

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ОБҐРУНТОВУВАННЯ СКЛАДУ СПРЕЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
АЛЕРГІЧНИХ РИНИТІВ»

Виконав: здобувач вищої освіти Фм18 (4,10д) -03
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина ЧЕРНИХ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
Заводської технології ліків,

к. фарм. н., доцент Лариса ХОХЛОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н., доцент
Ніна НІКОЛАЙЧУК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 55 сторінок, 10 таблиці, 14 рисунків, список літератури з 45 джерел.

В кваліфікаційній роботі обґрунтовано вибір ефективної дози активних фармацевтичних інгредієнтів, що становить для фексофенадину гідрохлориду 3 мг/мл, і для моноамонійної солі гліцирризинової кислоти – 1 мг/мл. Проведено вибір допоміжних речовин до складу спрею: вода очищена була обрана в якості розчинника; пропіленгліколь та ПЕО-400, як речовини-співрозчинники. Розроблена технологічна схема виробництва спрею і визначені його реологічні властивості, значення осмоляльності, ступінь факелу розпилу та в'язкість.

Ключові слова: назальний спрей, алергічний риніт, активні субстанції, допоміжні речовини, технологічні дослідження.

ANNOTATION

Qualification work contains 55 pages, 10 tables, 14 figures, and reference list of 45 sources.

The choice of the effective dose of active pharmaceutical ingredients is justified, which is 3 mg/ml for fexofenadine hydrochloride, and 1 mg/ml for the monoammonium salt of glycyrrhizic acid. Auxiliary substances were selected: purified water was selected as a solvent; propylene glycol and PEO-400, as a co-solvent, due to the formation of a precipitate. The rheological properties of the spray, the value of its osmolality, the degree of atomization and viscosity were determined.

Key words: nasal spray, allergic rhinitis, active substances, excipients, technological research.

ЗМІСТ

ВСТУП		6
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ І РОЗРОБКИ СПРЕЇВ НАЗАЛЬНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ.	9
1.1	Алергія. Етіологія і загальна характеристика алергічних захворювань, їх вплив на життєдіяльність і працездатність. Алергічні риніти. Лікування.	9
1.2	Характеристика лікарської форми спреїв. Особливості технології та пакування спреїв.	15
1.3	Спреї та аерозолі на вітчизняному фармацевтичному ринку.	23
	Висновки до розділу 1	27
РОЗДІЛ 2	МАРКЕТИНГОВИЙ ОГЛЯД АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	28
2.1	Маркетинговий огляд фармацевтичного ринку антигістамінних препаратів.	28
2.2	Об'єкти дослідження.	33
2.3	Методи дослідження.	36
	Висновки до розділу 2	37
РОЗДІЛ 3	ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ НА ОСНОВІ ФЕКСОФЕНАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА АМОНІЮ ГЛІЦИРРИЗИНАТУ.	38

3.1	Обґрунтування вибору концентрації АФІ.	38
3.2	Вибір допоміжних речовин для створення спрею назального.	39
3.3	Випробування модельних зразків спрею, що розробляється.	43
3.3.1	Дослідження фізико-хімічних показників модельних композицій	43
3.3.2	Визначення реологічних властивостей модельних зразків	44
3.3.3	Визначення осмоляльності	45
3.3.4	Обґрунтування вибору консерванту та його ефективності	45
3.4	Фармако-технологічні випробування спрею	48
3.4.1	Аналіз факелу розпилу	48
3.4.2	Визначення кількості доз в пакованні та їх маси.	49
3.5	Розробка технологічної схеми виробництва інтраназального спрею протиалергічної дії.	51
	Висновки до розділу 3	53
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	54
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	56
	ДОДАТКИ.....	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛЗ	–	Лікарський засіб
АР	–	Алергічний риніт
ЛП	–	Лікарський препарат
СІТ	–	Специфічна імунотерапія
ТГКС	–	Топічні глюкокортикостероїди
ГКС	–	Глюкокортикостероїди
ЛФ	–	Лікарська форма
АФІ	–	Активний фармацевтичний інгредієнт
ГЕБ	–	Гематоенцефалічний бар'єр
ПАР	–	Поверхнево-активні речовини

ВСТУП

Актуальність теми. Верхні дихальні шляхи, в тому числі, і носова порожнина, за останні кілька десятиліть набули широкої популярності, як місце введення лікарських засобів [1]. Завдяки простоті застосування та можливості дозування, спреї стали найзручнішою лікарською формою для введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [2]. Згідно з дослідженнями Suman J.D. (2013), обсяг продажів лікарських препаратів для інтраназального введення у структурі світового фармацевтичного ринку склав приблизно 8 мільярдів доларів.

Загальна площа носової порожнини становить близько 150 см², а сумарний об'єм ~ 15 мл, що дозволяє більш ефективно зволожувати, зігрівати та фільтрувати повітря, що вдихається, за рахунок васкуляризації кровоносними судинами. Безперечно, такі властивості слизової оболонки носа можуть забезпечити розвиток як місцевих, так і резорбтивних ефектів фармакологічно активних речовин, що відкриває певні перспективи для пошуку препаратів системної та місцевої дії, що вводяться інтраназально [3]. Ряд переваг, таких як: простота введення, висока біодоступність, можливість проникнення ЛЗ безпосередньо в ЦНС, минаючи ГЕБ, відсутність ефекту первинної елімінації через печінку обумовлюють широке поширення інтраназального шляху введення у практичній медицині. На сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку реалізуються ряд назальних спреїв, що містять наступні АФІ: пропранолол, ніфедипін і нітрогліцерин, налоксон, суматриптан, 17-β-естрадіол, кальцитонін, десмопресин, диметиндену малеат, ксилометозолін, нафазолін, азеластин, мометазон та деякі інші. У той же час, постійний контакт слизової оболонки носа із зовнішнім середовищем робить носову порожнину «вхідними воротами» для цілого ряду інфекційних та неінфекційних патологій. Повітряний потік, що вдихається, представлений, як правило, пилом та аерозольними частинками, які містять бактерії, віруси, потенційні алергени. У структурі захворювань, асоційованих з розвитком

назальних симптомів, одне з провідних місць займає алергічний риніт – патологічний стан, який значно знижує якість життя. Імунологічна відповідь у носовій порожнині веде до формуванню характерної симптоматики у вигляді ринореї, набрякlostі, затриманню носового дихання з розвитком трудової та соціальної дезадаптації, непродуктивної діяльності, зниженої працездатності та порушення сну [4].

Сучасна терапія алергічного риніту передбачає прийом препаратів системної дії – H1-антигістамінні препарати другого та третього покоління. Перспективним напрямком терапії АР можна вважати місцеве застосування антигістамінних препаратів. Раціональне інтраназальне використання H1-антигістамінних препаратів другого та третього покоління практично виключає ризик виникнення небажаних лікарських реакцій та підвищує ефективність проведеної терапії [5]. У зв'язку з невеликим асортиментом подібних ЛП, що випускаються у формі спреїв назальних, актуальною є розробка складу спрею для інтраназального введення з блокаторами H1-гістамінових рецепторів останнього покоління.

Тому **метою роботи** є розробка складу та технології назального спрею для лікування алергічних ринітів на основі фексофенадину гідрохлориду та амонію гліцирризинату.

Для досягнення мети були визначені наступні **завдання**:

1. Дослідити загальну проблему лікування алергічних ринітів та особливості технології й пакування назальних спреїв, що застосовуються в терапії вказаних захворювань.
2. Провести маркетингові дослідження ринку спреїв та аерозолів, а також антигістамінних препаратів на фармацевтичному ринку України.
3. Теоретично обґрунтувати вибір концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів у складі спрею назального.
4. Провести дослідження з розробки оптимального складу спрею назального протиалергічної дії.

5. Провести технологічні випробування запропонованого спрею назального.

6. Скласти технологічну схему виробництва спрею назального для лікування алергічних ринітів.

Об'єкти дослідження – фексофенадин гідрохлорид, амонію гліцирризинат та допоміжні речовини у складі спрею.

Предмет дослідження – дослідження з вибору допоміжних речовин та технології спрею назального протиалергійної дії з фексофенадином гідрохлоридом та амонієм гліцирризинатом .

Методи дослідження. Для вирішення завдань, поставлених у роботі, використовувалися фізико-хімічні та фармако-технологічні методи дослідження, такі, як визначення поверхневого натягу рідини; визначення рН розчинів методом потенціометрії; визначення відносної густини розчинів пікнометричним методом; реологічні дослідження методом ротаційної віскозиметрії; встановлення діаметру факелу розпилу розчину через дозувальну насадку спрею.

Апробація результатів дослідження і публікації. Фрагменти магістерської роботи висвітлені у тезах доповідей:

- Черних І.Є., Хохлова Л.М. Сучасні види пакування інтраназальних спреїв: матер. Youth Pharmacy Science: матеріали III Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю (7–8 грудня 2022 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2022. С. 147–148.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 55 сторінках друкованого тексту та складається з наступних структурних елементів: вступу, сучасний стан досліджень (розділ 1), маркетинговий огляд (розділ 2), експериментальна частина (розділ 3), загальних висновків, списку використаної літератури, що містить 45 джерело (з яких 40 – латиницею), та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ І РОЗРОБКИ СПРЕЇВ НАЗАЛЬНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ.

1.1 Алергія. Етіологія і загальна характеристика алергічних захворювань, їх вплив на життєдіяльність і працездатність. Алергічні риніти. Лікування.

Алергічні захворювання займають важливе місце в структурі захворювань людини з точки зору соціально-економічних збитків та впливу на рівень здоров'я і якість життя пацієнтів. Дослідження показали, що за останні 30 років поширеність алергічних захворювань подвоювалась кожне десятиліття. За даними ВООЗ, приблизно 5% дорослих і 15% дітей страждає від алергічних захворювань зараз на планеті. Згідно з даними, одним з найпоширеніших алергічних захворювань є алергічний риніт, розповсюдженість якого серед населення, за даними багатьох авторів, становить 10-35%.

В основі алергічних захворювань лежить запальна реакція, яка має загально патогенетичну природу, а отже, і загальні принципи терапії. Численні медіатори запалення (гістамін, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни) сприяють розвитку хронічного алергічного запалення і підтримують його клінічні прояви. При цьому основним медіатором алергічного запалення залишається гістамін, з яким пов'язані такі біохімічні ефекти, як посилення хемотаксису нейтрофілів і еозинофілів, синтезу простагландинів, пригнічення міграції еозинофілів. Як наслідок, виникають такі клінічні явища, як скорочення гладкої мускулатури бронхів і кишечника, спазму кровоносних судин малого кола кровообігу, посилення секреції слизових залоз носа та решти дихальних шляхів, посилення секреції соляної кислоти

парієтальними клітинами шлунку. Таким чином, клінічні прояви алергічних реакцій безпосередньо зумовлені дією гістаміну на H1-гістамінові рецептори. Антигістамінні препарати (блокатори H1-гістаміну) використовуються для лікування алергічних захворювань. Їх дія зумовлена взаємодією з гістаміновими рецепторами на клітинах різних тканин і органів. Ці препарати зазвичай поділяють на три покоління, залежно від того, коли вони були виготовлені.

До групи антигістамінних препаратів I покоління належать: дифенгідрамін (димедрол), хлорфенірамін (супрастин), прометазин (піпольфен), клемастин (тавегіл), ципрогептадин (перитол), мебгідролін (діазолін), диметиндену малеат (феністил), хіфенадин (фенкарол), які мають седативні властивості, і деякі препарати цієї групи (наприклад, доксиламін) використовують як снодійні. Препарати I покоління (хлорфенірамін, дифенгідрамін, прометазин) мають виражені психомоторні розлади через їх антихолінергічну дію. Всі лікарські засоби (ЛЗ) I покоління потенціюють дію седативних і снодійних засобів, наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, інгібіторів MAO, а також алкоголю. У зв'язку з численними пунктами антигістамінні препарати I покоління викликають сухість слизових оболонок ротової порожнини, носоглотки та бронхів, а також розлади сечовипускання, порушення зору.

Антигістамінні препарати I покоління мають досить короткий період напіввиведення, що збільшує частоту їх прийому 3-4 рази на добу. Ще одним недоліком є те, що терапевтичний ефект знижується після прийому їх більше 7-10 днів, що обмежує його застосування в лікуванні та профілактиці хронічних алергічних реакцій. Однак антигістамінні препарати I покоління є препаратами вибору при лікуванні гострих алергічних станів, оскільки вони мають набагато швидший початок дії після парентерального введення порівняно з пероральними препаратами інших поколінь.

Антигістамінні препарати II покоління (астемізол, лоратадин, ебастин, акривастин, цетиризин) мають високу специфічність і спорідненість до гістамінових рецепторів H₁, за відсутності впливу на серотонінові й М-холінорецептори, клінічний ефект настає швидко (через 30-60 хвилин) і триває довго (24-48 годин). Вони клінічно більш ефективні, не викликають збільшення маси тіла, мають менш виражений седативний ефект, тому не впливають на когнітивні функції пацієнта, що в основному стосується лоратадину. Антигістамінні препарати II покоління значно рідше викликають небажані побічні ефекти з боку ЦНС. Недоліком деяких з цих препаратів (терфенадин і астемізол) є можливість розвитку серйозних шлуночкових аритмій внаслідок подовження інтервалу QT, особливо при застосуванні в комбінації з макролідами і деякими протигрибковими препаратами через необхідність додаткового метаболізму в печінці системою цитохрому P450. Основними перевагами цієї групи препаратів порівняно з препаратами II покоління є відсутність тахіфілаксії, що дає змогу продовжувати їх застосування до місяця.

До антигістамінних препаратів III покоління відносяться фексофенадин (Телфаст) і дезлоратадин (Еріус), які швидко блокують H₁-гістамінові рецептори. Вони характеризуються відсутністю кардіотоксичних ефектів, седативних і психомоторних реакцій, тахіфілаксії, біотрансформацією лише незначної частини введеного препарату, а кінцевим результатом є висока клінічна ефективність. Застосування цих двох препаратів не залежить від прийому їжі, а їх дія виникає протягом перших 24 годин.

Незважаючи на те, що алергічні захворювання давно відомі в медицині, в сучасному світі питання, пов'язані з діагностикою, профілактикою та особливо якісним лікуванням алергічних захворювань, залишаються дуже актуальними [6].

Алергічний риніт (АР) - інтермітуюче або постійне запалення слизової оболонки носа і його пазух, викликане причинно-значущим алергеном. АР є

одним з проявів полінозу (алергічне захворювання, що викликається пилом рослин і має чітку сезонність, збігається з періодами цвітіння різних рослин). Згідно з даними статистики, серед населення України 3–5% ($\approx 1,8$ млн людей) страждає цілорічним АР і ≈ 4 –8% (2,7 млн) — полінозом. Доведено, що кожні 10 років поширеність АР, як і інших алергічних захворювань, підвищується на 100%. Так, у США нові випадки захворювань АР щорічно реєструють у 40 млн осіб. У багатьох випадках АР має ускладнення (синусит, поліноз, бронхіальна астма).

Згідно з рекомендаціями сучасної угоди EAACI/ARIA та вітчизняного Протоколу АР поділяється на:

- 1) сезонний (САР) або інтермітуючий (ІАР) — пиловий, грибковий;
- 2) цілорічний (ЦАР) або персистуючий (ПАР) — побутовий, епідермальний, харчовий.

САР вважають захворюванням, при якому симптоми турбують хворого <4 днів на тиждень і <4 тижнів на рік. ЦАР вважають захворюванням, при якому симптоми наявні >4 днів на тиждень і >4 тижнів на рік. Причиною САР є сезонна поява алергенних часток у повітрі (пилок рослин, спори найпростіших грибів), для ЦАР найбільш значущими алергенами є кліщі домашнього пилу і лупа домашніх тварин.

Виділяють варіанти перебігу АР за тяжкістю (легкий, середньотяжкий, тяжкий перебіг) та за наявністю ускладнень (неускладнений та ускладнений). При легкому перебігу АР не спостерігається явного негативного впливу на загальний стан пацієнтів, працездатність або відпочинок (не порушується сон і денна активність, працездатність, заняття спортом і навчання в школі), тому застосування лікарського препарату (ЛП) має бути епізодичним. Середньотяжкий перебіг АР відрізняється більш вираженими симптомами, що усуваються при курсовому застосуванні відповідних лікарських засобів. При тяжкому перебігу АР відзначають порушення сну і денної активності, що заважає заняттям спортом, знижує працездатність і успішність у школі. При

цьому застосування ЛП не впливає (або впливає незначно) на клінічні прояви і не покращує якість життя хворих, також можливе приєднання ускладнень [7].

Класичними симптомами риніту є закладеність носа, чхання та свербіж у носі (рис. 1.1).

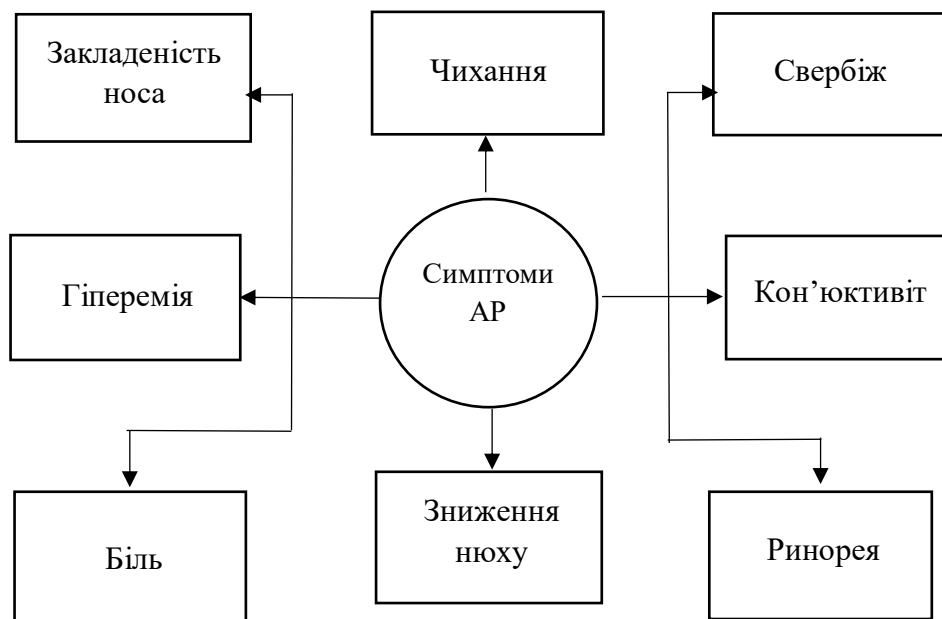


Рисунок 1.1. Симптоми алергічного риніту

В основі патогенезу АР є реакції гіперчутливості негайного типу (за Джеллом-Кумбсом), основну роль в яких реалізують специфічні імуноглобуліни — IgE. Пусковий момент — контакт між причинним алергеном і слизовою оболонкою носа, при цьому за рахунок дегрануляції гладких клітин розвивається клінічна рання фаза реакції та запускається процес подальшого алергічного запалення. Після одноразового впливу алергену ознаки алергічного запалення можуть тривати кілька днів [7].

Лікування алергічного риніту

Згідно із сучасними угодами EAACI/ARIA Протокол лікування при АР, як і інших алергічних захворюваннях, включає чотири основних напрямки:

освіту пацієнтів; елімінаційну терапію; фармакотерапію; специфічну імунотерапію (СІТ) алергенами. Усі ці позиції здійснюються тільки лікарями, причому СІТ – виключно алергологами. Провідні фахівці світу вважають, що терапія АР має бути комбінованою і містити як СІТ алергенами, так і фармакотерапію, при цьому залежно від характеру перебігу захворювання у конкретного хворого, його тяжкості й давності послідовність лікування повинна змінюватися.

Комбінована фармакотерапія містить такі напрямки:

1. Елімінаційна терапія – повна або часткова, яку під час активного АР проводити зазвичай дуже складно. Перспективними вважаються засоби для змивання алергенів зі слизової оболонки носа;
2. Лікування АР у гострий період антигістамінними препаратами (АГП);
3. Протизапальна терапія – найбільш ефективні топічні глюкокортикостероїди (ТГКС);
4. Початкова фаза СІТ та тлі зниження інтенсивності фармакотерапії – особливо при ЦАР або САР (поза сезоном цвітіння рослин).

Освітні програми для пацієнтів і елімінація значущих алергенів мають обов'язково входити до схем лікування хворих на АР будь-якої форми й ступеня тяжкості. У вітчизняному Протоколі рекомендується в сезон цвітіння при сезонному (інтермітуючому) АР застосовувати топічні антигістамінні препарати, кромони, а в разі їх неефективності – системні антигістамінні препарати третього покоління або ТГКС, при появі очних симптомів – очні краплі в поєднанні з антигістамінними препаратами або глкокортикостероїдами (ГКС). Поза сезоном цвітіння пацієнтам рекомендується проведення СІТ різними методами. При легкому перебігу цілорічного (персистуючого) АР і виявленні обмеженого кола алергенів призначають препарати та тлі (за необхідністю) попередньої терапії антигістамінними препаратами, кромонами і ТГКС. При середньотяжких і тяжких формах ПАР застосовують ТГКС,

антигістамінні препарати, і СІТ алергенами з обов'язковою оцінкою її ефективності. У разі неефективності СІТ продовжують лише фармакотерапію. При ускладнених формах АР показані аерозольні форми ГКС, антигістамінні препарати і антилейкотрієнові препарати (поліалергія, бронхіальна астма, гіперактивність бронхів), антибактеріальна терапія, бактеріальні лізати (інфекційний синусит), хірургічне лікування (поліпоз носа, гіпертрофічний риніт тощо) [5].

1.2 Характеристика лікарської форми спреїв. Особливості технології та пакування спреїв

Спрей (англ. *spray* - розпорозувати) - лікарська форма, в якій лікарські та допоміжні речовини у вигляді розчину, емульсії або суспензії знаходяться в герметичному пакуванні з клапанно-розпилювальною системою (дозованою або недозованою), що забезпечує утворення аерозолу шляхом створення високого тиску повітря усередині пакування механічним розпилювачем насосного типу або мускульною силою (стиснення полімерного пакування) [7].

Головною особливістю спрею як лікарської форми (ЛФ) є наявність мікронасосів різної конструкції, за допомогою яких фармацевтична композиція витягується з резервуару для досягнення системної або місцевої дії активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).

Подібно до аерозолів у спреях для вивільнення АФІ з контейнеру-резервуару необхідно створення тиску, при якому утворюється розпилювальний шлейф [8]. У випадку аерозолів тиск, необхідний для розпилення препарату, створюється газом – пропелентом, який під тиском закачується у резервуар [2].

Спреї, в тому числі і назальні, відрізняються від аерозолів тим, що для досягнення тиску, необхідного для дозування, використовується ручне натискання приводу мікронасоса з нагнітанням повітря замість надлишкового

тиску, що створюється пропелентом. У порівнянні з аерозолями спреї мають ряд переваг, пов'язаних, як правило, з відсутністю пропелентів:

- Відносне спрощення технологічного циклу. Відсутність у ЛФ пропелента виключає трудомісткі та технологічно складні операції при виробництві спреїв, що має на увазі використання менш дорогого обладнання.
- Економічна доступність. Перевага безпосередньо пов'язана з менш витратним виробництвом спреїв у порівнянні з аерозолями. Спрощення технологічного циклу (відсутність необхідності заповнення контейнеру-резервуару пропелентом та його герметизація) значно зменшує витрати на виробництво спреїв.
- Безпека. При виробництві спреїв використовується пакування без надлишкового тиску (у контейнері тиск дорівнює атмосферному), що виключає ризик розгерметизації флакона та вибуху при порушенні його цілісності.
- Дисперсність частинок. Спреї, порівняно з аерозолями, містять менше дисперговані речовини, що визначає підвищену ефективність спреїв у досягненні місцевої дії. Водночас системна біодоступність аерозолів вище, це пов'язано з утворенням дрібнодисперсної хмари, яка значно легше проникає в дистальні бронхіоли та абсорбується через бронхо-капілярну мережу, що сприятливо впливає на захворювання нижніх дихальних шляхів [2].

Порівняно з «класичними» парентеральними шляхами запровадження ЛЗ (внутрішньовенний, внутрішньом'язовий) інтраназальне введення має ряд переваг, що визначає широке використання спреїв у клінічній практиці [8, 9]:

- Відсутність інвазивності, що виключає ризик інфікування при використанні нестерильного інструментарію та розвитку характерних побічних реакцій у вигляді флебіту, інфільтратів або ліподистрофії у місці введення [10].
- Ліпофільні АФІ доставляють у ЦНС, пасивно проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [11, 12].

Для досягнення оптимальних фармакологічних властивостей та технологічних характеристик до складу спреїв включають допоміжні речовини різного призначення: розчинники, поверхнево-активні речовини (ПАР), плівкоутворювачі, коригенти, антиоксиданти; антимікробні консерванти; регулятори рН, засоби для забезпечення осмоляльності. Вибір допоміжних речовин визначається розчинністю та стабільністю ЛЗ та його концентрацією, необхідною для досягнення терапевтичного ефекту [13,14]. У таблиці 1.1 наведено найбільш широко використовувані в технології назальних спреїв допоміжні речовини.

Таблиця 1.1

Допоміжні речовини, що використовуються в технології назальних спреїв

Речовина	Максимальна концентрація, %	Мета включення до складу
1	2	3
Бензалконію хлорид	0,02	Консервант
Спирт бензиловий	0,045	Консервант
Гліцерин	2,3	Розчинник
Кислота лимонна	-	Регулятор рН
Метилпарабен	0,17	Консервант
Полісорбат-20	2,5	ПАР
Полісорбат-80	0,005	ПАР
Пропілпарабен	0,25	Консервант
Пропіленгліколь	-	Розчинник
Поліетиленгліколь (ПЕО)	-	Розчинник
Сорбат калію	0,0084	Консервант

Продовж. табл. 1.1

1	2	3
Сорбітол	6,4	Підтримка осмоляльності
Фенілетанол	0,5	Консервант
Хлорбутанол	0,5	Консервант
Хлористоводнева кислота	-	Регулятор рН
Мікрокристалічна целюлоза	1,5	Плівкоутворювач
Натрію цитрат безводний	0,0006	Регулятор рН
Етилендіамінтетраацетат	0,05-50	Консервант
Етанол безводний	-	Розчинник

Завдяки допоміжним речовинам можна знизити чи посилити активність ЛЗ, змінити швидкість прояву терапевтичного ефекту. Модифікатори в'язкості використовуються в назальних спреях для покращення стабільності ЛФ. Модифікатори в'язкості також можуть діяти як мукоадгезиви, збільшуючи час перебування спрею в носовій порожнині. Більш тривала адгезія в порожнині носа підвищує ймовірність всмоктування діючої сполуки через слизову оболонку носа та збільшує її біодоступність. До недоліків можна віднести те, що збільшення в'язкості впливає на площу факелу розпилу [15].

Значний вплив на ефективність використання назального спрею надає рН ЛФ. Значення рН у порожнині носа може змінювати швидкість і ступінь поглинання речовин, що іонізуються, що робить фармакологічний ефект значною мірою варіабельним. Оптимальне значення рН для досягнення системного ефекту назальних спреїв знаходиться в діапазоні 4,5-6,5. Однак у спреях, де досягнення резорбтивної дії не потрібне, величина рН може досягати 8,0-8,3 [16].

Для збільшення системного ефекту та покращення біодоступності, в тому числі при трансмукозному введенні, використовують підсилювачі

абсорбції. Сполуки, що мають поверхнево-активні властивості, спроможні діяти як підсилювачі проникності мембран клітин [17], сприяти солюбілізації ЛЗ у разі поганої розчинності, а також збільшувати «змочуваність» [18].

Спреї назальні багатодозові належать до нестерильних ЛФ та найчастіше для попередження мікробної контамінації вимагають введення консерванту. Використання консервантів у певній концентрації має бути обґрунтовано, оскільки потенційно може викликати дискомфорт та подразнення слизової оболонки носа при тривалому використанні [19].

Головною особливістю спреїв як ЛФ є наявність мікронасоса, який приводиться в дію зовнішнім механічним тиском. Нині відомі монодозові, дводозові та багатодозові розпилювальні пристрої.

Найпростішим і найдоступнішим на сьогодні розпилювальним пристроєм є стискний балон з еластичного полімеру. Стискні балони використовуються для введення деяких безрецептурних ЛП, наприклад, деконгестантів. Принцип дії цього пристрою досить простий: при стисненні частково заповненої повітрям пластикової ємності препарат розпорошується при подачі зі струменевої насадки. Доза та розмір часток змінюється залежно від прикладеної сили, тому ці розпилювальні пристрої не рекомендуються для дітей [20].

Монодозові мікронасоси з моменту їх появи та протягом чотирьох десятиліть домінували на ринку пакування назальних вакцин. Розмір частинок і геометрія шлейфу можуть варіювати у певних межах та залежать від властивостей мікронасосу, розпилювальної насадки, складу аерозольного концентрату та доданої сили. Традиційні розпилювальні насоси замінюють рідину, що викидається, повітрям, тому для запобігання контамінації вимагають введення консервантів. Через наявність у консервантів негативного впливу на слизову оболонку носа, були розроблені різні системи розпилення, які дозволяють уникнути їхнього використання. Дані системи використовують складний мішок, рухомий поршень або стиснутий газ для компенсації обсягу

рідини, що виділяється. Важливою перевагою цих систем є те, що вони можуть бути активовані в антиортостазному положенні без ризику всмоктування повітря в занурювальну трубку та компрометації наступного розпилення (що є актуальним для іммобільних пацієнтів). Подібні системи представлені варіантами дозуючих пристроїв UniDose/Aptar (рис. 1.2) [21].



Рисунок 1.2. Пристрій UniDose/Aptar

Уникнути використання консервантів дозволяє технологія, що забезпечує фільтрацію повітря, яка замінює рідину, що викидається, через асептичний повітряний фільтр. Крім того, деякі системи мають кульовий кран на накінецьнику для запобігання забрудненню рідини усередині його. На основі даних мікронасосів були розроблені дозатори з бічним приводом для введення флутиказону фууроату. Даний насос був сконструйований з більш коротким накінецьником, що дозволяє уникнути контакту зі слизовою оболонкою [22].

Дво- та мультидозові розпилювальні пристрої підходять для препаратів, які вводяться щодня протягом тривалого часу, але в силу фармакодинамічних особливостей мають малий терапевтичний діапазон, а також для коштовних ЛЗ, призначених для одноразового введення [23].

Найпростішим варіантом дводозової розпилювальної системи є стандартний шприц, до якого кріпиться накінецьник з розпилювальною насадкою (рис. 1.3).

Шприц заповнюється розчином ЛЗ, потім на шприц надівається накінецьник розпилювача. Цей пристрій був використаний для введення вакцин та кортикостероїдів місцевої дії [24]. Згаданий вище пристрій складається з флакона, поршня та вихрової камери. Факел розпилу утворюється при витісненні рідини через вихрову камеру. Слід зазначити, що при стерильному наповненні використання консервантів не потрібне, але необхідно «перенаповнення» флакона, внаслідок чого утворюється фракція відходів, які можуть становити до 25% від загального обсягу ЛФ [25].

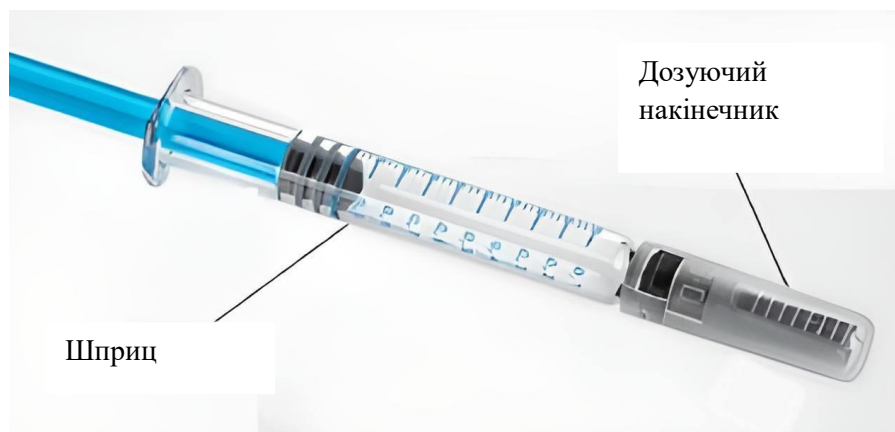


Рисунок 1.3. Дво/мультидозовий розпилювальний пристрій на основі стандартного медичного шприця

Більшість існуючих на даний момент назальних спреїв представлені багатодозовими системами, що складаються з флакона (обсяг від 10 мл до 100 мл) та розпилювального пристрою з вбудованим мікронасосом. Відсутність надлишкового тиску усередині флакона значно знижує вимоги до характеристик міцності пакування, в силу чого переважна більшість резервуарів для назальних спреїв виконано з полімерного матеріалу, рідше зі скла та металу.

Типова конструкція пакування назального спрею представлена на рисунку 1.4. Головним елементом даної конструкції є мікронасос, що складається з дозатора та розпилювальної насадки. Принцип дії мікронасосу заснований на зовнішньому механічному впливі і складається з наступних послідовних фаз: при натисканні на насадку, шток рухається вниз і вичавлює частину препарату в канал розпилювальної насадки, після чого пружина повертає шток у вихідне положення. При зворотному руху штока тиск на запірний клапан слабшає, внаслідок чого порожнина через гнучку забірну трубку заповнюється новою дозою ЛП. З новим натисканням цикл повторюється [26].

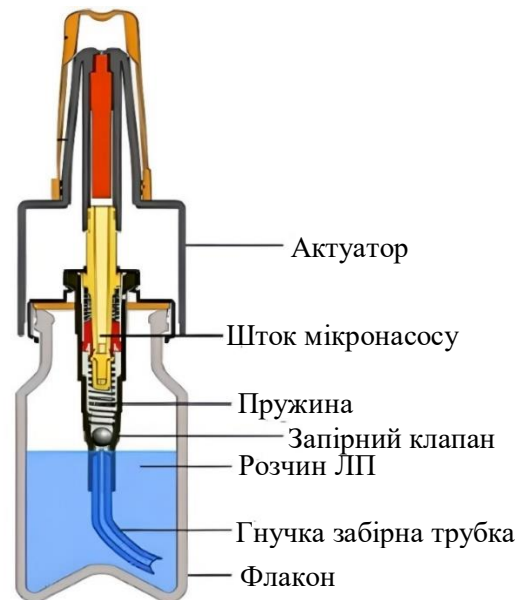


Рисунок 1.4. Конструкція мультидозового пакування назального спрею

Процес виробництва складів для назальних спреїв аналогічний до технології виробництва істинних розчинів, суспензій або емульсій [27]. Технологічні прийоми, що використовуються, залежать від рецептури [28]. Готову ЛФ заливають у флакон за допомогою дозуючих насосів. Для моно- і дводозових флаконів, через невеликі об'єми заповнення, необхідний контроль обсягу дозування. Флакони з одиничною дозою зазвичай мають цільовий

об'єм 100 мкл. Ці ємності заповнюються надлишковою кількістю ЛП у 25 мкл для того, щоб врахувати залишковий об'єм, який затримується в насадці-розпилювачі. Дводозові флакони, як правило, вміщують 220-230 мкл розчину. При встановленні насадки на флакон він повинен перебувати в стислому положенні. Це дає змогу повітрю виходити з флакона, тим самим запобігаючи наростанню тиску, який може призвести до виштовхування насадки. Висота пробки жорстко контролюється, щоб звести до мінімуму вільний простір у флаконі. Розпилювальні насадки можуть бути як нагвинчуваними, так і такими, що замикаються або обтискними. Обертний момент (для гвинтових приводів) або тиск (для тих, що замикаються і обтискних приводів) можна регулювати, забезпечуючи правильну герметизацію пристрою. Також можна застосовувати пристрої контролю передчасної активації актуатора замикаючого або обтискного типу. Контрольними точками в процесі виробництва назальних спреїв є обсяг заповнення, цілісність насадки і контроль дози (для моно- і дводозових пристроїв) [29].

1.3 Спреї та аерозолі на вітчизняному фармацевтичному ринку

Сьогодні в медичній практиці широко використовуються спреї та аерозолі. Препарати для місцевого застосування у формі спреїв та аерозолів призначені для нанесення лікарських речовин на шкіру, рани, слизові оболонки тощо. Крім того, останні застосовуються для доставки препаратів системної дії – інтраназально та сублінгвально [7, 30].

У спреях та аерозолях АФІ доставляються у вигляді рідких та твердих частинок, диспергованих у газовому середовищі [7].

Основна принципова відмінність між аерозолем та спреєм полягає у тому, що подача препарату з балону відбувається за рахунок надлишкового тиску, що утворюється, а витяг відбувається за допомогою відкриття клапану. Під час використання спрею подача препарату відбувається за

рахунок його механічного видавлювання поршнем мікронасосу. При цьому тиск у флаконі дорівнюється атмосферному. Важливим моментом у конструкції є те, що у разі переміщення поршня у вихідне положення, порожнина, з якої вивільняють АФІ, заповнюється новою порцією. Це слугує рідинним затвором, що перешкоджає попаданню повітря всередину флакона, тобто ЛЗ у флаконі не контактують із зовнішнім середовищем, флакон герметично закритий.

За властивостями спреї та аерозолі дуже схожі, відрізняючись насамперед мінімальним розміром частинок. Аерозолі мають суттєвий недолік, оскільки є більш «жорстокою» формою, ніж спреї, щодо побічних ефектів. Однак ключовою особливістю аерозолів є генерація частинок оптимального розміру, що робить їх практично незамінними засобами для лікування бронхіальної астми та хронічної обструктивної хвороби легень.

Аналіз вітчизняного ринку ЛЗ станом на 2022 р. свідчить, що загальна кількість спреїв та аерозолів становить 354 найменувань, які виробляють у 27 країнах світу [31].

В Україні виробляють 137 найменування препаратів, що становить 38,7% від загального асортименту зареєстрованих ЛЗ – аерозолів та спреїв. На рис. 1.5. представлено кількісний розподіл препаратів у вигляді аерозолів та спреїв за українськими фірмами-виробниками.



Рисунок 1.5. Аналіз ринку аерозолів та спреїв за українськими фірмами-виробниками

Іноземні виробники постачають 217 ЛЗ (61,29%). Лідером є Іспанія, там виробляють 35 препаратів, на другому місці знаходиться Німеччина (27 ЛЗ), третє місце займає Франція (22 ЛЗ), далі Індія (21 ЛЗ), в інших країнах виробляють менше 15 найменувань аерозолів та спреїв (рис. 1.6).

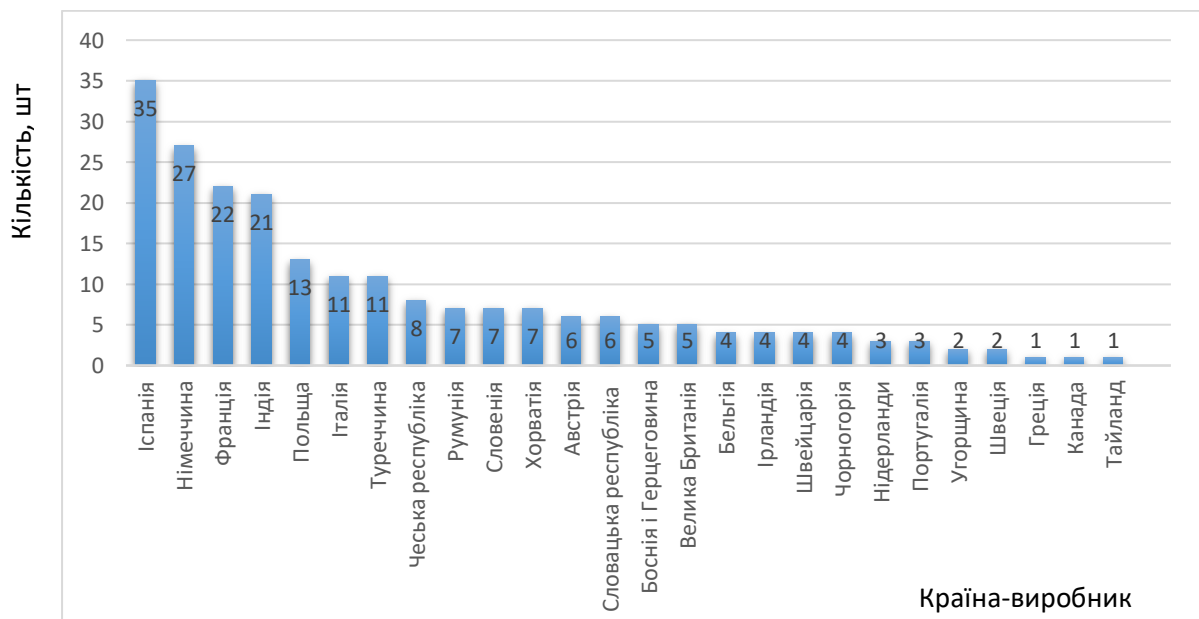


Рисунок 1.6. Аналіз ринку аерозолів та спреїв за країнами-виробниками

Проведений аналіз зазначених ЛЗ за фармакотерапевтичними групами дозволив встановити, що найбільший асортимент налічують протинабрякові та інші препарати для місцевого використання у разі захворювань порожнини носа (106 ЛЗ), препарати, які використовують при захворюваннях горла (42 ЛЗ), третє місце займають адренергічні препарати для інгаляційного використання (рис. 1.7). На жаль, антигістамінні препарати для системного використання займають 10 місце.

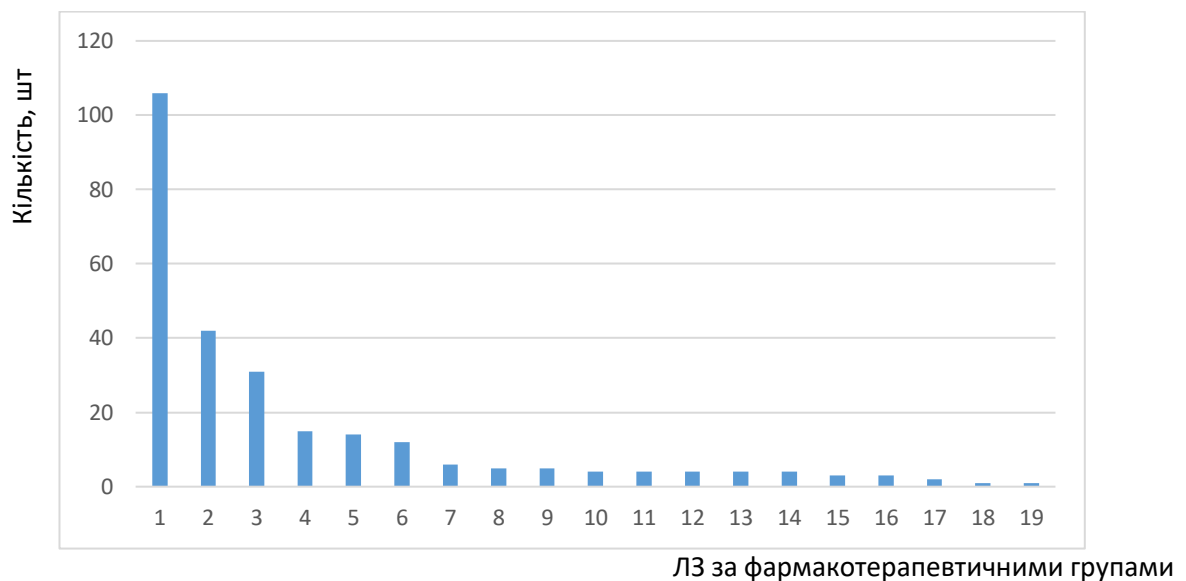


Рисунок 1.7. Розподіл аерозолів та спреїв за фармакотерапевтичними групами

1 – Протинабрякові і інші препарати для місцевого використання при захворюваннях порожнини носа; 2 – Препарати, які використовують при захворюваннях горла; 3 – Адренергічні препарати для інгаляційного використання; 4 – Препарати, які сприяють загоєнню ран; 5 – Засоби, які використовують у стоматології; 6 – Протигрибкові препарати для місцевого використання; 7 – Вазодилататори, які використовують у кардіології; 8 – Засоби, які використовують місцево при суглобному та м'язовому болю; 9 – Засоби, які впливають на паразитів, включаючи коростяного кліща; 10 – Антигістамінні препарати для системного використання; 11 – Антисептичні та

дезінфікувальні засоби; 12 – Гормони задньої долі гіпофіза; 13 – Кортикостероїди в комбінації з антибіотиками; 14 – Хіміотерапевтичні засоби для місцевого використання; 15 – Гормони та гормоноподібні речовини; 16 – Інші дерматологічні препарати; 17 – Контрацептиви для місцевого використання; 18 – Протизапальні засоби, які використовують при захворюваннях кишечника; 19 – Протизастудні препарати.

Після проведеного аналізу було визначено, що асортимент антигістамінних препаратів для системного використання на вітчизняному ринку вкрай невеликий, тому розробка цього ЛЗ є актуальною.

Висновки до розділу 1

1. Наведено загальну характеристику алергії та алергічних захворювань, їхню етіологію та вплив на життєдіяльність і працездатність. Встановлено, що алергічні захворювання є достатньо поширеними серед населення; одним з найпоширеніших серед них є алергічний риніт.

2. Розглянуто характеристику лікарської форми спрею та особливості його технології й пакування. Визначено, що в якості первинного пакування для спрею протиалергічної дії раціональним вибором є багатодозовий скляний флакон із полімерним дозуючим пристроєм.

3. Дослідження асортименту інтраназальних лікарських препаратів показало, що 61% з них постачаються іноземними виробниками. Більшість з них є засобами місцевої дії, а препарати для системного застосування складають незначну частку.

РОЗДІЛ 2

МАРКЕТИНГОВИЙ ОГЛЯД АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Маркетинговий огляд фармацевтичного ринку антигістамінних препаратів

Складна екологічна ситуація, зміни на рівні генетики, спосіб харчування сучасного суспільства, неконтрольована доступність до лікарських засобів (ЛЗ) є причиною виникнення алергічних реакцій. В Україні, на жаль, реальної статистики епідеміології алергічних захворювань на сьогодні немає, однак дані літератури засвідчують, що близько 20–30% населення мають дані види нозологій, а рівень дитячої захворюваності сягає 10%.

Антигістамінні ЛЗ широко застосовуються для лікування багатьох хвороб та включені до протоколів діагностики й лікування анафілактичного шоку, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, атопічного дерматиту та кропив'янки.

Аналіз останніх публікацій показав, що вже досліджено різні сегменти фармацевтичного ринку України, тому актуальним є дослідження сучасного вітчизняного ринку цієї групи препаратів.

У результаті проведеного дослідження до вибірки увійшло 175 антигістамінних ЛЗ. Аналіз вітчизняного ринку показав, що ця група ЛЗ представлена 10 лікарськими формами. На рис. 2.1 наведені дані щодо лікарських форм проаналізованої групи ЛЗ, що зареєстровані в Україні.



Рисунок 2.1. Асортимент антигістамінних ЛЗ за лікарськими формами, що представлені на фармацевтичному ринку України

За даними рисунку 2.1, 90,3% антигістамінних ЛЗ призначено для ентерального введення в організм, найбільш представлені серед них таблетки (69,7%) та сиропи (6,8%); 3,4% -ЛЗ для парентерального введення, 2,3% - для нашкірного та 4% - для інтраназального та кон'юнктивального застосування.

За даними Державного реєстру лікарських засобів 175 ЛЗ містять у своєму складі 19 активних фармацевтичних інгредієнтів. Проведені дослідження щодо вивчення розподілу діючих речовин антигістамінних ЛЗ на ринку України показали, що найбільш представленим активним фармацевтичним інгредієнтом в даній групі ЛЗ є дезлоратадин (42 ЛЗ). Друге місце за частотою використання посідає левоцетиризин (32 ЛЗ), а третє лоратадин (16 ЛЗ) у відповідності до всіх зареєстрованих антигістамінних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку (Рис. 2.2).

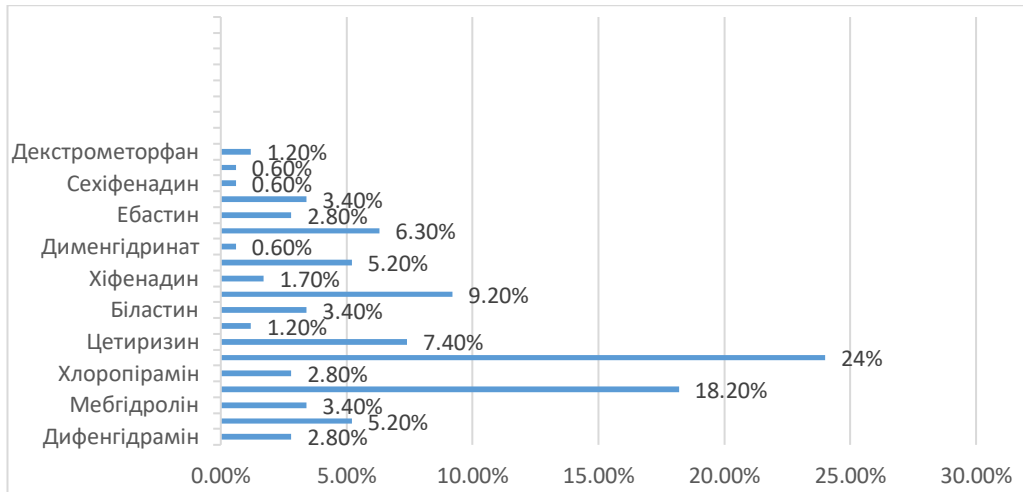


Рисунок 2.2. Асортимент діючих речовин, що містяться в антигістамінних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку

Згідно з уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) аналізована група ЛЗ представлена в шести категоріях. Основна група з них - «Антигістамінні засоби для системного застосування», до якої увійшло 141 ЛЗ (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл національного ринку антигістамінних ЛЗ за АТС-класифікацією

№	АТС-код		Кількість
1	2		3
1.	D04	Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцево анестезуючі та інші засоби)	4
2.	N07	Інші засоби, що діють на нервову систему	10
3.	R01	Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа	8
4.	R03	Засоби, застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів	7

Продовж. табл. 2.1

1	2		3
5.	R06	Антигістамінні засоби для системного застосування	141
6.	S01	Засоби, що застосовуються в офтальмології	5

Також було досліджено антигістамінні ЛЗ за країнами-виробниками та визначено долі їх імпортного виробництва. Проведений аналіз свідчить, що антигістамінні ЛЗ представлені 70 фірмами-виробниками: 72,8% ЛЗ іноземного виробництва з 19 країн-виробників, а 27,2% - вітчизняного (19 компаній-виробників). Асортиментну політику держави щодо антигістамінних ЛЗ дослідили і з позиції індексу асортиментної залежності від імпорту, тобто відношення кількості зареєстрованих іноземних ЛЗ до загальної кількості ЛЗ в Україні. Індекс асортиментної залежності від імпорту ЛЗ становить 0,67, що вказує на можливість збільшення вітчизняного виробництва антигістамінних ЛЗ.

27,2% антигістамінних ЛЗ випускаються 19 компаніями-виробниками, найбільшу частину на державному ринку займають ТОВ ФК «Здоров'я»(4,1%) та АТ «Фармак» (4,1%), ЗАТ «Дарниця»(2,5%), ТОВ «Астрафарм»(2,5%) та ПрАТ «Лекхім-Харків»(2,5%), ПрАТ «Технолог» (1,9%) (Рис.2.3).

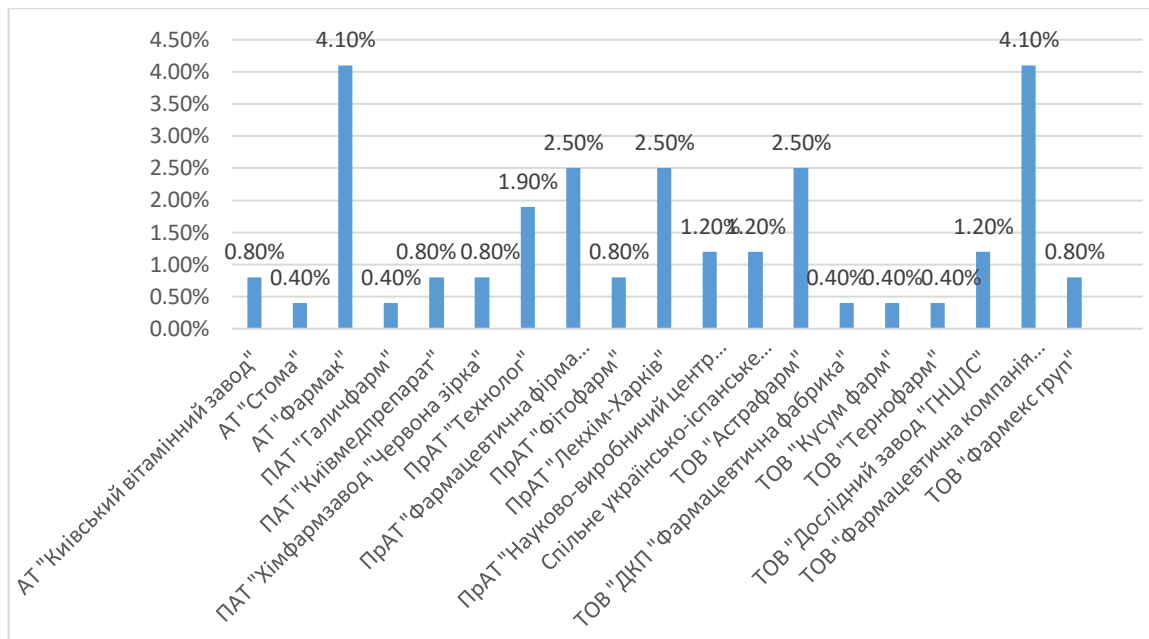


Рисунок 2.3. Структура ринку вітчизняних компаній-виробників антигістамінних ЛЗ

Згідно результатів проведеного дослідження на сьогодні є 19 країн-імпортерів антигістамінних ЛЗ. На рис.2.4 відображено, що основний асортимент аналізованої групи ЛЗ на фармацевтичному ринку України формують такі країни як: Індія (17,2%), Туреччина (7,9%), Німеччина (7,2%) від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

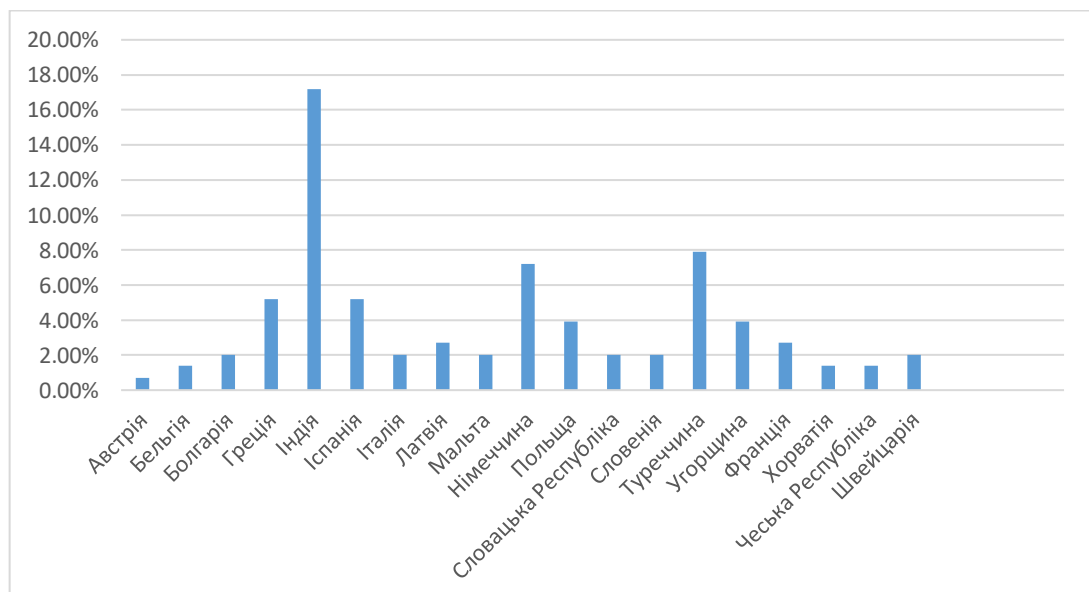


Рисунок 2.4. Аналіз країн-імпортерів антигістамінних ЛЗ на фармацевтичному ринку України

Таким чином, встановлено, що асортимент вітчизняних антигістамінних лікарських препаратів системної дії є дуже обмеженим. Це підтверджує перспективність обраного напрямку досліджень, які присвячені саме розробці назального спрею антигістамінної дії.

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження був Н1-гістаміноблокатор III покоління тривалої дії, що має протизапальні властивості – фексофенадину гідрохлорид.

Фексофенадин гідрохлорид – (±)-4-[1-Гідрокси-4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл) бутил]-альфа, альфа-диметилбензоїтова кислота. Являє собою кристалічний порошок білого кольору, легко розчинний у метиловому спирті та у розведених розчинах лугів. Структурна формула фексофенадину гідрохлориду наведена на рис. 2.5.

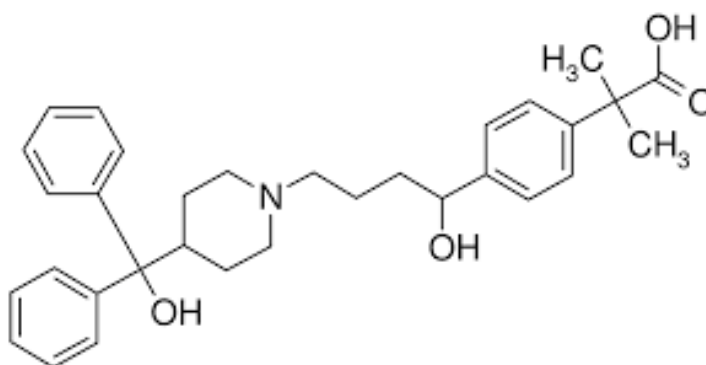


Рисунок 2.5. Формула фексофенадину гідрохлориду

A. R. Breier et al., 2006, проводили випробування фотостабільності фексофенадину гідрохлориду. Результати експерименту показали, що після закінчення 4-х годинної дії джерела світла (400 W) при температурі до +30°C

кількість фексофенадину гідрохлориду була меншою за 70%, що свідчить про проходження ряду хімічних реакцій опосередкованих впливом світла [32]. ВЕРХ, ЯМР та мас-спектрометрії були встановлені продукти фотодеградації: ізопропілова похідна, отримана декарбоксілюванням фексофенову сполуку [33]. В експерименті створення ЛФ цю особливість також враховували.

Другим об'єктом дослідження був обраний амонію гліцирризинат (моноамонійна сіль гліцирризинової кислоти), Алпс Фармацевтікал Інд. Ко. Лтд, Японія. Зміст у субстанції 99,4%. Є дрібнокристалічним порошком світло-кремового кольору, без запаху. Має молекулярну масу 840 г/моль. Розчинний у воді з утворенням в'язкого розчину, легко розчинний у розчинах лугів, практично не розчинний у спирті [13]. Експериментально доведено, що в концентрації 0,1% створює в'язкість розчину, рівну 1,9 Па*с. Coiffard із співавторами (1997, 2001) встановили, що гліцирризинат амонію стабільний у діапазоні рН від 2 до 9 при температурі від 20 до 50°C [34].

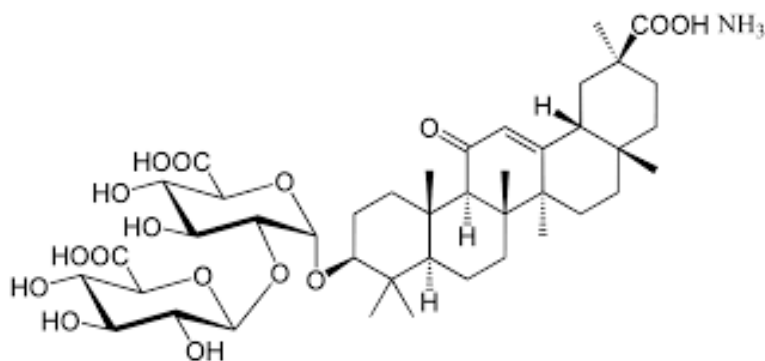


Рисунок 2.6. Формула моноамонійної солі гліцирризинової кислоти

При розробці складу та технології назального спрею використовували наступні допоміжні речовини: гліцерол, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленгліколь-400, бензалконія хлорид, вода очищена, спирт етиловий 96%.

Гліцерол (гліцерин) - сиропоподібна рідина, липка на дотик, солодка на смак, без запаху, прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна, поглинає вологу з повітря (до 40% за масою). Використовують у фармацевтичній практиці як зволожувальний і пом'якшувальний агент, для підвищення адгезії, коригування реологічних параметрів в'язких систем та їх вологоутримуючих властивостей [7, 36].

Твін-80 – масляна, в'язка субстанція бурштинового кольору, без вираженого запаху, розчинна в етанолі та воді. Має низьку токсичність і велику хімічну стійкість, роблячи його незамінною допоміжною речовиною у фармацевтичній технології, як емульгатор при виробництві емульсій типу о/в, стабілізатор, розпушувач, зволожувач [35,7].

Пропіленгліколь - в'язка рідина без кольору та запаху, солодкувата на смак, змішується з водою, спиртами, карбоновими кислотами, ацетоном, амінами, та обмежена з бензолом. Використовується у фармації як допоміжна речовина: розчинник, зволожувач, пом'якшувач консистенції полімерних плівок. Виявляє стабілізуючі та осмотичні властивості; має антиокиснювальну, консервуючу дію, запобігає плісняві [35,36].

Поліетиленгліколь-400 – прозора, безбарвна або ледь забарвлена в жовтий колір речовина. Має легкий, але характерний запах і гіркуватий, ледь пекучий смак. Дуже гігроскопічна, легко розчинна у воді, розчинна у спирті 95% та ацетоні. Використовують як розчинник і диспергатор [35,7].

Бензалконію хлорид - порошок білого кольору, гігроскопічний, мильний на дотик, з м'яким ароматичним запахом та кислим смаком. практично нерозчинний в етері, легко розчинний в ацетоні, етанолі (95%), воді. Використовується у фармацевтичних препаратах як антимікробний консервант. Найбільше використання знайшов в офтальмологічних ЛП та у краплях для носу, де необхідна відсутність подразливої дії та швидкий бактерицидний ефект. Зазвичай використовується

в концентрації 0,01–0,02%. У назальних і вушних ЛП використовують у концентрації 0,002–0,02%. [35,7].

Вода очищена – прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. є нетоксичною та не подразливою речовиною. Змішується з усіма полярними розчинниками. [35,7]

Спирт етиловий 96% - безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, має характерний запах та пекучий смак. У фармації найчастіше використовується як екстрагент при одержанні екстракційних фітопрепаратів, як допоміжна речовина в технологічному процесі різних ЛП [35,7].

2.3 Методи дослідження

Методика визначення поверхневого натягу. Найважливіша термодинамічна характеристика поверхні поділу фаз, яка визначається міжмолекулярними взаємодіями та структурою поверхневого шару. Термодинамічно (σ) визначають як роботу (W) оборотного ізотермічного утворення одиниці площі нової поверхні шляхом розтягнення старої.

Поверхневий натяг на межі рідина/повітря (σ) вимірювали на приладі П.А. Ребіндера, а міжфазний натяг (γ) на межі водних розчинів та вазелінової олії визначали за допомогою сталагмометра за масою та об'ємом краплі.

Потенціометричне визначення рН проводили з використанням приладу рН-метру 150-МИ при температурі 20°C, відповідно до ДФУ, п. 2.2.3 [37].

Методика визначення кінетики абсорбції води розчинами. Кінетику абсорбції води модельними розчинами визначали в досліді *in vitro* методом діалізу через целофанову мембрану при температурі $(37 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ шляхом зважування камери з розчином.

Визначення густини модельних розчинів проводили за допомогою пікнометра згідно методики ДФУ, п. 2.2.5 [37].

Методика визначення реологічних властивостей розчинів. Реологічні дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Rheolab QS – Anton Paar» (Німеччина). Будували реограми, що відбивають залежність дотичної напруги зсуву τ_r від градієнта швидкості зсуву D_r . За реограмою визначали тип течії системи та розраховували структурну в'язкість.

Визначення факелу розпилю модельних розчинів при їх розпиленні через насадку виконували за допомогою спеціальної установки для реєстрації відбитків на фотопапері. Флакон із розчином закріплювався на фіксованій відстані від фотопаперу. Для індикації в розчин спрею додавали флуоресцеїн натрію. Відбитки реєстрували за допомогою фотокамери в ультрафіолетовому світлі.

Статистичну обробку даних проводили у програмі MS Office Excel 2013. Дані на рисунках представлені у вигляді середніх значень за трьома вимірами. Для оцінки відмінностей середніх використовували критерії на основі t-критерію Стьюдента.

Висновки до розділу 2

1. Дослідження асортименту інтраназальних лікарських препаратів показало, що більшість з них призначені для місцевої дії, а препарати для системного застосування складають незначну частку. Більшу частину антигістамінних препаратів постачають іноземні країни-виробники, а саме Індія.

2. Охарактеризовано властивості активного фармацевтичного інгредієнту та допоміжних речовин, які використовувались у ході досліджень.

3. Наведено опис або посилання на методики, за якими проводилися експериментальні дослідження зразків модельних розчинів.

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ НА ОСНОВІ ФЕКСОФЕНАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА АМОНІЮ ГЛІЦИРРИЗИНАТУ

3.1 Обґрунтування вибору концентрації АФІ

Дихальні шляхи забезпечують первинний контакт організму людини з довкіллям. Вони є «вхідними воротами» для бактерій, вірусів та алергенів, а також є місцем введення ЛЗ. Деякі препарати для інтраназального введення сприяють запобіганню взаємодії людини з алергенами, що потрапляють в організм через носову порожнину, такими, як рослинний пилок та пил. Епітелій носу має високий ступінь постачання кровеносними судинами та забезпечує відносно високу швидкість всмоктування, оскільки відсутній ефект «первинної гепатичної елімінації».

Назальний спосіб введення АФІ неінвазивний та безболісний. Він має великий потенціал для використання як альтернативний шлях введення ліків за паліативної допомоги та широко використовується на лікування АР [38].

Керуючись сучасним асортиментом ЛП протиалергічної дії для інтраназального застосування, що реалізуються на споживчому ринку, при створенні нового назального спрею даної спрямованості дії вибір був зупинений на активних фармацевтичних інгредієнтах: фексофенадину гідрохлориду та моноамонійної солі гліцирризинової кислоти.

При введенні фексофенадину гідрохлориду найбільш ефективною дозою можна вважати 3 мг/мл, оскільки підвищення дози, що вводиться в інтервалі 4 мг/мл – 10 мг/мл не призводить до значного збільшення терапевтичного ефекту. Введення фексофенадину гідрохлориду в дозах 1 мг/мл та 2 мг/мл чинить менший ефект. Ефективна доза моноамонійної солі гліцирризинової кислоти становить 1 мг/мл.

3.2 Вибір допоміжних речовин для створення спрею назального

З метою розробки оптимального складу спрею, що забезпечує ефективність всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів та комфортність у процесі застосування, було проведено комплекс досліджень. При виборі допоміжних речовин необхідно враховувати, що препарат, який вводиться в носову порожнину, повинен мати оптимальні реологічні показники, не стікати зі слизової носа, відповідати допустимому значенню осмолярності та не дратувати слизову оболонку в період алергічного процесу.

Ознайомившись з даними наукової літератури щодо складів назальних спреїв, встановили, що найчастіше як розчинники в них використовують воду (очищену, морську, дистильовану, для ін'єкцій) або ізотонічний розчин хлориду натрію. Рідше виготовляють спреї назальні на основі масляних розчинників. В якості співрозчинників і стабілізаторів в назальних спреях використовують полісорбат-80, ПЕО-400, пропіленгліколь, гліцерин (гліцерол) та спирт етиловий 96%. На першому етапі досліджень проводили визначення розчинності АФІ. Результати наведені в таблиці 3.1 із значенням терміну розчинності, виходячи з кількості розчинника (мл), використаного для розчинення 1,0 г лікарської речовини.

Таблиця 3.1

Розчинність АФІ, які було вибрано для виробництва спрею назального

Розчинники	Розчинність фексофенадину гідрохлориду при 20°C	Розчинність гліцирризинату амонія при 20°C
1	2	3
Вода очищена	Слаборозчинний	Розчинний
Спирт етиловий 96%	Легкорозчинний	Слаборозчинний
Розчин натрію гідроксиду 5%	Легкорозчинний	Легкорозчинний
Пропіленгліколь	Розчинний	Розчинний
Гліцерол	Розчинний	Розчинний

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
ПЕО-400	Розчинний	Розчинний
Полісорбат-80	Помірено розчинний	Помірено розчинний
Пропіленгліколь+ПЕО-400 (1:1)	Розчинний	Легкорозчинний

Амонію гліцирризинат не розчинний у спирті етиловому 96%, проте розчинний в ПЕО-400, пропіленгліколі, гліцерині, легкорозчинний в суміші ПЕО-400+пропіленгліколь (1:1). Сіль фексофенадину гідрохлориду дуже легко розчинна в етиловому спирті 96% і розчині натрію гідроксиду 5%. Розчинники на основі олій рослинних в експерименті не були використані, оскільки масляна фаза взаємодіє зі слизом у носовій порожнині та повного контакту зі слизовою оболонкою не буде досягнуто.

Забезпечення рН у секреті слизової оболонки носа забезпечує функцію циліарного кліренсу. У здорових дорослих людей рН назального секрету слизової оболонки носа знаходяться в межах від 5,5 до 6,5 [39]. Раціональне значення водневого показника дозволяють підтримувати регулятори рН. Проаналізувавши склади назальних спреїв на вітчизняному ринку визначили, що виробники використовують для створення оптимальних значень рН цитрат натрію, лимонну кислоту, натрію дигідрофосфат, калію дигідрофосфат, хлористоводневу кислоту, натрію гідроксид або їх комбінації.

Попередньо готували модельні розчини фексофенадину гідрохлориду (розчин №1) та гліцирризинату амонію (розчин №2) з використанням розчинника – вода очищена. Виміряне за допомогою рН-метра середнє значення трьох показників активності іонів водню становило для модельного розчину №2 – 4,43, для розчину №1 – 5,48. Отримані результати для амонію гліцирризинату відповідають нижній межі допустимих значень рН для назальних ЛФ, для водного розчину фексофенадину гідрохлориду – показник рН менш рекомендованого значення (4,5), це дозволяє зробити висновок про можливе використання регуляторів рН під час виборів допоміжних речовин.

При спільній присутності обох АФІ в одному модельному розчині протягом 24 годин після приготування спостерігали утворення незначного осаду, тому подальші дослідження були спрямовані на пошук допоміжних речовин-співрозчинників з метою його усунення. У складі спрею були використані ПЕО-400, пропіленгліколь, гліцерол і полісорбат-80 в різних концентраціях (таблиця 3.2)

Найкращу стабільність забезпечували модельні розчини, до складу яких входили пропіленгліколь і ПЕО-400. Це обумовлено рядом властивостей, пов'язаних з підвищенням змочуваності поверхні та здатності солюбілізувати гідрофобні речовини.

3.3 Випробування модельних зразків спрею, що розробляється

3.3.1 Дослідження фізико-хімічних показників модельних композицій

З метою встановлення оптимального складу обраних нами зразок №7 випробували за наступними показниками: ступінь забарвлення, прозорість та ступінь каламутності, осмоляльність, в'язкість, рН середовища, густина.

Ступінь кольору рідини, прозорість та каламутність модельного розчину визначили шляхом порівняння з відповідними еталонами. Отримані результати представлені у таблиці 3.3.

Для назальних ЛП рН повинен перебувати в діапазоні від 4,5 до 8,0, щоб уникнути подразнення слизової оболонки носу [40]. Для встановлення рН у досліджуваній композиції застосовували потенціометричний метод. Результати досліджень представлено у таб.3.3.

Таблиця 3.3

Результати вивчення фізико-хімічних показників зразку спрею

Фізико-хімічні показники	Зразок №7
Ступінь кольору рідини	Ступінь кольору не перевищувала інтенсивність забарвлення зразку
Прозорість та ступінь каламутності	Опалесценція не перевищувала опалесценцію зразка
рН середовища	7,4±0,201

В результаті випробувань встановили, що досліджуваний модельний зразок є безбарвним, оскільки він зафарбован менш інтенсивно, ніж стандарт

порівняння, а його прозорість і каламутність вкладається в каламутність зразка. Значення показника рН дозволяє зробити висновок, що обраний зразок відповідає припустимим значенням водневого показника для застосування на слизовій оболонці носу.

3.3.2 Визначення реологічних властивостей модельних зразків

Наступним етапом дослідження стало вивчення реологічних властивостей модельного зразка. Відомо, що поверхневий натяг не впливає або надає мінімальну дію на геометрію та факел розпилу [41], а показники в'язкості впливають не тільки на геометрію розпилення, а й на розмір крапель [42].

За допомогою капілярного скляного віскозиметра, користуючись методом ДФУ, визначили час закінчення течії модельного розчину спрею через капіляр із вимірювальним резервуаром та проводили необхідні розрахунки показника «кінематична в'язкість» [43].

Враховуючи, що в літературі наводяться значення динамічної в'язкості назальних спреїв, були проведені випробування з визначення щільності розчинів та розрахунку динамічної в'язкості. Щільність модельних зразків була визначена за допомогою пікнометра за стандартною методикою ДФУ. Результати проведених випробувань наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Результати визначення в'язкості модельної композиції спрею

Модельна композиція спрею	Середнє значення часу плинності розчину, сек	Кінематична в'язкість, мм ² /сек	Середнє значення щільності, г/см ³	Значення динамічної в'язкості, Па*с
№ 7	105,6±10,263	1,69±0,104	1,0027±0,624	1,7±0,356

Встановлено, що випробуваний зразок має значення динамічної в'язкості більше, ніж вода очищена при температурі 20°C, що, безумовно, буде сприяти необхідному часу знаходження АФІ спрею у носовій порожнині для забезпечення потрібного фармакологічного ефекту.

3.3.3 Визначення осмоляльності

Важливою вимогою при розробці назальних спреїв є визначення осмоляльності, що впливає на фізіологічні функції вий епітелію слизової оболонки носової порожнини та на біодоступність ЛЗ [11,40].

Дослідження осмоляльності модельного зразку проводили кріоскопічним методом у порівнянні з точкою замерзання чистого розчинника. Результати представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати визначення осмоляльності для зразку спрею

Модельний зразок №7	Результати
Температура замерзання розчину, °C	-0,7
Розраховане значення осмоляльності, мОмс/кг	376,3±21,2

Допустимий інтервал осмоляльності для ізотонічних розчинів – 239-376 мОсм/л. Висока осмоляльність ЛП, що вводяться в порожнину носу, призводить до пошкодження епітелію [44]. Наш модельний зразок відповідає вимогам осмоляльності ізотонічних розчинів, що буде сприятливо позначатися на комфорті при використанні ЛФ.

3.3.4 Обґрунтування вибору консерванту та його ефективності

В даний час приділяється особлива увага якості та безпеки ЛП, які надходять на споживчий ринок. У цьому плані найважливішим показником

служить мікробіологічна чистота протягом усього терміну зберігання та багаторазового застосування ЛЗ.

Спрей, що розробляється, призначений для нанесення на слизові оболонки носа, це передбачає високу ймовірність забруднення первинного пакування та проникнення мікроорганізмів усередину розчину препарату. Крім того, амонію гліцирризинат, що входить до складу спрею, є сполукою природного походження і може бути схильний до мікробної контамінації. Для запобігання мікробній контамінації і зростання мікроорганізмів усередині розчину спрею доцільно введення в його склад антимікробного агенту.

Ефективна концентрація консерванту в готовому ЛП не повинна перевищувати дози, токсичної для людини. Консерванти вважають ефективними, якщо за їх використання відбувається зменшення кількості клітин бактерій, а кількість дріжджових та пліснявих грибів не повинна збільшуватися протягом терміну придатності препарату.

При розробці рідких ЛФ використовують широкий асортимент антимікробних агентів, серед якого частіше за все використовують бензалконію хлорид через широкий спектр його антибактеріальної активності та низької токсичної дії на організм людини. Бензалконію хлорид має бактеріостатичну та бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* та ін. Бензалконію хлорид *in vitro* активний щодо *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Staphylococcus aureus*. Також він має фунгістатичну та фунгіцидну дію на патогенні гриби, зокрема дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Враховуючи великий успішний досвід застосування бензалконію хлориду у медичній практиці за даними літератури, нами було обрано цей антимікробний консервант для введення у склад спрею назального для забезпечення його мікробіологічної стабільності в процесі застосування протягом усього терміну придатності.

Було проведено дослідження щодо встановлення концентрації бензалконію хлориду у складі розчину спрею. Його вводили в склад модельного зразка спрею у концентраціях: 0,005%, 0,01%, 0,015%, 0,02%. Для мікробіологічного кількісного визначення зразків контамінованого спрею застосовували модифікований глибинний метод у відповідності з вимогами ДФУ. Отримані результати представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати визначення концентрації бензалконію хлориду у складі зразка

Тест-мікроорганізм	Рекомендовані вимоги	Концентрація бензалконію хлориду, %			
		0,005	0,010	0,015	0,020
Загальне число аеробних бактерій, дріжджових та цвілевих грибів (сумарно)	Не більше 10^2 КОЕ	$1,2 \cdot 10^2$	$0,4 \cdot 10^2$	$0,4 \cdot 10^2$	$0,4 \cdot 10^2$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність
<i>Staphylococcus aureus</i>	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність
Ентеробактерії	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність

З результатів досліджень можна зробити висновок, що мікробіологічну чистоту спрею забезпечує мінімальна концентрація консерванту – 0,010%.

На підставі проведених досліджень запропоновано наступний раціональний склад спрею протиалергічної дії:

Фексофенадину гідрохлориду	0,30 г
Гліцирризинату амонію	0,10 г
ПЕО-400	2,5 г
Пропіленгліколю	2,5 г
Розчин натрію гідроксиду 5%	1,5 мл
Бензалконію хлориду	0,01 г
Води очищеної	до 100 мл

3.4 Фармако-технологічні випробування спрею

3.4.1 Аналіз факелу розпилу

Факел розпилу є важливим показником осадження ЛЗ у носовій порожнині [45].

На сьогоднішній день відомі контактні та безконтактні методики, що дозволяють визначати факел розпилу та його характеристики. Кожен з існуючих способів діагностики факела розпилу характеризується рядом переваг та недоліків.

Для отримання статичного відбитка факелу розпилу використовували установку, що складається зі столика для розміщення флакону з розпилювальною насадкою, дозуючим пристроєм, скляного флакону з пофарбованим флуоресцеїном модельним зразком, навпроти якого на відстані 15 мм закріплювався екран з фотопапером, на який одноразовим ручним натисканням на клапан мікронасосу наносився відбиток факелу спрею. Від автоматичних дозаторів у цій частині роботи було прийнято рішення відмовитися у зв'язку з тим, що ручний спосіб наближений до природного використання препарату пацієнтом.

Значення оцінювали візуально та за площею зареєстрованих відбитків.

Отриманий відбиток факелу розпилу на папері фотографували за допомогою УФ-освітлення, заміряли діаметр та висушували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Визначали геометрію факелу, розраховували його площу, кут, фіксували розподіл частинок спрею по зонах факелу розпилу.

В експерименті було випробувано 5 видів дозуючих пристроїв 2-х різних підприємств. Отримані усереднені результати трьох визначень кожної насадки представлені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Результати визначення кута розпилу та площі факела розпилу для різних насадок

№ актуатора	Кут розпилу, утворений дозуючою насадкою, градус	Площа, мм²
1	37,7±3,586	167,1±13,467
2	32,6±3,992	227,13±15,686
3	39,2±1,295	233,32±17,548
4	48,6±3,094	270,12±14,213
5	53,6±3,762	392,13±28,075

Встановили, що дозуючий пристрій №5 виробництва Coster Technologie Speciali SpA (Іспанія) забезпечував найбільш повний розподіл крапель препарату та створював максимальну площу факела розпилу. Можна припустити, що велика площа контакту ЛП зі слизовою оболонкою носової порожнини буде перешкоджати проникненню алергену та лімітувати подальший хід алергічної реакції, опосередкованої місцевою гуморальною відповіддю.

3.4.2 Визначення кількості доз в пакованні та їх маси

Визначення проводили шляхом зважування спрею з насадкою №5 після вивільнення кожної дози. По різниці обчислювали масу дози, що вивільнилася з пакування. Результати випробувань представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Результати вивчення однорідності маси дози спрею

№ дози	Маса дози спрею (флакон темного скла)	Відхилення від $m_{\text{ср}}$ дози спрею, %	Маса дози спрею (флакон полімерний)	Відхилення від $m_{\text{ср}}$ дози спрею, %
1	0,048	3,6	0,049	1,6
2	0,050	0,4	0,050	0,4
3	0,051	2,4	0,050	0,4
4	0,051	2,4	0,050	0,4
5	0,049	1,6	0,048	3,6
Середнє значення	$m_{\text{ср}}$ 0,0498	1,68	$m_{\text{ср}}$ 0,0498	1,36

Середня маса дози становила 0,0498. В результаті випробувань кожна з індивідуальних мас відхиляється від середньої маси на величину, яка не перевищує 5%. Ступінь евакуації становила 99%.

Для дозованих спреїв потрібно визначити кількість доз в пакованні. Кількість доз спрею у флаконі з темного скла разом з полімерною насадкою Coster Tecnologie Speciali SpA в результаті 3-кратних випробувань склало 198 ± 2 .

Таким чином, для запропонованого назального спрею на основі фексофенадину гідрохлориду та гліциризинату амонію рекомендується зберігання у флаконах з темного скла за температурою $+25 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносної вологості повітря 60%.

3.5 Розробка технологічної схеми виробництва інтраназального спрею протиалергічної дії

Проведені дослідження дозволили скласти оптимальну технологічну схему виробництва назального спрею. Технологічна схема включає етап підготовки сировини, технологічний процес приготування спрею, фасування, маркування та пакування.

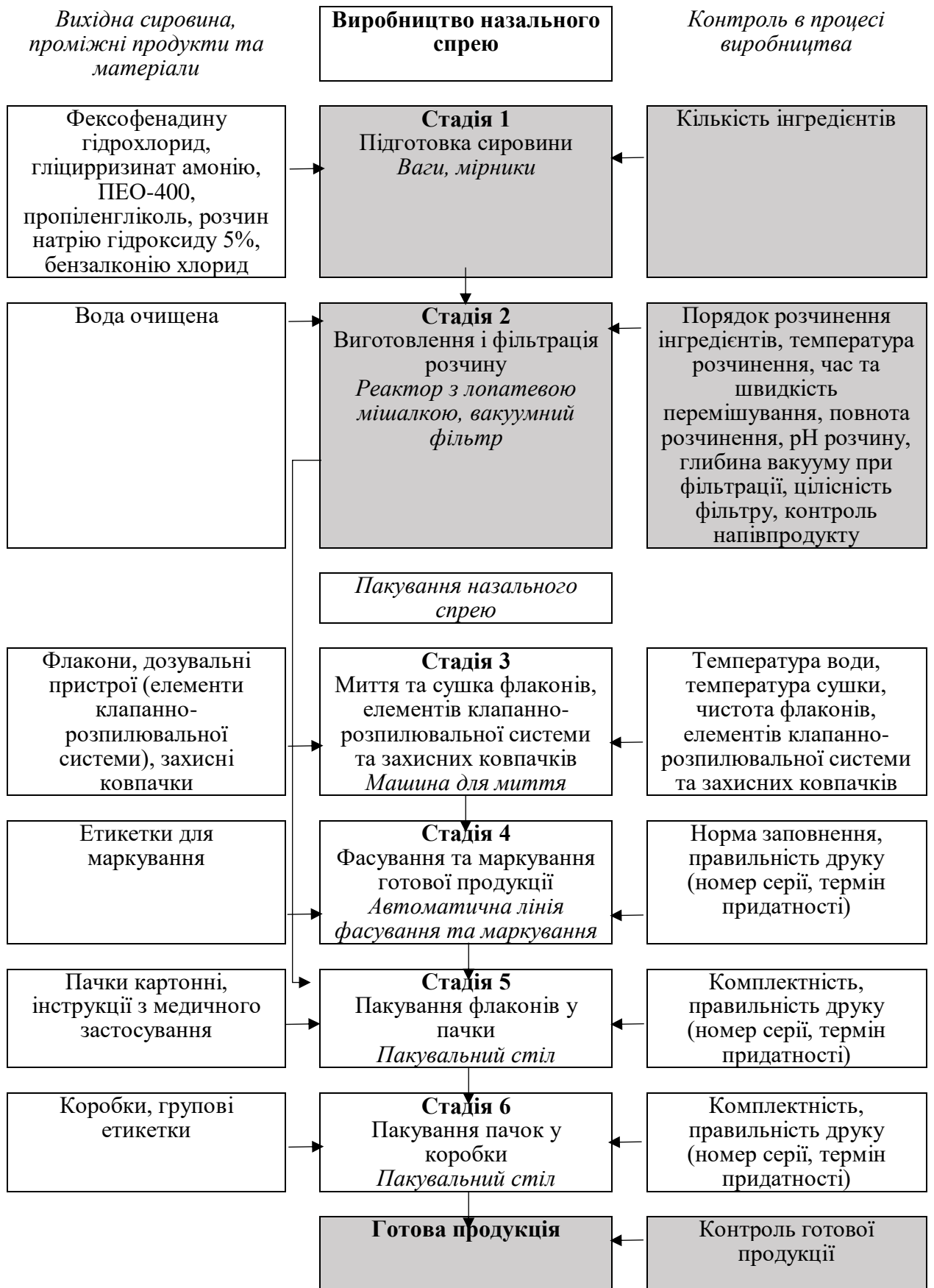


Рисунок 3.1 Технологічна схема виробництва назального спрею

Висновки до розділу 3

1. На основі даних наукової літератури обґрунтовано вибір найбільш ефективних доз АФІ у складі назального спрею, що розробляється. Для фексофенадину гідрохлориду вона становить 3 мг/мл; для моноамонійної солі гліцирризинової кислоти – 1 мг/мл.

2. Здійснено вибір допоміжних речовин. В якості розчинника було обрано воду очищену; з метою попередження утворення осаду запропоновано використання співрозчинника у вигляді суміші пропіленгліколю та ПЕО-400.

3. Досліджено фізико-хімічні показники модельних композицій: ступінь забарвлення, прозорість та ступінь каламутності, в'язкість, рН середовища, густина. Визначено реологічні властивості спрею та значення його осмоляльності. Обґрунтовано вибір консерванту. Встановлено, що значення показника рН відповідають допустимим значенням водневого показника. Випробувані зразки мають значення динамічної в'язкості більше, ніж вода очищена при температурі 20 °С. Допустимий інтервал осмоляльності для ізотонічних розчинів – 239-376 мОсм/л. Мікробіологічну чистоту забезпечує бензалконію хлорид – 0,010%.

4. Проведено аналіз факелу розпилу: дозуючий пристрій №5 виробництва Coster Technologie Speciali SpA забезпечує найбільш повний розподіл крапель препарату та створює максимальну площу факелу розпилу. Визначено кількість доз в пакуванні - 198 ± 2 та мінімальний термін зберігання спрею - 18 місяців.

5. З урахуванням фізико-хімічних характеристик компонентів, а також виду та властивостей лікарської форми складено технологічну схему одержання препарату із зазначенням промислового обладнання та точок контролю у процесі виробництва.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розглянуто загальну характеристику алергії та алергічних захворювань та встановлено, що найпоширенішим серед них є алергічний риніт.

Наведені особливості технології та пакування лікарської форми спрею. В якості первинного пакування спрею вказані переваги багатодозового скляного флакону із полімерним дозуючим пристроєм.

2. Проведеними дослідженнями асортименту інтраназальних лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку було визначено, що 61% з них постачаються іноземними виробниками, а більшість спреїв досліджуваної групи є засобами місцевої дії.

3. Обґрунтовано вибір ефективних доз АФІ до складу спрею та визначено, що для фексофенадину гідрохлориду вона складає 3 мг/мл; для гліцирризинату амонію - 1 мг/мл. Теоретично і експериментально обґрунтовані допоміжні речовини до складу спрею: в якості розчинника обрано воду очищену; як співрозчинник було запропоновано композицію ПЕО-400 з пропіленгліколем; для підтримки необхідного значення рН - розчин натрію гідроксиду.

4. Досліджували модельні зразки спрею, а саме – ступінь їх забарвлення, прозорість, реологічні властивості (динамічна в'язкість), осмоляльність. Визначили, що значення динамічної в'язкості досліджуваних зразків більше, ніж води, що буде забезпечувати необхідний час знаходження АФІ у носовій порожнині. Встановили достатньо високу осмоляльність зразків, яка відповідає вимогам щодо осмоляльності ізотонічних розчинів, що буде сприятливо позначатись при використанні ЛП. Мікробіологічна чистота спрею буде забезпечуватись підбіраною концентрацією консерванту – бензалконію хлориду.

5. З урахуванням фізико-хімічних властивостей компонентів, а також виду та властивостей лікарської форми складено технологічну схему

одержання назального спрею протиалергічної дії із зазначенням промислового обладнання та точок контролю у процесі виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Medical devices in allergy practice. / Т. А. Popov [et. al] //The World Allergy Organization journal. - 2020. – Vol. 13. - №10. - P. 1-27. 100466.
2. Stein, S. W. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. / S. W. Stein, C. G. Thiel //Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. - 2017. - Vol. 30. - №1. – P. 20–41.
3. Suman, J. D. Current understanding of nasal morphology and physiology as a drug delivery target/ J. D. Suman // Drug Delivery and Translational Research. - 2013. - Vol. 3. -№1. - P. 4–15.
4. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. Springer Science and Business Media LLC; 2018 Sep;14(S2).
5. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. (2017) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J. Allergy Clin. Immunol., 140(4): 950–958.
6. Аналіз асортименту, доступності й обсягів споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні / Яковлева Л. В., Бердник О. Г., Гуртякова А. О. *Фармацевтичний журнал*. 2017. №1-2. С.12-13.
7. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. (дата звернення:15.01.2023).
8. Mishra , B. Novel drug delivery systems and significance in respiratory diseases. / B. Mishra , J. Singh // Targeting Chronic Inflammatory Lung Diseases Using Advanced Drug Delivery Systems. – 2020. - P. 57-95.
9. Berger, W.E. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis/ W.E. Berger, E.O. Meltzer // American journal of rhinology, allergy. – 2015. - Vol. 29. - №4. – P. 273-282
10. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: small-molecules and biomacromolecules. / A. Fortuna [et. al] // European journal of pharmaceutics

- and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik . – 2014. - Vol. 88. - №1. – P. 8–27
- 11.Scherließ, R. Nasal formulations for drug administration and characterization of nasal preparations in drug delivery/ R. Scherließ //Therapeutic Delivery. – 2020. – Vol.11. – №. 3. – P. 183-191
 - 12.Hellfritzsch, M. Mucosal vaccination via the respiratory tract / M. Hellfritzsch, R. Scherließ //Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 11. – №. 8. – P. 375.
 - 13.European Pharmacopeia 8.0.Nasal preparation. - P. 792-793.
 - 14.US Food and Drug Administration Inactive ingredient database. URL: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm. (дата звернення 18.02.2023)
 - 15.The Role of Excipients in the Microstructure of Topical Semisolid Drug Products/ A.Ethier [et. al] //The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development. – Springer, Cham, 2019. – P. 155-193.
 - 16.Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route/ A.R. Khan [et. al] //Journal of Controlled Release. – 2017. – Vol. 268. – P. 364-389.
 - 17.Aungst, B.J. Absorption enhancers: applications and advances/ B. J. Aungst // The AAPS journal. - 2012. - Vol. 14. - №1. – P.10-18.
 - 18.Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U.S. / S.Trows [et. al] // Pharmaceutics. - 2014. - Vol.6. - №2. – P.195-219.
 - 19.Sosnik, A. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: a review/ Sosnik A., Neves J., Sarmiento B. //Progress in Polymer Science. – 2014. – Vol. 39. – №. 12. – P. 2030-2075.
 - 20.Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting / F. Erdo [et. al] //Brain research bulletin. – 2018. – Vol. 143. – P. 155-170.

21. Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve/ Djupesland P.G. [et. al] // *Laryngoscope*. - 2006. - Vol. 116. - №3. – P. 466–472
22. Djupesland, P.G. Nasal deposition and clearance in man: comparison of a bidirectional powder device and a traditional liquid spray pump/ Djupesland P.G., Skretting A. // *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* . - 2012. – Vol. 25. - №5. - P. 280–289.
23. Renteria, S.S. Development of a nasal adenovirus-based vaccine: Effect of concentration and formulation on adenovirus stability and infectious titer during actuation from two delivery devices / S.S. Renteria, C.C. Clemens, M.A. Croyle // *Vaccine*. - 2010. - Vol.28. - №9. – P. 2137-2148.
24. Patient-centered drug delivery and its potential applications for unmet medical needs / C. Park [et. al] // *Therapeutic delivery*. – 2017. – T. 8. – №. 9. – P. 775- 790.
25. Djupesland, P.G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review/ P.G. Djupesland // *Drug delivery and translational research*. – 2013. - №3. – P. 42–62.
26. Impact of actuator design on multi-dose nasal spray characteristics / H. Chauhan [et. al] // *Respiratory Drug Delivery*. - 2018. – Vol.2. - P. 497-502.
27. Hickey, A. J. Emerging trends in inhaled drug delivery / A. J. Hickey // *Advanced drug delivery reviews*. - 2020. – Vol. 157. – P. 63–70.
28. Kulshreshtha, A. K. Pharmaceutical suspensions: from formulation development to manufacturing. / Kulshreshtha A. K., Singh O. N., Wall G. M // *Springer Science & Business Media*. - 2010.- №1. – 328p.
29. Kulkarni, V.S. Chapter 6 - Aerosols and Nasal Sprays/ V.S. Kulkarni, Ch. Shaw, // *Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages*, Academic Press, 2016. - P. 71-97.
30. *Xueting Li, Min Xue, Otto G. Raabe et al.* Aerosol droplet delivery of mesoporous silica nanoparticles: A strategy for respiratory-based

- therapeutics // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. -- 2015. – V. 11, Issue 6, P. 1377–1385.
31. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. URL: <http://www.drlez.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2023).
32. Breier, A. R. Photodegradation kinetics of fexofenadine hydrochloride using a lc method/ A. R. Breier, M. Steppe, E. E. S. Schapoval // *Chromatographia*. – 2006. - Vol. 64. - P. 725–729.
33. Isolation and structure elucidation of photodegradation products of fexofenadine/ A. R. Breier [et. al] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2008. – Vol. 46. - P. 250–257.
34. Monoammonium Glycyrrhizinate Stability in Aqueous Buffer Solutions/ C.A. Coiffard [et. al] // *Journal of the Science of Food and Agriculture* . - 1998. - Vol. 77. - P. 566- 570
35. European Pharmacopoeia 10.0 [10th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Strasbourg, 2019. 4312 p.
36. Резуненко Ю. К., Прокопов В. О., Жуков В. І. Вплив поліолів на основі гліцеролу, етилен і пропіленгліколю на процеси вільнорадикального окислення в організмі щурів. *Мир медицини и биологии*. 2012. № 2. С.143–154.
37. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
38. Chaturvedi, M. A review on mucoadhesive polymer used in nasal drug delivery system. / M. Chaturvedi, M. Kumar, K. Pathak // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* . – 2011. – Vol. 2. – P. 215-222.

39. A review on factors affecting the design of nasal drug delivery system/ R. C. Dhakar [et. al] // International Journal of Drug Delivery. - 2011. - Vol. 3. - №2. – P. 194-208.
40. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery/ C. Behl [et. al] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1998. – Vol. 29. – P. 89–116.
41. Using a predictive design of experiments approach to investigate the in vitro performance sensitivity of a unit dose nasal spray / C. J. Shaw [et. al] // Respiratory Drug Delivery. - 2016. – Vol. 2. - P. 299-302
42. Spray Pattern and Droplet Size Analyses for High-Shear Viscosity Determination of Aqueous Suspension Corticosteroid Nasal Sprays Viscosity in Nasal Sprays Justin / J. Pennington [et. al] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2008. - Vol.34. - P.923–929.
43. Mösges , R. Efficacy and tolerability of levocabastine and azelastine nasal sprays for the treatment of allergic rhinitis. / R. Mösges, J. Spaeth, L. Klimek // Mediators Inflammation. - 1995.- Vol.4. - №7. - P. 11-5
44. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro/ Y. G. Min [et. al] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery.- 2001 . - Vol. 124. - №3. - P.313-316.
45. A Simplified Geometric Model to Predict Nasal Spray Deposition in Children and Adults/ M. Y. Foo [et. al] // AAPS PharmSciTech. – 2018. – Vol. 19. - №7. – P. 2767-2777.

ДОДАТКИ

Додаток А

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

YOUTH PHARMACY SCIENCE

**МАТЕРІАЛИ
III ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

7-8 грудня 2022 року

м. Харків

Харків

НФаУ

2022

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

СУЧАСНІ ВИДИ ПАКОВАННЯ ІНТРАНАЗАЛЬНИХ СПРЕЇВ

Черних І.Є.

Науковий керівник: Хохлова Л.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
ichernyh32@gmail.com

Вступ. Сьогодні аерозолі та спреї широко використовують в медичній практиці в якості лікарських засобів для місцевого застосування та для доставки препаратів системної дії. У визначенні ДФУ першого видання назальні спреї являють собою розчини, емульсії та суспензії, призначені для упорскування в носову порожнину з метою одержання певного фармакологічного ефекту. Тобто, це аерозолі без пропелентів, вивільнення вмісту яких відбувається за рахунок тиску, що створюється за допомогою механічного розпилювача насосного типу або при стисканні полімерного пакування. Одним із перших етапів розробки назальних спреїв є вибір пакування, який визначається, головним чином, характеристиками активного фармацевтичного інгредієнту та режимом дозування. Вибір моно- або багатодозової системи залежить від ймовірної частоти застосування препарату та наявності законодавчих обмежень (наприклад, для облікових препаратів).

Мета дослідження. Обґрунтування вибору сучасного пакування інтраназального спрею протиалергічної дії.

Матеріали та методи. Методологічну основу досліджень складають наукові публікації вчених в галузі аеродисперсних лікарських форм. Під час виконання експериментальних робіт були використані сучасні методи ДФУ.

Результати дослідження. На сьогоднішній день існує велика різноманітність видів пакувань для розчинів лікарських засобів, що застосовуються у вигляді спреїв: крапельні дозатори; приєднані до шприців розпилювальні пристрої; системи для однієї або двох доз, а також багатодозові флакони.

Крапельні дозатори забезпечують найбільш простий спосіб доставки препарату в порожнину носа. Для їх виробництва широко використовується технологія blow-fill-seal (видування-наповнення-запаювання, BFS). BFS-дозатори, виготовлені з поліетилену або поліпропілену, недорогі, але вимагають застосування складного фасувального обладнання. Крім цього, деякі обмеження пов'язані з матеріалом крапельних дозаторів, а також температурним режимом виготовлення за технологією BFS. Точне дозування лікарського засобу при використанні цих систем неможливе, тому в них можна використовувати тільки препарати, які мають широкий рівень безпеки. Інтраназальне введення за допомогою крапельних дозаторів не дуже зручне. Щоб досягти ефективного осадження препарату в носовій порожнині, пацієнту доводиться лягати на спину або закидати голову.

Для введення деяких препаратів для невідкладної терапії, а також для деяких інтраназальних вакцин використовують спеціальні розпилювальні насадки, які надягають на стандартний люєрівський шприц. За допомогою цього пристрою складно розділити дози для кожної ніздрі. Залежно від способу застосування, необхідно враховувати наявність мертвого простору об'ємом 70–130 мкл у системі насадка + шприц. У разі подібних наборів (шприц + насадка) викликає можливість переплутати шлях запровадження у результаті стресу, пов'язаного з невідкладною ситуацією. На шприц легко може бути одягнена голка, тому в

«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ»

реальній практиці існує ризик ін'єкції препарату, призначеного для інтраназального застосування. Попередньо заповнені системи дозволяють уникнути більшості цих недоліків.

Системи для однієї і двох доз рідких лікарських засобів є сучасними пристроями для інтраназального введення препаратів, що вимагають точного дозування – при загостренні больового синдрому в онкологічних хворих та лікування мігрені. Ці системи містять одну або дві готові до введення окремі половинні дози. Розроблені для зручного та безпечного використання ці системи також забезпечують оптимальне осадження препарату в носовій порожнині.

Найчастіше використовуються насоси-дозатори для багатодозових спреїв, які поступово замінили використання крапель та піпеток. Насоси для назальних спреїв є поршневіми насосами, вони не запобігають бактеріальній контамінації, тому до складу препарату повинні входити консерванти. Насоси-дозатори можуть встановлюватись на полімерні або скляні флакони, аерозольні балони.

Флакони або контейнери є невід'ємною частиною системи пакування і визначають зовнішній вигляд кінцевого продукту. Скляні флакони рідше взаємодіють із лікарським засобом та забезпечують необхідний захист препарату навіть при тривалому зберіганні. Флакони, вироблені із різних полімерних матеріалів (поліетилену, поліпропілену, поліетилентерефталату), не захищають вміст таких спреїв від випаровування. Цю проблему можна вирішити, використовуючи ламінування матеріалів.

Висновки. Досліджено сучасні види пакувань для фармацевтичних спреїв, особливості їх будови, переваги та недоліки. В якості первинного пакування для спрею протиалергічної дії було запропоновано використання багатодозового скляного флакона із полімерним дозуючим пристроєм.

ВИКОРИСТАННЯ КРІОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Штибіна-Єсепчук О. І., Миргород В. С., Бобро С. Г.

Науковий керівник: Башура О. Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
svetabobro1@gmail.com

Вступ. Кріотерапія – унікальний метод лікування екстремально низькими температурами. Метод заснований на реакції організму на позитивний стрес. При цьому активуються всі основні захисні системи організму – нервова, ендокринна та імунна. Кріотерапія має позитивний ефект при лікуванні, реабілітації та профілактиці різних захворювань.

Мета дослідження. Узагальнення даних щодо аналізу використання методів кріотерапії у комплексній профілактиці захворювань шкіри.

Матеріали та методи. У роботі використані методи пошуку, аналізу та узагальнення даних інформаційних джерел та інтернет-ресурсів системного і порівняльного аналізу.

Результати дослідження. Вперше лікувальний ефект холоду помітив ще Гіппократ – родоначальник медичної науки. У своїй програмній праці «Про давню медицину» він звернув

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Тараненко Ю. С.; Н. к.: Безрукавий Є. А.	141
Тарасенко О. М.; Н. к.: Кухтенко О. С.	142
Терещенко Я. М., Пуль-Лузан В. В.; Н. к.: Ярних Т. Г.	143
Федорунько В. К., Ковалевська І. В.	144
Холод В. О., Пуль-Лузан В. В.; Н. к.: Ярних Т. Г.	145
Цирнюк В. В., Пуль-Лузан В. В.; Н. к.: Котенко О. М.	146
Черних І.С.; Н. к.: Хохлова Л.М.	147
Штибіна-Єсепчук О. І., Миргород В. С., Бобро С. Г.; Н. к.: Башура О. Г.	148
Guranda D. I., Ciobanu N. T., Ciobanu C. C., Kalinici V. V.; S. s.: Diug E. M.	150
Koskinaite K.; S. s.: Kasparaviciene G.	151
Kuchmieieva O. A., Butkevych T. A.; S. s.: Polova Zh. M.	152
Siaudvytyte G., Kasparaviciene G.	153

**СЕКЦІЯ 5. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
EXTEMPORAL MEDICINES**

Боднар Л. А.; Н. к.: Половко Н. П.	156
Гордєєва В. О.; Н. к.: Семченко К. В.	157
Покотило О. В., Вишнеvsька Л. І.	158
Ситник Е. О., Ярних Т. Г.; Н. к.: Олійник С. В.	159
Черкасова А. О., Димченко А. А.; Н. к.: Коноваленко І. С.	160
Suchonickaja Ks., Bernatoniene J.	161

**СЕКЦІЯ 6. СУЧАСНА БІОТЕХНОЛОГІЯ
MODERN BIOTECHNOLOGY**

Васильєва О. А.; Н. к.: Калюжная О. С.	165
Зима Е. П.; Н. к.: Калюжная О. С.	166
Зубков О. В.; Н. к.: Калюжная О. С.	168
Кулеш А. В.; Н. к-и: Стрільць О. П., Стрельников Л. С.	169
Маломанюк К. Д.; Н. к.: Рибалкін М. В.	170
Онушак Г. В.; Н. к.: Шейкіна Н. В.	171
Переверзева А. С.; Н. к.: Калюжная О. С.	172
Сидоренко Я. В.; Н. к.: Азаренко Ю. М.	174
Старущенко У. А.; Н. к.: Калюжная О. С.	175
Фесенко Л. О.; Н. к.: Хохленкова Н. В.	177
Чадченко Д. А.; Н. к.: Двінських Н. В.	178
Ciobanu C. C., Ciobanu N. T., Guranda D. I., Chircu A. I.; S. s.: Diug E. M.	179

Продовження додатку А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Черних І.Є.

Науковий керівник:
Хохлова Л.М.

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків
Олена РУБАН
«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Ірини ЧЕРНИХ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів», керівник кваліфікаційної роботи Лариса ХОХЛОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти- фексофенадин гідрохлорид та моноамонійна сіль гліцирризинової кислоти, допоміжні речовини: гліцерол, твін-80, пропіленгліколь, поліетиленгліколь-400, бензалконія хлорид та ін.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літертури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 10 таблиць, 14 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022р.	вересень 2022р.
2	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	грудень-січень 2022-2023р.	грудень-січень 2022-2023р.
3	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	лютий 2023р.	лютий 2023р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Сучасний стан досліджень в галузі застосування і розробки спреїв назальних протизапальної та протиалергічної дії. Оформлення розділу 1.	січень-лютий 2023р.	виконано
2.	Маркетинговий огляд антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Об'єкти та методи дослідження. Оформлення розділу 2.	лютий-березень 2023р.	виконано
3.	Технологічні дослідження щодо розробки складу назального спрею протиалергічної дії на основі фексофенадину гідрохлориду та амонію гліцирризинату. Оформлення розділу 3.	березень-квітень 2023р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Ірина ЧЕРНИХ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лариса ХОХЛОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Черних Ірина Євгенівна	Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів	Rationale for the composition of spray of allergic rhinitis	доц. Хохлова Л. М.	доц. Ніколайчук Н. О

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко



Н. В.

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 112354 від « 18 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Черних Ірини Євгенівни, 5 курсу, ___ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, натеми: «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів / Rationale for the composition of spray of allergic rhinitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

6%

18%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Ірини ЧЕРНИХ

**на тему: «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних
ринітів»**

Актуальність теми. Алергічні захворювання займають важливе місце в структурі захворювань людини з точки зору соціально-економічних збитків та впливу на рівень здоров'я і якість життя пацієнтів. Дослідження показали, що за останні 30 років поширеність алергічних захворювань подвоювалась кожне десятиліття. За даними ВООЗ, зараз на планеті страждає від алергічних захворювань, приблизно, 5% дорослих і 15% дітей. Згідно з даними, одним з найпоширеніших алергічних захворювань є алергічний риніт, розповсюдженість якого серед населення, за даними багатьох авторів, становить 10-35%. Сучасна терапія алергічного риніту передбачає прийом антигстамінних препаратів системної дії другого та третього покоління, раціональне інтраназальне використання яких практично виключає ризик виникнення небажаних лікарських реакцій та підвищує ефективність проведеної терапії.

Завдяки простоті застосування та можливості дозування, спреї стали найзручнішою лікарською формою для введення активних фармацевтичних інгредієнтів у носову порожнину. Властивості слизової оболонки носа можуть забезпечити розвиток як місцевих, так і резорбтивних ефектів фармакологічно активних речовин, що відкриває певні перспективи для пошуку препаратів системної та місцевої дії, які вводяться інтраназально. У зв'язку з невеликим асортиментом подібних лікарських препаратів, що випускаються у формі

спреїв назальних, актуальною є розробка складу спрею для інтраназального введення з блокаторами H1-гістамінових рецепторів останнього покоління. Тому метою роботи є розробка складу та технології назального спрею для лікування алергічних ринітів на основі фексофенадину гідрохлориду та амонію гліцирризинату.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії такого захворювання, як алергічний риніт, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі назального спрею системної дії. Експериментально обґрунтовано склад назального спрею з фексофенадину гідрохлоридом і амонію гліцирризинатом для лікування даної патології. Розроблена технологія одержання назального спрею протиалергічної дії і складена технологічна схема його виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Ірини ЧЕРНИХ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Лариса ХОХЛОВА

«5» квітня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Ірини ЧЕРНИХ

на тему: «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів»

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність у світі захворювань верхніх дихальних шляхів. У структурі захворювань, асоційованих з розвитком назальних симптомів, одне з провідних місць займає алергічний риніт – патологічний стан, який значно знижує якість життя. Імунологічна відповідь у носовій порожнині веде до формуванню характерної симптоматики у вигляді ринореї, набрякості, затриманню носового дихання з розвитком трудової та соціальної дезадаптації, непродуктивної діяльності, зниженої працездатності та порушення сну. Завдяки простоті застосування та можливості дозування, спреї стали найзручнішою лікарською формою для введення активних фармацевтичних інгредієнтів у носову порожнину. Властивості слизової оболонки носа можуть забезпечити розвиток як місцевих, так і резорбтивних ефектів фармакологічно активних речовин, що відкриває певні перспективи для пошуку препаратів системної та місцевої дії, що вводяться інтраназально. Тому метою роботи є розробка складу та технології назального спрею для лікування алергічних ринітів на основі фексофенадину гідрохлориду та амонію гліцирризинату.

Теоретичний рівень роботи. Автором, з метою виявлення перспектив для розробки нових лікарських засобів, проведено вивчення стану вітчизняного ринку антигістамінних препаратів системної дії у вигляді різних лікарських форм. Зацікавленість до даної проблеми пояснюється тим, що асортимент антигістамінних препаратів для системного використання на вітчизняному

ринку вкрай невеликий. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення і застосування в терапії алергічних ринітів спрею назального, до складу якого входить фексофенадину гідрохлорид та моноамонійна сіль гліцирризинової кислоти, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. Робота присвячена розробці лікарського засобу для лікування алергічного риніту. Автором запропоновано сумісне використання в одному лікарському засобі фексофенадину гідрохлориду та моноамонійної солі гліцирризинової кислоти в якості АФІ. Враховуючи, що антигістамінних перпаратів для системного використання у вигляді спреїв майже нема на фармацевтичному ринку України, результати проведених досліджень, неодмінно, можуть бути використані в подальшій розробці препаратів даної терапевтичної групи.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються деякі граматичні помилки та некоректні вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Ірини Черних за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____

доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК

«10» квітня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18 (4,10д)-3 Ірину ЧЕРНИХ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів». (Керівник: к.фарм.н., доцент Лариса ХОХЛОВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.А.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18 (4,10д)-3 Ірини ЧЕРНИХ на тему: : «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Ірина ЧЕРНИХ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу спрею для лікування алергічних ринітів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ірина ЧЕРНИХ в процесі роботи розглянула сучасний стан досліджень в області розробки та застосування спреїв назальних протиалергічної дії. Автором був обґрунтований оптимальний склад спрею назального на основі фексофенадину гідрохлориду та амонію гліцеризинату, а також розроблена раціональна технологія його отримання. Здобувач вищої освіти Ірина ЧЕРНИХ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса ХОХЛОВА

«10»квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ірина ЧЕРНИХ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 13 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/