При дослідженні робастності необхідно перевірити стабільність модельних розчинів (приготовлених та витриманих протягом 1 години за різних температур) при зберіганні протягом заданого проміжку часу.

Специфічність. Необхідно довести відсутність впливу допоміжних речовин на аналітичний сигнал речовини, що діє.

Придатність хроматографічної системи. Для хроматограм розчину порівняння, одержаних на двох різних колонках, повинні виконуватись вимоги до придатності хроматографічної системи.

Робастність. Необхідно перевірити стабільність модельних розчинів троксерутину (приготовлених та витриманих за різних температур протягом 1 години) та розчину порівняння протягом 6-ти годин.

Лінійність, точність, правильність. Довести лінійність залежності аналітичного сигналу від концентрації троксерутину в діапазоні від 25% до 125% від гранично допустимої концентрації (58 ppm). Вивчення лінійності, правильності та точності в діапазоні застосування методики проводиться одночасно.

Межа кількісного визначення та межа виявлення. Необхідно підтвердити виконання вимог до межі кількісного визначення та межі виявлення, розрахованих з результатів, отриманих під час перевірки лінійності, розрахувати їх абсолютні значення.

Точність (збіжність). Необхідно підтвердити виконання вимог до точності методики (збіжності) у діапазоні застосування методики (25%-125% від номінальної концентрації), на межі кількісного визначення.

Точність (внутрішньолaborаторна точність). Необхідно підтвердити виконання вимог до точності та правильності методики в діапазоні застосування в умовах внутрішньолaborаторного експерименту (2 досліди, проведені у різні дні, різними хіміками, з використанням іншого лабораторного посуду).

Проведення валідаційних досліджень та підтвердження відповідності аналітичної методики наведеним валідаційним характеристикам забезпечить можливість її використання для виявлення залишків троксерутину на фармацевтичному обладнанні після очистки та сприятиме забезпеченню якісного виробництва препарату.

Специфічність методики кількісного визначення TR перевіряли, оцінюючи вплив матриці зразка (плацебо) на результат аналізу. На хроматограмах плацебо повинні бути відсутні піки, які перекриваються з піком TR на хроматографах модельного розчину. Результати досліджень представлено в таблиці 2.

Таблиця 2.3 – Результати дослідження специфічності методики

Назва розчину	Час утримування піку аналіту	Наявність піку з часом утримання близько 16,1 хв.
Модельний розчин	15,9929	Пік наявний
Модельний розчин	15,9928	Пік наявний
Модельний розчин	15,9938	Пік наявний
Розчин порівняння	16,1048	Пік наявний
Плацебо	—	Пік відсутній
Метанол	—	Пік відсутній

Як видно з наведених даних, на час утримування піку аналіту, вклад плацебо відсутній, отже, методика характеризується достатньою специфічністю.

Перевірка лінійності і правильності методики проведена методом «введено-знайдено» при концентраціях TR від 25% до 125% від гранично допустимої концентрації (58 ppm) і розчином порівняння (100 %) з кроком в 25 %. Вимірювання проводили згідно умов методики, наведеної вище. Визначали залежність відношення площ піків TR на хроматограмах модельних розчинів до площ піків TR на хроматограмах розчину порівняння від відношення концентрації TR у модельних розчинах до концентрації розчину порівняння (рис. 2.8).

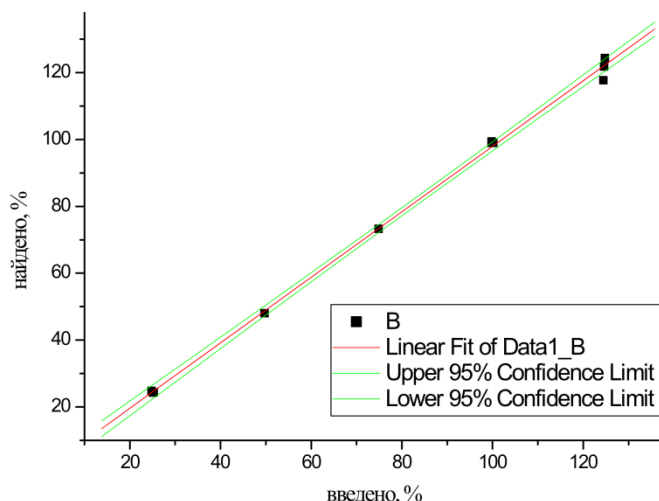


Рисунок 2.8 – Графік лінійної залежності $y=bx+a$ в нормалізованих координатах «знайдено» (відношення середнього значення площі піку TR на хроматограмі модельного розчину до середнього значення площі піку TR на хроматограмі розчину порівняння) до «введено» (відношення концентрації модельного розчину до концентрації розчину під час перевірки лінійності)

З рис. 2.7 видно, що виконання вимог до параметрів лінійної залежності підтверджує лінійність методики визначення TR в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій. Розраховували параметри лінійної залежності: Коефіцієнт кореляції отримано $r=0,9991$ (критерій $r \geq 0.9913$), значення систематичної похибки відхилення склало $|a| = 0,012$, витримується 1 критерій: $|a| \leq 1,8331 * S_a = 2,20$, значення МВ розраховано 4,06% (2,35 ppm) (критерій не більше 11%), МКВ розраховано 12,29 % (7,13 ppm) (критерій – не більше 32 %). Отже, залежність лінійна у зазначених діапазонах.

Дослідження робастності проводили під час варіювання наступних факторів: витримка при різних температурах та проміжках часу модельних розчинів TR та розчину порівняння. Модельний розчин розділили на 2 частини, одну частину залишили на зберігання при температурі $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ (К1 – 0 зберігання, К - 14 годин) другу частину нагріли на водяній бані при температурі 70°C протягом 1 години, а потім залишили на зберігання при температурі $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ (К3 – 0 зберігання, К4 - 14 годин). Приготували свіжий розчин

порівняння і хроматографувати випробувальні розчини в умовах розробленої методики. Результати надано в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Результати дослідження робасності методики

Умови	Розчин порівняння	K1	K2	K3	K4
Площа розчину порівняння n=3	1995228,3	-	-	-	-
Площа випробувального розчину n=3	-	1991161,5	1988875,5	1985533,8	1985384,5
RSD	0,18430517	0,02598309	0,05688658	0,32567597	0,09250043
Наважка, г	0,0581	0,0580	0,0580	0,0581	0,0580
C, г/мл	0,0000581	0,0000580	0,0000580	0,0000581	0,0000580
X, %	-	100,05	99,9682386	99,7147636	99,8882386
ΔC			-0,1		0,1

Таким чином, експериментально доведено, що методика контролю ефективності очищення обладнання від залишків троксерутину методом ВЕРХ є коректною. Встановлено термін придатності досліджуваних розчинів та розчину порівняння - 14 годин у захищеному від світла місці при температурі $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Висновки до розділу 2

Таким чином, було створено лікарський засіб у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину для симптоматичного лікування венозної недостатності, передварикозного і варикозного синдрому, поверхневого тромбофлебіту, флебіту і післяфлебітних станів. Враховуючи етіопатогенез захворювань препарат має ангіопротекторну, флеботонізуючу, антитромботичну, протизапальну і протинабрякову дію.

На основі даних проведених досліджень було обґрунтовано склад лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування, %: троксерутин - 2; гліцерин - 6; трилон Б - 0,05; карбопол- 1; натрій гідроксид 30% - 0,8; вода очищена - до 100.

Проведені дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з троксерутином свідчили про відповідну якість лікарського засобу.

Для ефективного очищення фармацевтичного обладнання на підприємстві використовуються різні методи та процедури. Після очищення обладнання від препарату троксерутину гелю для зовнішнього застосування допускається вміст троксерутину не більше 58 мг/змив після обробки або не більше 58 ppm (0,0058 %) у розчині. Експериментально доведено, що методика контролю ефективності очищення обладнання від залишків троксерутину методом ВЕРХ є коректною.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ТРОКСЕРУТИНУ

3.1. Огляд технологічного обладнання

Для забезпечення належної якості і безпечності продукції, виробники ЛЗ повинні дотримуватись міжнародних стандартів. Принципи GMP спрямовані на запобігання ризикам, пов'язаним зі зниженням якості продукту у процесі його виробництва (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Ризики виробництва

Лікарські засоби виробляють із дотриманням наступних принципів [75]:

- стерильності (виробничі вимоги);
- контролю за дотриманням правил гігієни;
- наявності відповідних санітарних вимог до персоналу;
- застосування обладнання, що відповідає світовим стандартам;
- використання лише безпечних технологій;
- виробництва з високоякісної сировини.

Настанова GMP є переліком загальних принципів, яких треба дотримуватись у процесі фармацевтичного виробництва.



Рисунок 3.2 – Вимоги GMP до якості

Ринкові процеси завжди потребують сучасного технічного регулювання фармацевтичної галузі, без якого не можливий якісний розвиток не тільки виробників, а й ринку загалом. Відповідність українських нормативних актів європейському законодавству та міжнародним стандартам дасть змогу вітчизняному фармацевтичному ринку стати більш цивілізованим та прогнозованим, а також отримати можливість використовувати на своїй території передові світові технології [75].

Технологія виробництва гелів на фармацевтичних підприємствах здійснюється відповідно до регламенту.

Для виготовлення гелю використовують стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких лікарських засобів.

Процес виготовлення гелів періодичний або безперервний. Періодичний процес може бути одно-, дво-, триступневим тощо залежно від кількості пристроїв, на яких послідовно проводяться окремі етапи процесу виготовлення гелів.

М'які лікарські форми мають специфічні реологічні властивості і в більшості випадків є неоднорідними дисперсними системами. Тому, щоб уникнути неоднорідності продукту внаслідок нерівномірного розподілу компонентів, утворення газових емульсій та дестабілізації дисперсних систем, слід приділити особливу увагу правильному керуванню процесами, використовуваному обладнанню та температурним умовам зберігання продукції.

Для приготування гелів і кремів компанія «Промвіт» (Україна) пропонує програмовану установку УПКП-70, яка призначена для виробництва м'яких лікарських засобів та косметичних продуктів (кремів, мазей, гелів та паст), в'язкість яких не перевищує 70 000 мПа/с. Конструкція установки відповідає вимогам GMP EU (рис. 3.3) [76].

Склад установки: плавитель, система фільтрації, що обігрівається, та подачі в корпус реактора розплаву, отриманого в плавителі, вакуумний реактор, винесений з корпусу реактора гомогенізатор, зовнішній контур циркуляції продукту, система введення сипких компонентів в зону гомогенізації, автономна

вакуум-система, гнучка система температур приготування продуктів із програмованою швидкістю нагрівання та охолодження.



Рисунок 3.3 – Автоматична установка УПКП-70 («Промвіт, Україна) для виробництва м'яких форм

Клапани на трубопроводах установки обладнані пневмоприводами. Пульт управління оснащений контролером, у пам'яті якого записуються програми приготування в автоматичному режимі необхідної кількості засобів. Опції установки дозволяють оператору, який отримав завдання, після завантаження в реактор необхідних компонентів вибрати з пам'яті контролера потрібну програму і запустити процес приготування продукту в автоматичному режимі.

Рівень автоматизації забезпечує роботу установки за обраною оператором програмою без безпосередньої участі у технологічному процесі. Завдяки цьому виключається ймовірність помилки внаслідок порушення технології та впливу людського фактора на якість кінцевого продукту. Установка в автоматичному режимі підтримує задані технологічні параметри, що відповідають даній програмі (температура продукту, тиск у корпусі реактора, обороти гомогенізатора та мішалки та час їх роботи). Для контролера установки записано шаблон програми алгоритму роботи установки. Використовуючи даний шаблон, технолог виробництва може створювати, коригувати та зберігати в пам'яті контролера індивідуальні програми приготування продуктів (крем, мазь, гель тощо), за якими працюватиме установка.

Крім контролера, пульт управління установки оснащений роутером та модулем WIFI для можливості віддалено отримувати інформацію на персональний комп'ютер або смартфон технолога про хід технологічного процесу в режимі on-line.

Крім того, за потреби можна завантажити архів параметрів поточного процесу та інших завантажень, які відбувалися раніше.

Корпус реактора оснащений:

- приварним еліптичним днищем,
- відкидною еліптичною кришкою з електромеханічним приводом, двома сорочками: теплообмінною та теплоізолюючою.

Кришка реактора оснащена:

- двома мішалками: швидкісною турбінною та тихохідною якірною з плаваючими скребками з тефлону;
- датчиком тиску;
- колектором з двома головками-спрейболами, що обертаються;
- відкидним лючком із оглядовим вікном;
- технологічними штуцерами.

Днище реактора оснащено:

- вентилем нижнього спуску типу butterfly;
- термогільзою із датчиком температури продукту.

Корпус плавителя оснащений:

- приварним конічним днищем;
- двома сорочками: теплообмінною та теплоізолюючою;
- плоскою кришкою, що складається з двох частин, на стаціонарній частині якої встановлена якірна мішалка [76].

Фасування гелю включає процес запаювання кінця туби, протилежного від ковпачка. У більшості випадків технологічний процес є подачею продукту в тару і запаювання протилежного кінця туби з використанням високих температур. Залежно від вимог до продукту, варіанти зварювання також можуть змінюватись. Підсумком процесу стає обрізання ділянки туби, що був запаяний, і надання

упаковці завершеного, естетичного вигляду (рис.3.4). На запаювальному шві друкується дата виготовлення продукту та номер партії.



Рисунок 3.4 – Зовнішній вигляд запаяних туб

Тубонаповнювальна машина ТНМ-50 («Промвіт, Україна») призначена для наповнення та запайки пластикових туб і туб з комбінованого матеріалу – ламінатних, з бар'єрним шаром з алюмінію (ABL) або пластику (PBL), ємністю 30, 40, 50 мл в'язкими, пастоподібними фармацевтичними та косметичними формами (рис. 3.5) [77].



Рисунок 3.5 – Тубонаповнювальна машина ТНМ-50 («Промвіт, Україна»)

Продуктивність номінальна, регульована, туб/хв: до 25.

Розміри туб, мм: Діаметр 25, Висота 85 ... 175.

Тип дозатора: поршневий.

Спосіб дозування: об'ємний, з наступним масконтролем.

Об'єм дози, мл: 5...100.

Точність дозування, %: ± 1 .

Об'єм проміжної ємності для продукту, дм³ (л): 25.

Температура продукту, град. °C: 20...70.

Встановлена потужність, кВт: 1,5.

Напруга мережі живлення, В: 220/380.

Частота мережі живлення, Гц: 50.

Стиснене повітря клас забрудненості 7 за ГОСТ 17433-80.

Тиск стисненого повітря, кг/см²: 4,5...10.

Витрата стисненого повітря, м³ /година, не більше: 5,19.

Висота несучої поверхні каруселі над рівнем підлоги, мм: 1000±20.

Кількість гнізд у каруселі, шт.: 10.

Завантаження та орієнтація туб: ручна.

Вивантаження: автоматичне.

Маса, кг, не більше: 275.

Габаритні розміри, мм, не більше: Довжина 1080; ширина 750; висота 1785.

Матеріали виготовлення машини: деталі та вузли, що контактують з фасованим продуктом – сталь AISI 304, ASTM США, відповідають вимогам GMP [77].

Картонажна машина TopLoader IWK для пакування забезпечує високоефективне виробництво: автоматична й швидка зміна формату; компактність; учасне управління; універсальність; модульна конструкція; «розумна» система транспортування; можливість універсального компонування; підходить для всіх дизайнів упаковки (рис.3.6) [78].



Рисунок 3.6 – Картонажна машина TopLoader IWK

Параметри форматів залежать від типу пачки/продукту:

Довжина пачки (A): 90 – 180 мм.

Ширина пачки (B): 50 - 150 мм.

Висота пачки (H): 15 – 80 мм

Продуктивність: 80 - ~ 210 пачок/хв.

Продукти без перегородок: маленькі флакони/пляшечки, продукти, що штабелюються.

Продукти з перегородками – шприци, флакони, ампули.

Модульна конструкція зони упаковки, що відповідає вимогам GMP (конструкція столу), легко піддається очищенню, має гладкі анодовані поверхні.

Машину можна дооснастити додатковими модулями.

Рама машини та корпус шафи керування зі сталі покриті порошковою фарбою, дверцята шафи керування та передні панелі у видимій області виконані з матової нержавіючої сталі. Шафи керування машини інтегровані як у верхню, так і нижню частину рами модуля. Кабелі та шланги, як правило, заховані всередину рами.

Прозорі захисні огороження виконані з полікарбонату (РС), що дозволяє зберігати чітку видимість робочих зон. Великі захисні двері, оснащені кінцевими вимикачами, забезпечують зручний доступ до робочих зон при зміні формату та усунення несправностей. Захисні двері блокуються відповідно до принципу розриву ланцюга, двері автоматично розблоковуються після повної зупинки лінії.

Інтелектуальна транспортна система з супутниками, що індивідуально керуються, забезпечує завантаження в залежності від вимог, що пред'являються до продуктивності на всіх станціях.

Легка та зручна зміна формату за допомогою шпинделів та цифрових лічильників, форматні частини сконструйовані для швидкої заміни.

Роботи-виконавці оснащені змінними інструментами, що використовуються для закривання. Пенали акуратно закриваються і одночасно переносяться роботом на вихідний конвеєр.

Багатоосьова сервосистема для приводу та керування машини.

Управління виробничим процесом. Система управління виключає неповне завантаження в пачки (пенали) згідно з принципом «хорошої упаковки». Система керування захищає картонер із верхнім завантаженням та продукт під час переміщення через машину. Три накопичувачі для складених викрійок пачки, які оператор завантажує вертикально в накопичувачі. Складені форми пачок захоплюються і переміщуються на станцію формування, де відбуваються їх формування та розміщення на транспортні супутники.

Три накопичувачі для складених викрійок пачки, які оператор завантажує вертикально в накопичувачі. Складені форми пачок захоплюються і переміщуються на станцію формування, де відбуваються їх формування та розміщення на транспортні супутники.

Максимальний розмір викрійок пачок: Довжина: 500 мм; Ширина: 400 мм.

Швидкість: до 90 пачок/хв.

Три накопичувачі для крою утримувачів, які оператор завантажує вертикально в накопичувачі. Заготовки захоплюються, формуються та розміщуються на супутниках, після чого вклеюються у пачки.

Картонажна машина TopLoader IWK повністю відповідає вимогам GMP: має сучасний дизайн; сучасні методи очищення лінії; підтримує високі стандарти гігієни [78].

Для забезпечення заданого об'єму випуску продукції лікарського препарату Троксерутин гель 2% по 40 г у тубі необхідно розрахувати необхідну кількість сировини і матеріалів. Матеріальний баланс виробництва 3100 туб лікарського препарату наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Матеріальний баланс серії

Найменування сировини і напівпродуктів	Кількість, кг	Найменування кінцевого продукту, відходів	Кількість, кг
Витрачено		Отримано	

Троксерутин	2,63	Троксерутин, гель	124,00 кг
Спирт етиловий 96%	19,72	розфасований, в т.ч.:	або
Гліцерин	7,89		3100 туб
Трилон Б	0,06		по 40 г
Карбопол	1,31	Троксерутин	2,48
Натрій гідроксид	0,31	Спирт етиловий	18,60
Вода очищена	99,52	Гліцерин	7,44
		Трилон Б	0,06
		Карбопол	1,24
		Натр їдкий	0,30
		Вода очищена	93,88
		Відходів:	Немає
		Втрати:	7,44
		в т.ч.:	
		Троксерутин	0,15
		Спирт етиловий 96%	1,12
		Гліцерин	0,45
		Трилон Б	—
		Карбопол	0,07
		Натр їдкий	0,01
		Вода очищена	5,64
Разом:	131,44	Разом:	131,44

Перелік основного і допоміжного обладнання з урахуванням заданого об'єму виробництва у кількості 3100 туб гелю Троксерутин наведено в табл. 5.2

Таблиця 3.2 – Специфікація обладнання

Найменування	Кількість, од.	Маса
1	2	3
Ваги медичні промислові електронні ТВ1-150-50-12р. Межа зважування: 150 кг. Дискретність: 50 грам. Розмір, мм: 600x700. Нержавіючий майданчик. Робота від мережі. Робота від акумулятора - опція на замовлення. Підсумовування. Тарування. Індикатор розміщується на стійці або спереду на пластині. Підвищений захист від навантаження. Інтерфейс RS-232 для підключення до ПК. Температура роботи: від -10 до +40°C. Датчик із ступенем захисту IP65 – 1 шт. Індикатор ТВП-12ер у пластиковому корпусі, ступінь захисту IP40. Україна.	1	16 кг

Ваги електронні WLC 20/C/1. Межа зважування 20000 г. Дискретність 0,1 г. Абсолютна погрішність $\pm 0,1$ мг. Мінімальна межа 5 г. Платформа, мм: 195x195. Компенсація тари. Робоча температура: від +15 до +30°C. Клас точності згідно ДСТУ EN 45501-II. Виробник: Польща ТМ Radwag.	1	5 кг
Ємність проміжна. Покупний виріб. Місткість 10 л. Завантаження і вивантаження – вручну. Діаметр, мм: 280.	Достатня кількість	
Мірний циліндр. Місткість 2 л. Ціна поділки – 20 мл. Припустима погрішність – не більш $\pm 0,25\%$.	2	
Установка УПКП-70 («Промвіт, Україна) для виробництва м'яких форм. Робочий об'єм реактора, л: 70. Мінімальне завантаження, л: 10. Робочий об'єм плавителя, л: 20. Швидкість мішалок, об/хв: якірної 0-60; швидкісної 0-1000. Плавне регулювання. Швидкість мішалки в плавителі, об/хв: 30 (фіксована). Швидкість обертання ротора гомогенизатора, об/хв: 0-3000 (плавне регулювання). Робочий тиск, бар: в корпусі реактора -0,6 до +0,4; в рубашці - атмосферний. Робоча температура, °C: в реакторі +20 ... +99; в плавителі +20 ... +99. Потужність, кВт: 19. Матеріал: сталь AISI 316 L, ASTM США. Розмір, мм: 1655x871. Висота, мм: 1930.	2	470 кг
Тубонаповнювальна машина ТНМ-50 («Промвіт, Україна), Франція. Продуктивність 25 уп/хв. Габаритні розміри, мм: 1080x750x1785. Об'єм завантажувального бункера 25 л. Завантаження автоматичне, вивантаження самопливом.	1	275 кг
Машина для упакування туб у пачку. Виробник: фірма «Kalix», Франція. Продуктивність 50 уп/хв. Споживана потужність двигуна 10 кВт. Струм трифазний, напруга 380 В. Тиск стиснутого повітря від 0,4 до 0,6 кПа. Габаритні розміри, мм: довжина 1250, ширина 1240, висота 1350. Завантаження автоматичне, вивантаження самопливом.	1	1000 кг

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Стіл пакування готової продукції. Прямокутний, покритий пластиком. Габаритні розміри, мм: 800x800x700. Чехія.	1	
Пересувна ємність із кришкою. Об'єм 200 л.	1	
Картонажна машина TopLoader IWK. Максимальний розмір пачок, мм: довжина 90 – 180, ширина 50 - 150, висота 15 – 80. Продуктивність: 80 - ~ 210 пачок/хв.	1	120 кг

3.2. Опис технології виробництва

Технологічний процес виробництва гелю повинен складатись із раціонально спланованої системи взаємопов'язаних процесів із оптимально скоординованими входами та виходами кожного з них. Відповідно до провідних фармакопей світу, технологія м'яких лікарських форм повинна складатися із підготовки основи і введення до неї АФІ [4, 6].

Таким чином, технологічний процес має розпочинатись із підготовки основи гелю. Варто звернути увагу, що під час приготування водного розчину карбополу 980 NF порошок слід насипати на поверхню води через сито, щоб уникнути кластеризації.

Після нейтралізації розчину карбополу натрій гідроксидом одержаний гель вакуумується у реакторі для видалення пухирців повітря. Далі для кожної технологічної стадії необхідно враховувати розчинність АФІ гелю, послідовність змішування компонентів, температуру та інші параметри, що впливають на якість лікарського засобу.

Технологічний процес отримання гелю складається із таких етапів, як допоміжні роботи, основний технологічний процес, упаковка, маркування та відвантаження готового продукту на склад.

На етапі допоміжних робіт забезпечують підготовку приміщень, персоналу, обладнання, лікарських та допоміжних речовин, матеріалів пакування тощо. Усі стадії основного технологічного процесу та пакування проводять у класі чистоти D. Сировину для виготовлення гелю після

проходження вхідного контролю транспортними візками передають на стадії основного технологічного процесу.

Стадія 1. Підготовка сировини

Сировину після вхідного контролю доставляють на ділянку на транспортних візках. У збірниках на вагах зважують та відмірюють необхідну кількість дозволених до технологічного процесу АФІ та допоміжних речовин, згідно виробничої формули з урахуванням розрахованих втрат: троксерутин, гліцерин, трилон Б, карбопол, натрій гідроксид, спирт етиловий 96% та воду очищену.

Стадія 2. Приготування розчину натрій гідроксиду

Регламентовану кількість води очищеної змішують із розрахованою кількістю натрію гідроксиду концентрованого протягом 30 хвилин при 20 ± 5 об/хв. до повного розчинення. Передають 30%-розчин натрій гідроксиду на стадію 5 отримання гелю разом.

Стадія 3. Отримання водного розчину троксерутину

У реакторі, обладнаному рамною мішалкою та пароводяною оболонкою, готують розчин-концентрат троксерутину шляхом розчинення АФІ у воді очищеній при перемішуванні (48 об/хв) протягом 30 хв.

Розчин перевіряють на прозорість. При негативному результаті розчин перемішують до повної розчинності лікарської субстанції.

Стадія 4. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної переносять у реактор, який прогрівають пуском в оболонку гарячої води (55 ± 5 °C), додають порціями за 4-5 разів, перемішуючи по 10-15 хв., карбопол. Виключають мішалку і залишають для набухання на 10-12 год. Після набухання карбопол перемішують до отримання однорідної маси лопатевим змішувачем зі швидкістю обертання 45 об./хв протягом 30 хв. і нейтралізують 30%-розчином натрія гідроксида, потім гомогенізують протягом 60 хв. (20 ± 5 об/хв.). Контроль рН 5,0-7,0.

Стадія 5. Виготовлення гелю

У реактор-гомогенізатор із гелевою основою додають порціями спирт етиловий 96%, перемішують після додавання кожної порції протягом 10 хв.; час перемішування після додавання загальної кількості спирту 20 хв. Далі по чергово завантажують трилон Б і гліцерин і перемішують по 10 хв. після кожної порції (20 ± 5 об/хв.). Час перемішування після повного завантаження гліцерину 20 хв. Контроль рН 5,0-7,0.

Потім додають водний розчин троксерутину. Отриману суміш гомогенізують зі швидкістю обертання 15-20 об/хв 20 хв. із використанням рамного змішувача і вакууму до отримання однорідної маси.

Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора і проводять проміжний контроль готового гелю, що має відповідати вимогам проекту МКЯ. Після отримання результатів про відповідність показникам якості гель відвантажують у збірник за допомогою стиснутого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа та передають на стадію дозування гелю у туби.

Стадія 6. Фасування гелю

Гель транспортують порціями в бункер тубонаповнювального автомата при кімнатній температурі і дозують по 40 г у туби алюмінієві для медичних цілей з мембраною та латексним кільцем. Проводять контроль точності дозування на вагах із ціною поділки 0,05 г, продуктивності автомата і правильності маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 7. Пакування та маркування

Кожну тубу разом з інструкцією до медичного застосування вкладають у пачки з картону. Перевіряють комплектність пакування (туба і бушон, інструкція до медичного застосування), а також правильність, відповідність і чіткість маркування.

Стадія 8. Пакування в групову тару

Лікарський засіб у вторинному пакуванні (у пачках) пакують у групове пакування за допомогою автомата для пакування пачок у коробки. Серію готового продукту формують з одного завантаження реактора-гомогенізатора. Перевіряють кількість пачок у коробці.

Із серії готового лікарського засобу відбирають середню пробу для аналізу. Отриманий гель повинен бути однорідним, прозорим та відповідати усім вимогам фармакопейної статті на гель «Троксерутин 2%». Кількісний вміст троксерутину в 1 г гелю повинен складати 0,019-0,021 г.

Після підтвердження відповідності серії препарату нормативній документації гель разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де зберігають в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 ° С до відвантаження.

3.3. Технологічна схема виробництва

Технологічну схему виробництва гелю для місцевого застосування на основі троксерутину наведено на рис. 3.7.

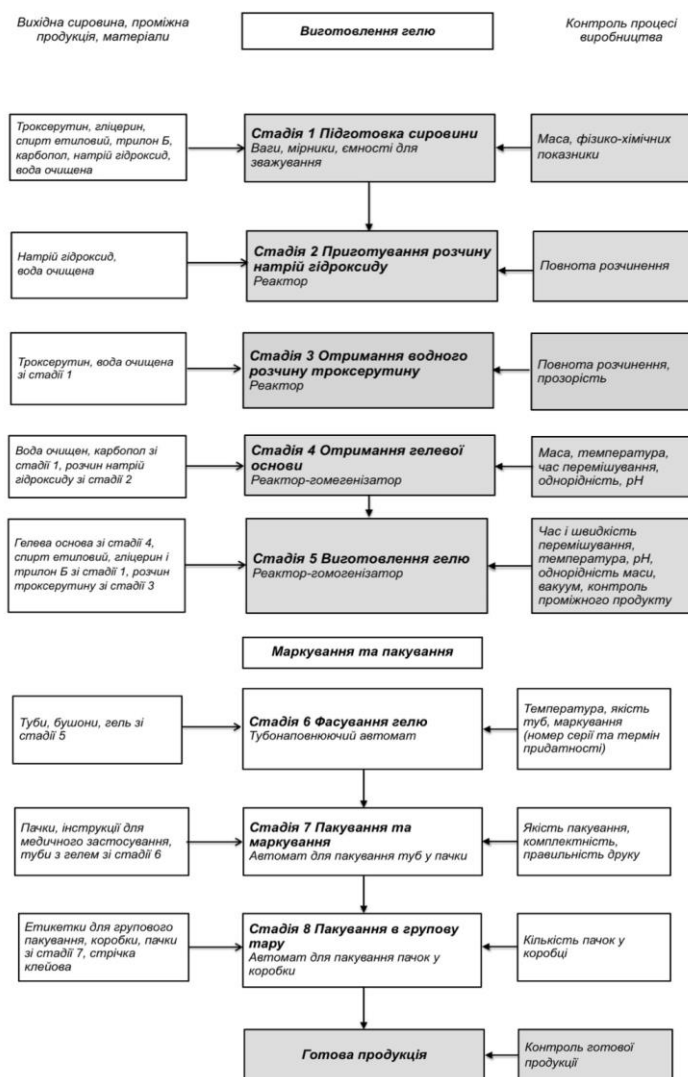


Рисунок 3.7 – Технологічна схем виробництва гелю на основі троксерутину

3.4. Контроль виробництва

Точки контролю виробництва гелю Троксерутин наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Контроль виробництва гелю Троксерутин

№ контр. точки	Об'єкт контролю і параметр перевірки	Метод контролю	Періодичність контролю	Регламентований норматив
1	2	3	4	5
Стадія 1. Підготовка сировини				
К 1.1	Зважування сировини: маса, кг -троксерутин; -спирт етиловий; -гліцерин; -трилон Б; -карбопол; -натрій гідроксид; -вода очищена	Ваговий	Кожна партія	2,63 19,72 7,89 0,06 1,31 0,31 99,52
Стадія 2. Приготування розчину натрій гідроксиду				
К 2.1	Завантаження сировини: маса, кг -натрій гідроксиду; -води очищеної	Ваговий	Кожне завантаження	0,31 0,74
К 2.2	Контроль якості розчинення	Візуальний	Кожне завантаження	Однорідність, відсутність нерозчинених часток
Стадія 3. Отримання водного розчину троксерутину				
К 3.1	Завантаження сировини: маса, кг -троксерутину; -води очищеної	Ваговий	Кожне завантаження	2,63 25
К 3.2	Контроль якості розчинення	Візуальний	Кожне завантаження	Однорідність, відсутність нерозчинених часток
Стадія 4. Отримання гелевої основи				
К 4.1	Завантаження сировини: маса, кг -карбополу -води очищеної	Ваговий	Кожне завантаження	1,31 73,05

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
К 4.2	Час набухання карбополу	Хронометричний	Кожне завантаження	10-12 год.
К 4.3	Час перемішування після набухання	Хронометричний	Кожне завантаження	20 хв.
К 4.4	Контроль однорідності змішування	Візуальний	Кожне завантаження	Однорідність, відсутність грудочок
К 4.5	Завантаження 30%-розчину натрій гідроксиду: маса, кг	Ваговий	Кожне завантаження	1,05
К 4.6	Час перемішування після додавання 30%-розчину натрій гідроксиду	Хронометричний	Кожне завантаження	20 хв.
К 4.7	Контроль рН	Методика	Кожне завантаження	5,0-7,0
Стадія 5. Виготовлення гелю				
К 5.1	Завантаження сировини: маса, кг -спирту етилового	Ваговий	Кожне завантаження	19,72
К 5.2	Час перемішування після додавання кожної порції	Хронометричний	Кожне завантаження	10 хв.
К 5.3	Час перемішування після додавання усього обсягу спирту	Хронометричний	Кожне завантаження	20 хв.
К 5.4	Завантаження сировини: маса, кг трилону Б	Ваговий	Кожне завантаження	0,06
К 5.5	Час перемішування після додавання	Хронометричний	Кожне завантаження	10 хв.
К 5.6	Завантаження сировини: маса, кг гліцерин	Ваговий	Кожне завантаження	7,89

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
К 5.7	Час перемішування після додавання кожної порції	Хронометричний	Кожне завантаження	10 хв.
К 5.8	Час перемішування після додавання усього обсягу гліцерину	Хронометричний	Кожне завантаження	20 хв.
К 5.9	Час перемішування після додавання кожної порції водного розчину троксерутину	Хронометричний	Кожне завантаження	10 хв.
К 5.10	Час перемішування після додавання усього обсягу водного розчину троксерутину	Хронометричний	Кожне завантаження	20 хв.
К 5.11	Контроль напівпродуктів: -справжність; -РН; -однорідність; -кількісне визначення	Методики	Кожну серію	Вміст троксерутину від 0,019 до 0,021 г; вміст 96% спирту від 0,13 до 0,165 г; вміст гліцерину від 0,054 до 0,066 г
Стадія 6. Фасування гелю				
К 6.1	Контроль маси вмісту упаковки	Методика	Кожну серію	Не менше 40 г
К 6.2	Контроль маркування туби	Візуальний	Кожну тубу	Україна, назва і товарний знак виробника, адреса, назва препарату, маса в грамах, вміст діючої речовини, умови зберігання, термін придатності, номер серії, реєстраційний номер
Стадія 7. Пакування та маркування				
К 7.1	Контроль маркування на пачці	Візуальний	Кожну пачку	

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
К 7.2	Контроль кількості отриманих пачок	Візуальний		3,1 тис.
К 7.3	Контроль кількості упаковок у коробці	Візуальний		40
К 7.4	Контроль маркування на груповій етикетці	Візуальний		аналогічний напису на тубі з додаванням кількості туб у коробці і штрих-коду
К 7.5	Готова продукція	Якість продукції	Кожну партію	Відповідність парам.якості АНД Троксерутин гель 2% по 40 г у тубах

3.5. Контроль сировини і матеріалів

В таблицях 3.4, 3.5 наведені основні показники, які необхідно перевіряти під час вхідного контролю сировини та матеріалів.

Таблиця 3.4 – Характеристика основної сировини гелю Троксерутин

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Примітки
Троксерутин	Пакування, маркування, зовнішній вигляд, справжність, розчинність, прозорість розчину, кольоровість розчину, рН, компонентний склад О-гідроксизаміщених поєднань рутину і рутин, залишкова кількість органічних розчинників (спирт метиловий і ізопропіловий), сульфати, втрати маси при висушуванні, натрію хлорид, сульфатна зола і важкі метали, кількісне визначення, мікробіологічна чистота	Основна діюча речовина

Продовження таблиці 3.4

1	2	3
Вода очищена	Зовнішній вигляд, органолептичні показники, рН, мікробіологічна чистота	Допоміжна речовина
Гліцерин	Пакування, маркування, опис, справжність, чистота, щільність, показник заломлення, кислотність, ефірне число, ефірне число після ацетилювання, вміст складних ефірів або зв'язаних спиртів, свободних спиртів, загальний вміст спиртів, фенолів, розчинність, температура застигання, мікробіологічна чистота	Допоміжна речовина
Карбопол 980NF	Пакування, маркування, опис, справжність, структурна в'язкість, свободна акрилова кислота, бензол, важкі метали, зола, втрати маси при висушуванні, кількісне визначення, мікробіологічна чистота	Компонент основи
Натрію гідроксид	Пакування, маркування, зовнішній вигляд, масова частка NaOH	Допоміжна речовина
Спирт етиловий 96% або Спирт етиловий ректифікований вищої очистки	Пакування, маркування, зовнішній вигляд, смак, колір, запах, вміст етилового спирту, проба на чистоту з сірчаною кислотою	Допоміжна речовина
Трилон Б	Пакування, маркування, нерозчинні у воді речовини, хлориди, залізо, важкі метали, рН 5%-водного розчину, мікробіологічна чистота	Допоміжна речовина

**Таблиця 3.5 – Характеристика матеріалів для виробництва гелю
Троксерутин**

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Примітки
1	2	3
Листок-вкладка «Пакувальник»	Згідно оригінал-макету	Для пакування
Інструкція для медичного застосування	Згідно оригінал-макету	Для пакування

Продовження таблиці 3.5

1	2	3
Коробки картонні (285x170x140)	Розміри, зовнішній вигляд	Для пакування
Стрічка клейова, ширина 70 мм	Ширина, якість клейової поверхні	Для пакування
Пачки	Розміри, зовнішній вигляд, відповідність оригінал-макету	Для пакування

3.6. Контроль готового продукту та схема валідації технологічного процесу

Враховуючи склад, технологію та призначення розробленого гелю контроль його якості необхідно здійснювати відповідно до вимог статті ДФУ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», а саме, слід дослідити такі показники: «Опис», «Ідентифікація», «Однорідність», «рН», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота».

Органолептичні дослідження

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості модельних зразків (колір, запах, консистенція тощо). Зовнішній вигляд та колір визначали, переглядаючи мазки гелю шаром 2-4 мм, нанесені на предметне скло.

За зовнішнім виглядом гель – однорідна гелеподібна маса світло-жовтого кольору без згустків, без сторонніх домішок.

Однорідність визначали за методикою ДФУ (2.0). Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, сторонні включення й ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція частинок, коагуляція. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати тест.

Фізико-хімічні дослідження

Визначення значення рН. рН модельних зразків гелевих основ і модельних зразків гелів визначали потенціометрично на рН-метрі рН-150 МІ (Хімтест, Україна) за методикою, викладеною в ДФУ (2.0, 2.2.3).

Із модельних зразків виготовляли 10 % розчин, за кінцевий результат випробування брали середнє арифметичне двох паралельних визначень, допустима розбіжність між якими не перевищує 0,1 одиниці рН.

При визначенні числового значення рН п'ятьох зразків гелю отримали такі значення: $6,66 \pm 0,11$; $6,76 \pm 0,10$; $6,80 \pm 0,22$; $6,85 \pm 0,21$; $6,91 \pm 0,11$; ($n=5$). Отримані результати дослідження дозволили запропонувати критерій для чисельного значення водневого показника гелю від 6,0 до 7,0 (норматив 5,5-7).

Ідентифікація. Якість препарату перевірялась шляхом проведення характерних реакцій на флавоноїди, що мають фенольні гідроксили в орто-положенні, а саме:

- 2 г препарату розчиняли у 20 мл води; 5 мл отриманого розчину змішували з 2 мл 2 М розчину NaOH. При цьому спостерігалось збільшення інтенсивності жовтого кольору (флавоноїди);

- 1 г препарату у пробірці перемішували з 5 мл води (до повного розчинення), додавали 1 мл кислоти хлористоводневої та 0,05 г порошку магнію металевого або магнієвої стружки. Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди);

- 1 г препарату помішали у пробірку та розчиняли у 5 мл води. До 2 мл отриманого розчину додавали 1 г цинку гранульованого та 2 мл кислоти хлористоводневої. Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди).

Кількісне визначення троксерутину. Для ідентифікації оксиетильованих похідних рутину використовували УФ-спектр розчину препарату з розчином алюмінію хлориду. УФ-спектр поглинання цього розчину в області від 300 до 400 нм мав максимум при довжині хвилі (350 ± 2) нм і плече при довжині хвилі 380-395 нм (рис. 3.8).

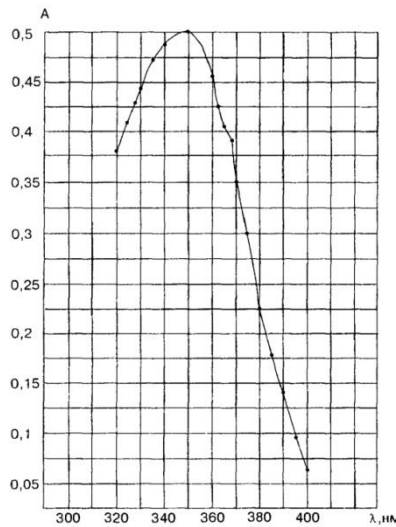


Рисунок 3.8 – УФ- спектр гелю Трохсерутин 2%

Кількісне визначення суми гідроксиетильованих похідних рутину в гелі визначали за допомогою вимірювання оптичної щільності розчину гелю при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм з використанням води як розчину порівняння. Вміст трохсерутину (X) у 1 г препарату розраховували за формулою:

$$X = \frac{D_1 \times 100 \times 100}{250 \times m \times 5 \times 100} = \frac{D_1 \times 2}{25 \times m},$$

де D_1 - оптична густина випробуваного розчину; m — маса наважки препарату, г; 250 - питомий показник поглинання 1 % розчину трохсерутину стандарту у воді при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Вміст трохсерутину в гелі коливався в межах $2,0 \pm 5\%$ (0,019-0,021 г).

Мікробіологічна чистота. Гель Трохсерутин 2% має високий вміст водної фази, що надає переваги порівняно з іншими ЛЗ на жировій основі: гель має значний ефект зволоження, гарну проникність АФІ крізь поверхневі шари шкіри, йому не притаманний «жировий» блиск. Серед недоліків можна зазначити те, що гель представляє собою середовище для розвитку мікроорганізмів, які можуть сприяти появі гнійничкових уражень на поверхні шкіри або призвести до псування ЛЗ. Тому у склад гелю додано спирт етиловий 96% у якості консерванту, для перевірки консервуючої здатності якого були проведені дослідження (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Дослідження гелю Трохсерутин на мікробіологічну чистоту

Експозиція	Вимоги ЕР (критерій В)		Кількість мікроорганізмів, КОЕ/МЛ			
	кількість бактерій, КУО/мл	кількість грибів, КУО/мл	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C.albicans</i> NCTC 885	<i>A.Niger</i> ВКП 153
Норма	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$7 \cdot 10^5$	$3,59 \cdot 10^6$	$1,23 \cdot 10^5$	$1,23 \cdot 10^5$
2 доби	-	-	$1,61 \cdot 10^4$	НР	$5,09 \cdot 10^4$	$1,77 \cdot 10^4$
7 діб	-	-	НР	НР	НР	$5,5 \cdot 10^1$
14 діб	$1 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^5$	НР	НР	НР	НР
28 діб	НР	НР	НР	НР	НР	НР

Згідно з результатами досліджень можна зробити висновок, що за ефективністю консерванту у гелі Трохсерутин 2%, що розроблявся, відповідає вимогам Європейської фармакопеї: через 14 діб кількість бактерій повинна зменшуватись на 3 порядки, кількість грибів та мікроорганізмів на першу і на 28 добу не повинна збільшуватись [79]. Таким чином, склад гелю Трохсерутин 2% є стійким до росту бактерій і грибів у процесі зберігання.

Таблиця 3.7 – Результати контролю гелю Трохсерутин 2%

Найменування показника	Вимоги	Свіжоприготовлений	Термін зберігання 3 місяці
1	2	3	4
Опис	Гель світло-жовтого кольору, однорідної консистенції зі специфічним запахом	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Проект АНД	Відповідає	Відповідає
pH	Від 5,5 до 7,0	$6,65 \pm 0,1$	$6,65 \pm 0,2$
Вміст трохсерутину	$2,0 \pm 5\%$	0,0195	0,0195
Маса вмісту упаковки, г	Не менше 40,0	$39,5 \pm 0,5$	$39,0 \pm 0,5$
Герметичність	Упаковка герметична	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота, в 1 г	<i>St. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> – відсутність у 1,0 г препарату	відсутні	Відсутні

На дослідних серіях гелю Троксерутин 2% було проведено оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виробництва із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації.

Валідація технологічного процесу здійснюється із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виробництва лікарського засобу. Об'єктом валідації є технологічний процес виробництва гелю Троксерутин 2%. Критичними параметрами технологічного процесу є такі параметри, варіабельність яких може впливати на показники якості напівпродукту і готового препарату.

Такі параметри є об'єктом контролю та моніторингу. Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами були визначені під час оптимізації технології на дослідній серії гелю Троксерутин 2% (табл. 3.3).

Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на промислових серіях препарату.

Під час проведення технологічного процесу гелю було проконтрольовано критичні показники.

Таблиця 3.8 – Схема валідації технологічного процесу виробництва гелю Троксерутин

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		с062024	с072024	с082024	Так	Ні
1	2	3	4	5	6	7
<i>Контроль сировини</i>						
Якість сировини	Документальне підтвердження якості сировини				Так	

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Стадія 1. Підготовка сировини						
Статус ваг	Свідоцтво метрологічної повірки				Так	
	Проведене калібрування ваг				Так	
Кількість сировини:	Згідно вимог технології виробництва					
-троксерутин; -спирт етиловий; -гліцерин; -трилон Б; -карбопол; -натрій гідроксид; -вода очищена					Так Так Так Так Так Так Так	
Стадія 2. Приготування розчину натрій гідроксиду						
Завантаження сировини	натрій гідроксид; вода очищена				Так	
Режим роботи мішалки	20 ±5 об/хв	20 об/хв	15 об/хв	25 об/хв	Так	
Час перемішування	15-20 хв	20 хв	15 хв	18 хв	Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	
Стадія 3. Отримання водного розчину троксерутину						
Завантаження сировини	троксерутин; вода очищена				Так	
Режим роботи мішалки	48 ± 5 об/хв	48 об/хв	50 об/хв	45 об/хв	Так	
Час перемішування	20-30 хв	20 хв	25 хв	30 хв	Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Стадія 4. Отримання гелевої основи						
Завантаження сировини	карбопол вода очищена				Так	
Час набухання карбополу	10-12 год	10 год	11 год	12 год	Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача - 45 об/хв, якірного змішувача - 25 об/хв				Так	
Час перемішування	20-25 хв	20 хв	22 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Завантаження сировини	розчин натрій гідроксиду					
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача - 45 об/хв, якірного змішувача - 25 об/хв				Так	
Час перемішування	20-25 хв	20 хв	22 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 5. Виготовлення гелю						
Завантаження сировини	Спирт етиловий 96%				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача - 45 об/хв, якірного змішувача - 25 об/хв				Так	
Час перемішування	20-25 хв	20 хв	22 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Завантаження сировини	Тритон Б				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача - 45 об/хв, якірного змішувача - 25 об/хв				Так	

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Час перемішування	20-25 хв	20 хв	22 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Завантаження сировини	Гліцерин				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача - 45 об/хв, якірного змішувача - 25 об/хв				Так	
Час перемішування	20-25 хв	20 хв	22 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Контроль якості готового продукту						
Опис Ідентифікація Однорідність рН Кількісне визначення					Так Так Так Так Так	
Стадія 6. Фасування гелю						
Установка маси дозування	40,1 г				Так	
Контроль маси вмісту туби	Не менше 40 г				Так	
Якість гелю у тубах	Згідно МКЯ				Так	
Контроль умов зберігання	За температури не вище 25 ° С				Так	
Стадія 7. Пакування та маркування						
Контроль якості готового продукту	Згідно МКЯ				Так	
Контроль умов зберігання	За температури не вище 25 ° С				Так	

Висновки до розділу 3

На підставі структурно-механічних, фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень розроблено раціональну технологію виробництва лікарського засобу для місцевого застосування у формі гелю на основі троксерутину та описано наступні стадії виробництва: підготовка сировини; приготування розчину натрій гідроксиду; отримання водного розчину троксерутину; отримання гелевої основи; виготовлення гелю; фасування гелю; пакування та маркування; пакування в групову тару і на їх основі складено технологічну схему.

Здійснено опис і характеристику основного технологічного обладнання, яке застосовується для виготовлення ЛЗ Трохсерутин гель 2% у тубах по 40 г. Складено матеріальний баланс та специфікацію обладнання. Усе обладнання відповідає вимогам GMP.

Визначено критичні точки виробництва та наведено основні показники, які необхідно перевіряти під час входного контролю сировини та матеріалів.

Враховуючи склад, технологію та призначення розробленого гелю Трохсерутин 2% контроль його якості здійснювали відповідно до вимог статті ДФУ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», а саме досліджували наступні показники: «Опис», «Ідентифікація», «Однорідність», «рН», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота». За всіма показниками гель Трохсерутин 2% відповідав вимогам ДФУ.

Під час проведення технологічного процесу виготовлення гелю Трохсерутин 2% було проконтрольовано критичні показники та складено схему валідації технологічного процесу виробництва ЛЗ для нашкірного застосування.

ВИСНОВКИ

У результаті аналізу українського ринку ангіопротекторів було встановлено, що підгрупа С05 «Ангіопротектори» представлена у кількості 102 ЛП. Асортимент підгрупи розподіляється наступним чином: С05А «Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування» — у кількості 33 ЛЗ (32,4%); С05В «Засоби, що застосовуються у разі варикозного розширення вен» — у кількості 18 ЛЗ (17,6%); С05С «Капіляростабілізуючі засоби» — у кількості 51 ЛЗ (50,0 %).

Загалом ангіопротектори, які зареєстровані в Україні станом на липень 2024 року, представлені в найбільшій кількості вітчизняними виробниками (56,9%), але імпортозалежність ринку залишається. Лікарських засобів на основі троксерутину на українському ринку 14 найменувань.

Троксерутин є флавонолом, отриманим з рутозиду. Широко застосовується при лікуванні хвороб вен завдяки венотонізуючій, ангіопротекторній, протизапальній, протинабряковій та антиоксидантній дії.

Було проведено розробку лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування на основі троксерутину для симптоматичного лікування венозної недостатності, передварикозного і варикозного синдрому, поверхневого тромбофлебіту, флебіту і післяфлебітних станів. Обґрунтовано склад лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування, %: троксерутин - 2; гліцерин - 6; трилон Б - 0,05; карбопол- 1; натрій гідроксид 30% - 0,8; вода очищена - до 100.

Проведені дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з троксерутином свідчили про відповідну якість лікарського засобу.

Для ефективного очищення фармацевтичного обладнання на підприємстві від препарату троксерутину гелю для зовнішнього застосування було розроблено аналітичну методику та встановлено, що допускається вміст троксерутину не більше 58 мг/змив після обробки або не більше 58 ppm (0,0058 %) у розчині.

Експериментально доведено, що методика контролю ефективності очищення обладнання від залишків троксерутину методом ВЕРХ є коректною.

На підставі структурно-механічних, фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень розроблено раціональну технологію виробництва лікарського засобу для місцевого застосування у формі гелю на основі троксерутину та описано наступні стадії виробництва: підготовка сировини; приготування розчину натрій гідроксиду; отримання водного розчину троксерутину; отримання гелевої основи; виготовлення гелю; фасування гелю; пакування та маркування; пакування в групову тару і на їх основі складено технологічну схему.

Здійснено опис і характеристику основного технологічного обладнання, яке застосовується для виготовлення ЛЗ Трохсерутин гель 2% у тубах по 40 г. Складено матеріальний баланс та специфікацію обладнання. Усе обладнання відповідає вимогам GMP.

Визначено критичні точки виробництва та наведено основні показники, які необхідно перевіряти під час входного контролю сировини та матеріалів.

Враховуючи склад, технологію та призначення розробленого гелю Трохсерутин 2% контроль його якості здійснювали відповідно до вимог статті ДФУ «М'які лікарські засоби для наскірного застосування», а саме досліджували наступні показники: «Опис», «Ідентифікація», «Однорідність», «рН», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота». За всіма показниками гель Трохсерутин 2% відповідав вимогам ДФУ.

Під час проведення технологічного процесу виготовлення гелю Трохсерутин 2% було проконтрольовано критичні показники та складено схему валідації технологічного процесу виробництва ЛЗ для наскірного застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гарбузова В. Ю, Обухова О. А. Вплив ангіопротекторів з різними механізмами дії на розвиток дистрофічний і склеротичних уражень судинної стінки. *Вісник СумДУ*. 2011. № 1. Т. 11. С. 12-22.
2. Фармацевтична хімія : підруч. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вінниця: Нова Книга, 2011. 560 с.
3. 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.
4. Державна Фармакропея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т.1. 1128 с.
5. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / за ред. О. А. Рубан. Харків: НФаУ, 2015. 374 с.
6. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Технологія ліків: підручник. Вінниця: Нова книга, 2007. 640 с.
7. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / за ред. Д.І.Дмитрієвського. Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. 280 с.
8. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. / за ред. П. О. Безуглого. Харків: Золоті сторінки, 2001. 240 с.
9. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навчальний посібник / за ред. І. М. Перцева. Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 728 с.
10. Чуєшов В. І., Хохлова Л. М., Ляпунова О. О. Технологія ліків промислового виробництва: підручник. Харків: Золоті сторінки, 2003. 720 с.
11. Кіреєв І. В. Ангіопротектори. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2784/angioprotektori> (дата звернення: 15.07.24).
12. Щокіна К. Г. Ангіопротектори. *Велика українська енциклопедія*. URL: <https://vue.gov.ua/Ангіопротектори> (дата звернення: 17.07.2024).

13. Довідник лікарських засобів Компендіум. *Compendium*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/> (дата звернення: 17.07.2024).
14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.06.2024).
15. Проскурова Я. О. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку ангіопротекторних засобів, що застосовуються при варикозному розширенні вен. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали IX міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 18 берез. 2021 р. Харків, 2021. С. 224-226.
16. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38-42.
17. Лукієнко О. В., Квітчата Г. І., Оклей Д. В., Плис С. В. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів для місцевого застосування при хронічній венозній недостатності. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 102-105.
18. Badalzadeh R., Chodari L., Ghorbanzadeh V. Troxerutin, a bioflavonoid, improves oxidative stress in blood of streptozotocin-induced type-1 diabetic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 13, no 2. P. 75–86.
19. The Protective Roles and Molecular Mechanisms of Troxerutin (Vitamin P4) for the Treatment of Chronic Diseases: A Mechanistic Review / M. Zamanian et al. *Current neuropharmacology*. 2021. Vol. 19, no 1. P. 97–110. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200510020744>.
20. Biological and Therapeutic Effects of Troxerutin: Molecular Signaling Pathways Come into View / Z. Ahmadi et al. *Journal of pharmacopuncture*, 24(1), 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3831/KPI.2021.24.1.1>.
21. Troxerutin reduces kidney damage against BDE-47-induced apoptosis via inhibiting NOX2 activity and increasing nrf2 activity / Q Shan et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 2017. 6034692. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6034692>.

22. Elangovan P., Pari L. Ameliorating effects of troxerutin on nickel-induced oxidative stress in rats. *Redox report : communications in free radical research*. 2013. Vol. 18, no 6. P. 224–232. DOI: <https://doi.org/10.1179/1351000213Y.0000000055>.
23. Hepatoprotective effects of phosphatidylserine liposomes on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats / H. Yousefi-Manesh et al. *Journal of cellular biochemistry*. 2019. Vol. 120, no 7. P. 11853–11858. <https://doi.org/10.1002/jcb.28464>.
24. Oxidative stress, aging, and diseases / I. Liguori et al. Clinical interventions in aging. 2018. Vol. 13. P. 757–772. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
25. Troxerutin protects hippocampal neurons against amyloid beta-induced oxidative stress and apoptosis / F. Farajdokht et al.. *EXCLI Journal*. 2017. Vol. 16. P. 1081–1089.
26. Geetha R., Sathiya P. C., Anuradha C. V. Troxerutin abrogates mitochondrial oxidative stress and myocardial apoptosis in mice fed calorie-rich diet. *Chemico-biological interactions*. 2017. Vol. 278. P. 74–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.09.012>.
27. Puchkan L. O., Saliy O. O., Fukleva L. A., Maletsky M. M. Development and research of ointment with essential oil of thyme for the treatment of the scalp and hair parts of the head. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2023. № (2). P. 31-40. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.23.04>.
28. Thomas N. S., George K., Selvam A. A. A. Anticancer mechanism of troxerutin via targeting Nrf2 and NF-κB signalling pathways in hepatocarcinoma cell line. *Toxicology In Vitro*. 2019. Vol. 54. P. 317–329. DOI: [10.1016/j.tiv.2018.10.018](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.10.018).
29. Yu Y., Zheng G. Troxerutin protects against diabetic cardiomyopathy through NF-κB/AKT/IRS1 in a rat model of type 2 diabetes. *Molecular Medicine Reports*. 2017. Vol. 15, no 6. P. 3473–3478. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6456>.
30. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127, no 1. P. e6–e245. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>.

31. Recommendations of the second Indo-U.S. health summit on prevention and control of cardiovascular disease among Asian Indians / E. A. Enas et al. *Indian heart journal*. 2009. Vol. 61, no 3. P. 265–274.
32. Beneficial effects of troxerutin on metabolic disorders in non-obese model of metabolic syndrome / H. Malinska et al. 2009. *PloS one*. Vol. 14, no. 8. e0220377. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220377>.
33. Phosphorylation of GSK-3 β and reduction of apoptosis as targets of troxerutin effect on reperfusion injury of diabetic myocardium / B. Mokhtari et al. *European Journal of Pharmacology*. 2015. Vol. 765. P. 316–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.056>.
34. Beneficial effect of troxerutin on diabetes-induced vascular damages in rat aorta: histopathological alterations and antioxidation mechanism / R. Badalzadeh et al. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2015. Vol. 13, no 2. e25969. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijem.25969>.
35. Rajagopalan G., Chandrasekaran S. P., Carani V. A. Troxerutin attenuates diet-induced oxidative stress, impairment of mitochondrial biogenesis and respiratory chain complexes in mice heart. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2017. Vol. 44, no 1. P. 103–113. DOI: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12671>.
36. Troxerutin attenuates myocardial cell apoptosis following myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibition of miR-146a-5p expression / L. Shu et al. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234, no 6. P. 9274–9282. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27607>.
37. Troxerutin protect sperm, seminiferous epithelium and pituitary-gonadal axis from torsion-detorsion injury: an experimental study / A. Kheirollahi et al. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2018. Vol. 16, no 5. P.315–322.
38. Troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection protects neurovascular units from oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury in vitro / H. Zhao et al. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2018. Vol. 2018. 9859672. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9859672>.

39. Anti-arrhythmogenic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium / M. Najafi et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018. Vol. 102. P. 385–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.047>.
40. Troxerutin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via pi3k/akt pathway in rats / L. Shu et al. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2017. Vol. 44, no 5. P. 1939–1948. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485884>.
41. Troxerutin preconditioning and ischemic postconditioning modulate inflammatory response after myocardial ischemia/reperfusion injury in rat model / R. Badalzadeh et al. *Inflammation*. 2017. Vol. 40, no 1. P. 136–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0462-8>.
42. Separation of complexed semi-synthetic flavonoids by using fused core column in short time / A. Ammar et al. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. Vol: 8, no 3. P. 438-443.
43. Stefova M., Stafilov T., Kulevanova S. HPLC analysis of flavonoids. *Encyclopedia of Chromatography*. 2003. P. 1-7.
44. Валідація аналітичних методик і випробувань. *Державна Фармакопея України*. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 910-929.
45. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Настанова. Лікарські засоби. Валідація процесів». Київ. МОЗ України. 2016. 25 с.
46. Перцев І. М. Лікарська форма. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2076/likarska-forma> (дата звернення: 08.10.24).
47. Перцев І. М. Креми. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3729/kremi> (дата звернення: 08.10.24).

48. Головкін В. О., Лукієнко О. В., Пухальська І. О. Мазі. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1300/mazi> (дата звернення: 08.10.24).
49. Колесник В. П. Гелі. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3205/geli> (дата звернення: 08.10.24).
50. Allen L.V. Basics of compounding: Tips and hints, Part 3: Compounding with ointments, creams, pastes, gels, and gel-creams. *Int. J. Pharm. Compd.* 2014. № 18. P. 228–230.
51. Al Hanbali O.A., Khan H.M.S., Sarfraz M., Arafat M., Ijaz S., Hameed A. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.* 2019. № 69. P. 197–215. doi: 10.2478/acph-2019-0016.
52. Dhiman S., Singh T.G., Rehni A.K. Transdermal patches: A recent approach to new drug delivery system. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011. № 3. P. 26–34.
53. Gad S.C. Semisolid dosages: Ointments, creams and gels. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Volume 5. USA, NJ: John Wiley & Sons, 2008. Pp. 267–312.
54. Maqbool A., Mishra M. K., Pathak S., Kesharwani A. Anuradha Kesharwani Semisolid dosage forms manufacturing: Tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. 2017. URL: https://www.researchgate.net/publication/322925854_Semisolid_dosage_forms_manufacturing_Tools_critical_process_parameters_strategies_optimization_and_recent_advances (дата звернення: 08.10.24).
55. Зарівна М. О. Розробка проєктів методик контролю якості на готові лікарські засоби залежно від виду лікарської форми при вивченні здобувачами вищої освіти дисципліни «Стандартизація лікарських засобів». *Медична освіта*. 2023. № 1. С. 29-34.
56. Блажко І. М., Чубка М. Б., Павлюк Б. В., Грошовий Т. А. Сучасні вимоги провідних фармакопей до характеристики, класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 4. С. 73-81.

57. Руденко В. В. Порівняльна характеристика кінетичних показників діючих речовин, що входять до складу мазей для лікування ран у I та II фазах ранового процесу. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 122–125.
58. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 3. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 732 с.
59. Nassani M. Cleaning validation in the pharmaceutical industry. *J. Validation Technol.* 2015. P. 11–14.
60. McCormick P. Y. «Cleaning Validation» in Pharmaceutical Process Validation / edited by R. I. Berry and R. A. Nash, 2nd edition. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993. P. 319–341.
61. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова МОЗ України. Київ: МОЗ України, 2020. 338 с.
62. Гризодуб О. І., Леонтьєв Д. А. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/237> (дата звернення: 08.10.24).
63. Мінаєва В. О. Хроматографічний аналіз: підручник. Черкаси: Вид. від. ЧНУ імені Богдана Хмельницького, 2017. 284 с.
64. Крюкова А.І., Музиченко М. В., Зуйкіна Є. В. Дослідження з розробки складу засобу для лікування варикозної хвороби. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матер. IX міжнар. наук. - практ. конференції, м. Харків, 11-12 листопада 2021 р. С. 135-139.
65. В.І. Пирогова В. І. , Шурпак С.О., Малачинська М.Й. Варикозна хвороба вен малого таза і синдром хронічного тазового болю — діагностично-лікувальні аспекти. *Здоров'я жінки*. 2014. № 4(90). С. 30-34.
66. Walsh, A., Altmann, T., Basile, R., Bercu, J., Canhoto, A., Mohammad, O., & Shirokizawa, O. Replacing. The MAC/MACO With The MSC: Rethinking How Cleaning Validation Limits Are Calculated. *Outsourced Pharma*. 2022. URL:<https://www.outsourcedpharma.com/doc/replacing-the-mac-maco-with-the-msc-rethinking-how-cleaning-validation-limits-are-calculated-0001> (дата звернення: 15.11.2024).

67. Полякова Д. С. Місцеве лікування як спосіб вирішення проблеми у її зародку: Гепатромбін при поверхневому венозному тромбозі. *Український медичний часопис*. 2023. URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-248525-mistseve-likuvannya-yak-sposib-virishennya-problemi-u-yiyi-zarodku-gepatrombin-pri-poverhnevomu-venoznomu-trombozi (дата звернення: 15.10.2024).
68. Зирко А., Дьомін М. Застосування полімерів Carborol як стабілізаторів для приготування суспензії. *Фармацевтична галузь*. 2021. № 3. С. 25-28.
69. Троксерутин-Дарниця: інструкція. *Tabletki.ua*. URL: <https://tabletki.ua/uk/Троксерутин-дарниця/6775/> (дата звернення: 15.10.2024).
70. Krishna V. S. R., Bagade S. B. Cleaning validation: An important aspect in accessing pharmaceutical residues. *Res. J. Parm. Biol. Chem. Sci.* 2014. Vol. 5. № 2. P.1572-1579.
71. Mamta G., Meenakshi B. Cleaning validation of pharmaceutical dosage forms / G. Mamta, B. Meenakshi. *WJPR*. 2015. Vol. 4. № 9. P. 421 – 436.
72. Nassani M. Cleaning validation in thr pharmaceutical industry. *J. Valid. Tech.* 2005. Vol. 8. P. 11-14.
73. Pawar H. A., Banerjee N. D., Pawar S., Pawar P. Current perspective on cleaning validation in pharmaceutical industry: a scientific and risk based approach. *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.* 201. Vol. 1. №1. P. 8-16.
74. Redmond A. Cleaning Validation Workshop. Singapore: International Society for Pharmaceutical Engineering. 2008. 87 p.
75. Михалко Р., Вахрушев М. Безпечність продукції: регулювання виробництва. *Управління якістю*. 2022. № 1-2 (49-50). С. 92-98.
76. Нова розробка компанії «ПРОМФАРМ» ТМ «ПРОМВІТ»: програмована установка УПКП-70 для приготування мазей та кремів. *Фармацевтична галузь*. 2021. № 4 (87). URL: <https://promoboz.com/journal/2021/4-87-iyun/novaya-razrabotka-kompanii-promfarm-tm-promvit-programmiruemaya->

ustanovka-upkp-70-dlya-prigotovleniya-mazej-i-kremov/ (дата звернення: 15.11.2024).

77. Промвіт: офіційний сайт. URL: <https://promvit.com.ua/tubonapolnitelnaya-mashina-tnm-50/> (дата звернення: 15.11.2024).
78. Картонажна машина TopLoader IWK. *Фармацевтична галузь*. 2020. № 5 (82). URL: <https://promoboz.com/journal/2020/40-2020/kartonazhnaya-mashina-toploader-iwk/> (дата звернення: 15.11.2024).
79. European Pharmacopoeia. 10th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2019. 4370 p.
80. Петренко І. Ангіопротекція як диференційований підхід до лікування хронічної венозної недостатності. *Health-ua*. 2021. № 9 (502). URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_9_2021/ZU_09_2021_st28.pdf (дата звернення: 22.11.2024).
81. Fan S. H., Zhang Z. F., Zheng Y. L., Lu J., Wu D. M., Shan Q., Hu B., Wang Y.-Y. Troxerutin protects the mouse kidney from D-galactose-caused injury through anti-inflammation and antioxidation. 2009. *Int. Immunopharmacol.* № 9. P. 91-96. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.10.008.

ДОДАТОК

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра загальної хімії



СЕРТИФІКАТ №135

Цим засвідчується, що

Петренко О.

брав(-ла) участь у Міжнародній internet-конференції
'Modern chemistry of medicines'

25 вересня 2024 р., м. Харків, Україна

Посвідчення Державної наукової
установи «Український інститут
науково-технічної експертизи та
інформації» № 263 від 16.04.2024 р.

В. о. ректора НФаУ, проф.

Проректор з науково-педагогічної
роботи, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА



Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра загальної хімії

Міжнародна internet-конференція

Modern chemistry of medicines

25 вересня 2024 р.
м. Харків, Україна

Посвідчення Державної наукової
установи «Український інститут
науково-технічної експертизи та
інформації» № 263 від 16.04.2024 р.

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра загальної хімії

Ministry of health of Ukraine
Ministry of education and science of Ukraine
National university of pharmacy
Pharmaceutical chemistry department
General chemistry department

MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES

Матеріали

**Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»,
до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого
25 вересня 2024 року**

Materials

**of the International Internet Conference 'Modern chemistry of medicines',
dedicated to the 85th Anniversary of Professor Petro O. Bezuglyi
September 25, 2024**

**ХАРКІВ
KHARKIV
2024**



УДК 615.3(06)
М 78

Електронне видання мережне

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А.А., проф. Федосов А.І., проф. Владимірова І.М., проф. Георгіянци В.А., проф. Перехода Л.О., проф. Колісник С.В., доц. Криськів О.С., проф. Власов С.В., проф. Северіна Г.І., проф. Подольський І.М., доц. Михайленко О.О., доц. Сулейман М.М., ас. Смелова Н.М., ас. Григорів Г.В., ас. Маслов О.Ю.

Конференція зареєстрована в УкрІНТЕІ (посвідчення № 263 від 16.04.2024 р.)

Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків) – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2024. – 155 с. – Назва з тит. екрана.

Збірник містить матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (25 вересня 2024 р., м. Харків) присвячені висвітленню сучасних тенденцій створення оригінальних АФІ синтетичного та рослинного походження, фармацевтичної розробки, забезпечення якості лікарських засобів.

Для широкого кола наукових та практичних фахівців у галузі фармації та медицини, магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних підприємств, викладачів закладів вищої освіти.

*Редколегія не завжди поділяє погляди авторів.
Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір,
точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних,
власних імен та інших відомостей.
Матеріали подаються мовою оригіналу.*

УДК 615.3(06)

© НФаУ, 2024



Вибір оптимальних методик визначення бринзоламід для завдань фармацевтичного та судового аналізів	105
Катерина Новаковська, Олена Бевз, Ольга Криванич	
Стандартизація настійки кореня шипшини	106
Тетяна Опрощанська, Ольга Хворост, Катерина Скребцова	
Протимікробний ефект гелів на основі композицій сукцильованого та ацетильованого нізину з диклофенаком натрію щодо клінічних штамів мікроорганізмів	107
Тетяна Осолодченко, Ірина Андреева, Артур Мартинов, Надія Завада	
Застосування гіалуронової кислоти в стоматології	108
Мішель Паненко, Костянтин Кузнецов	
Судово-токсикологічна експертиза при отруєнні бойовими отруйними речовинами	109
Ірина Перепічка, Наталія Козань	
Розробка методики кількісного визначення бензидаміну гідрохлориду в фармацевтичних препаратах для оромукозного використання	110
Євгенія Плиська, Олена Бевз, Ольга Криванич	
Протимікробні властивості комбінації етанольного екстракту бруньок Верби білої з густим екстрактом бузини	111
Світлана Пономаренко, Тетяна Осолодченко, Любов Штикер	
Протимікробні властивості комбінації етанольного екстракту листя та кори Верби білої з декаметоксином	113
Світлана Пономаренко, Тетяна Осолодченко, Любов Штикер, Тетяна Лук'яненко	
Сучасні методи контролю якості косметичних та дерматологічних матеріалів, що містять наночастинки	115
Марина Рахімова, Ігор Бондаренко, Віталій Яременко, Ліна Перехода	
Перспектива використання флавоноїдів шоломниці байкальської для лікування раку легень	116
Анастасія Рижук, Олена Новосел	
Кількісне визначення афінітету до ДНК нових похідних хіноксалінового ряду з естерами амінокислот	117
Кирило Сазонов, Юрій Ішков, Ольга Шевченко	
Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування	118
Олена Салій, Марія Попова, Олександра Петренко	



Обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування

Олена Салій, Марія Попова*, Олександра Петренко

Київський університет технологій та дизайну, Київ, Україна
riia@ukr.net

Вступ. Очищення фармацевтичного обладнання відіграє важливу роль у запобіганні перехресному забрудненню лікарських засобів, що виготовляються послідовно. Наразі регуляторні органи не встановлюють допустимі межі для залишків, але рішення потребує логічного та наукового обґрунтування визначення меж. Межа максимально допустимого забруднення наступного продукту активним фармацевтичним інгредієнтом (максимально допустимий перенос, МАС) розраховується за допомогою математичних формул, що враховують терапевтичні дози та токсикологічні профілі інгредієнтів. Троксерутин (TRX) являє собою суміш напівсинтетичних О-гідроксietилрутозидів, які утворюються в результаті гідроксietилування природного флавоноїду рутину. Відомо про хімічну нестабільність TRX, коли стабільність TRX залежить від синтетичної стратегії та від труднощів хроматографічного розділення цієї суміш. Метою досліджень було обґрунтування методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання після напрацювання гелю для зовнішнього застосування

Матеріали та методи. Використовували реактиви кваліфікації не нижче ч. д. а., дистильовану воду, субстанцію TRX виробництва "Yangzhou Pharmaceutical Factory", Китай. Застосоване обладнання: рідинний хроматограф Waters 2996 Alliance HPLC (США) з УФ-детектором, ультразвукова баня, паперовий фільтр „синя стрічка”, пробовідбірник зі свабом.

Результати та обговорення. Гелеві основи здатні висихати та утворювати сухі коркові покриття, тому для відбору проб обрано сваби з пробовідбірником. У монографії «Трохерутін» Європейської Фармакопеї описано: «...легкорозчинний у воді Р, малорозчинний у 96% спирті Р...», тому при розробці методики як розчинник була обрана вода Р, для досягнення максимальної екстракції зі свабу та повного розчинення TRX використана обробка розчинів на ультразвуковій бані протягом 5 хв. Для визначення залишкових TRX розроблено методику високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням колонки на основі надчистих повністю пористих частинок кремнезему (тип В). Ці колонки забезпечують виняткову стабільність від рН 1,5 до 10,5 у широкому діапазоні температур і придатність до 100% водних рухомих фаз. Встановлена довжина хвилі для TRX склала 254 нм. 20 мкл зразка відфільтрованого розчину безпосередньо вводили в систему ВЕРХ. Критична концентрація TRX розрахована 58 ppm.

Висновки. Обґрунтовано параметри аналітичної методики визначення залишкових кількостей троксерутину при очищенні фармацевтичного обладнання після напрацювання гелю для зовнішнього застосування. Розроблений метод показав високу продуктивність пробопідготовки, сучасний підхід до розділення та короткий час аналізу.

Список літератури:

1. Voitiuk OD, Yegorova AV, Scrypynets YV, Kashutsky SN, Antonovich VP. (2019). Luminescent determination of residues of trazodon hydrochloride and melatonin after cleaning pharmaceutical equipment; №(4):73-1. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.08>
2. Бессарабов, В. І., Вахітова, Л. М., Кузьміна, Г. І., & Василенко, В. Ю. (2018). Дослідження методу очищення технологічного обладнання фармацевтичних та хімічних виробництв з використанням міцелярної системи дезактивації. Bulletin of the Kyiv National University of Technologies and Design. Technical Science Series, 128(6), 78-85.