

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,10д)-05
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Олег ТЕРТИШНИЙ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 52 сторінки, 9 таблиць, 7 рисунків, список літератури з 50 найменувань.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії такого захворювання, як алергічний риніт, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі капсул методом прямого наповнення. Експериментально обґрунтований склад капсул з цетиризином для лікування даного захворювання. Розроблена технологія одержання твердих желатинових капсул і складена технологічна схема виробництва.

Ключові слова: цетиризин, допоміжні речовини, капсули, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 52 pages, 9 tables, 7 figures, bibliography of 50 titles.

The analysis of scientific literature data on rational pharmacotherapy of such a disease as allergic rhinitis was carried out, the relevance of the development of a domestic medicinal product in the form of capsules by the direct filling method was proven. Experimentally based composition of capsules with cetirizine for the treatment of this disease. The technology for obtaining hard gelatin capsules has been developed and the technological scheme of production has been drawn up.

Key words: cetirizine, excipients, capsules, technology.

ЗМІСТ

Вступ.....	4	
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
1.1 Епідеміологія та класифікація алергічного риніту	7	
1.2 Діагностика та терапія алергічного риніту.....	13	
1.3 Характеристика антигістамінних препаратів.....	16	
Висновки до розділа 1.....	23	
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ		
2.1 Об’єкти досліджень	24	
2.2 Методи досліджень.....	31	
Висновки до розділа 2.....	34	
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ЦЕТИРИЗИНОМ.....		35
3.1 Вибір раціональної лікарської форми.....	35	
3.2 Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошку субстанції цетиризину	37	
3.3 Вибір допоміжних речовин.....	39	
3.4 Розробка складу та технології капсул з цетиризином.....	47	
Висновки до розділа 3.....	50	
ВИСНОВКИ.....	51	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53	
ДОДАТКИ	58	

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх кількох десятиліть поширеність алергічних захворювань набула статусу епідемії. За останніми даними, більш ніж 600 млн осіб у всьому світі хворіють на алергічний риніт, приблизно 25% з них – у Європі. У дослідженні ЕСАР (Епідеміологія алергічних захворювань у Польщі) майже 30% респондентів повідомили про алергічний риніт, менш ніж 7% – говорили про кропив'янку, однак понад 40% пацієнтів мали позитивні реакції на шкірні алергопроби зі звичайними респіраторними алергенами (такими як, наприклад, пилок рослин, пилові кліщі, цвіль і шерсть).

Згідно з Книгою рекордів Гіннеса, найпоширенішим захворюванням у світі є риніт. Існують безліч причин, що викликають гостре і хронічне запалення слизової оболонки порожнини носа, безліч патогенетичних механізмів, що реалізують вплив найрізноманітніших чинників. Діагностують гострі інфекційні риніти як специфічні, так і неспецифічні, хронічні гіпертрофічні і атрофічні риніти, ендокринні риніти, риніти, що виникають при вагітності, медикаментозні риніти. Риніти можуть супроводжувати викривлення носової перегородки і поліпів порожнини носа, катаральному і гнійному синуситу, гострому респіраторновірусному захворюванню.

Алергічний риніт - це захворювання, викликане IgE запальною реакцією, що розвивається в результаті попадання алергенів на слизову оболонку порожнини носа, і що виявляється чотирма основними симптомами: виділеннями з носа, утрудненням носового дихання, чханням, свербінням в порожнині носа.

Ці симптоми носять оборотний характер і здатні до зворотного розвитку після припинення експозиції алергенів або під впливом лікування.

Захворюваність на алергічний риніт постійно зростає. Це пов'язано з погіршенням екології, неконтрольним використанням антибіотиків,

антисептичних засобів в побуті, недостатнім і незбалансованим харчуванням, широким використанням консервантів, збільшенням кількості нових стійких до антибіотиків штамів патогенної мікрофлори, різким зниженням опору організму.

Від алергії сьогодні страждає кожен п'ятий житель планети, причому з кожним роком кількість таких хворих збільшується. Так що різноманітні алергічні реакції – дійсно глобальна медична проблема. І якщо ХХ століття прийнято вважати століттям серцево-судинних захворювань, то ХХІ сторіччя, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, стане епохою алергії.

Існує два етапи лікування алергічних захворювань: терапія, яка знімає алергічні симптоми, це якраз антигістамінні та інтраназальні топічні стероїди, бар'єрні препарати. Вони знімають симптоми алергічного риніту, зменшують кількість контакту алергену зі слизовою порожниною носа.

Але основний етап – це алерген-специфічна імунотерапія. Метод, коли лікуємо алергію самим алергеном – вводяться маленькі дози алергену і імунна система адаптується.

Особливе місце серед препаратів II покоління займає цетиризин. Поряд з усіма перевагами неседативних антигістамінів, цетиризин демонструє властивості, які виділяють його з ряду препаратів нового покоління і забезпечують його високу клінічну ефективність і безпеку. Зокрема, має додаткову протиалергічну активність, велику швидкість настання ефекту, у нього відсутня небезпека взаємодії з іншими лікарськими речовинами і продуктами харчування, що відкриває можливість безпечного призначення препарату пацієнтам при наявності супутніх захворювань.

Мета і завдання. Метою роботи є розробка складу і технології капсул з цетиризином для лікування алергічного риніту. Завдання роботи є проведення огляду літератури, комплексу фармакотехнологічних досліджень, вибір допоміжних речовин та розробка раціональної технології.

Об'єкт дослідження є порошок субстанції цетиризину та допоміжні речовини.

Предметом дослідження є розробка складу та технології лікарського засобу у формі капсул для лікування алергічних захворювань.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 52 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 9 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія та класифікація алергічного риніту

Алергічні риніти є одними з найпоширеніших захворювань, проте епідеміологія їх недостатньо вивчена. Мабуть, це пояснюється тим, що діагноз риніту ґрунтується на клінічних симптомах, вираженість яких варіює в широких межах. Виявлення алергічного риніту серед пацієнтів, що звертаються до сімейного лікаря, становить 11 на 1000 в Данії, 20 на 1000 в Англії і Уельсі і 86 на 1000 в Австралії. В середньому від 10% до 20% жителів Європи виявляють симптоми алергічного риніту в будь-який момент свого життя. Схоже, що частота алергічного риніту постійно збільшується в останні десятиліття, що стає важливою медичною проблемою. Хоча близько 40% населення має специфічні IgE-антитіла до різних алергенів, що може розцінюватися як ознака atopічного стану, тільки 15% страждає від проявів алергічного риніту. Однак ці цифри є заниженими, оскільки вони не включають в себе пацієнтів, які не звертаються за медичною допомогою, і хворих, у яких риніт ні розпізнано лікарем. Більш точну інформацію дають дослідження, що проводяться в популяції [1-3].

За даними досліджень, проведених в різних клімато-географічних регіонах СНД, поширеність алергічних захворювань коливалася від 3,3% до 35% і в середньому склала 16,5%. Питома вага сезонних алергічних ринітів в структурі алергічних захворювань також залежить від клімато-географічних умов. Поширеність алергічного риніту, мабуть, зростає за даними обстеження призовників в Швеції з 2009 по 2021 рік виявлення алергічного риніту зросла з 4,4% до 8,4%; особливо вона збільшилася в північних регіонах країни. Частота позитивних шкірних проб (тобто atopії) серед американців усіх вікових груп зросла з 39% до 50% при терміні спостереження 8 років. Опитування здорових людей, які не страждають на

алергічний риніт, показали, що не менше ніж у 40% з них спостерігаються ті чи інші симптоми алергічного ураження порожнини носа [4-9].

Прогностично важливим є погіршення генофонду людської популяції за ознаками алергії. Відомо, що якщо один з батьків страждає на алергічний риніт, то ризик розвитку захворювання у дитини складає 30%. У разі, коли обоє батьків мають будь-яку форму алергії – ризик подвоюється і становить 80%. За даними різних авторів, поширеність алергічних ринітів (майже у 90% хворих він є дебютом бронхіальної астми) становить від 10% до 40%, що обумовлює важливість адекватної терапії даної групи хворих.

Класифікація алергічного риніту

Остання версія міжнародного консенсусу з лікування алергічного риніту пропонувала виділення трьох форм захворювання: сезонної, цілорічної і професійної, хоча термін «професійний риніт» немає поки чіткого визначення і не завжди може мати в своїй основі опосередковану IgE алергічну реакцію. Однак і ця недавня класифікація останнім часом переглядається експертами ВООЗ. Пропоновані зміни обґрунтовуються наступними моментами:

- Якщо поява симптомів сезонного алергічного риніту має чіткі часові рамки, пов'язані з сезонами пилення різних рослин, то вираженість прояву симптомів цілорічного алергічного риніту (особливо викликаного пліснявими грибками) може сильно варіювати протягом року в залежності від сезону і погодних умов.
- Пилок деяких рослин в окремих регіонах (наприклад, *Parietaria* в Середземномор'ї) є цілорічним алергеном.
- Симптоми цілорічного алергічного риніту не завжди присутні протягом усього року.
- У більшості хворих є сенсibiлізація до декількох алергенів.

- У багатьох хворих із сезонним алергічним ринітом є сенсibilізація до плесені, і у них симптоми можуть з'являтися не тільки в чіткої зв'язку з сезоном цвітіння.

Таким чином, вираженість симптомів цілорічного алергічного риніту може сильно змінюватися протягом року, і ця форма також може мати хвилеподібний перебіг і супроводжуватися сезонними спалахами. З іншого боку, поява симптомів при сезонному алергічному риніті не завжди обмежена чіткими часовими рамками. Всі ці причини підштовхнули групу експертів ВООЗ до створення нової класифікації алергічного риніту за аналогією з розподілом бронхіальної астми. Остання класифікація ВООЗ пропонує виділяти персистируючу форму, однак це неозначає повного заперечення сезонної форми алергічного риніту, коли є тільки сенсibilізація до пилку рослин.

До початку лікування необхідно уточнити форму захворювання (легка, середньотяжка або важка), а також епізодичність появи симптомів. Ці терміни визначені в програмі ВООЗ ARIA. Визначення «легка форма» означає, що у пацієнта є лише незначні клінічні ознаки хвороби, що не порушують денну активність і / або сон. Пацієнт усвідомлює наявність проявів захворювання і хоче лікуватися, але, якщо треба, може обійтися без цього. Визначення «середньотяжка форма» означає, що симптоми порушують сон пацієнта, перешкоджають роботі, навчанні, заняттям спортом. Якість життя істотно погіршується [7-10].

Термін «важка форма» означає, що симптоми настільки виражені, що пацієнт не може нормально працювати, вчитися, займатися спортом або дозвіллям протягом дня і спати вночі, якщо не отримує лікування.

Термін «епізодичний (або інтермітуючий)» означає, що прояви алергічного риніту турбують хворого менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів на рік. Термін «тривале (персистуюча) наявність симптомів» означає, що пацієнт відзначає прояв симптомів захворювання більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів на рік.

Патогенез алергічного риніту

Алергічний риніт є IgE-обумовленим захворюванням і відноситься до алергічних реакцій негайного типу. Прояви реакції гіперчутливості негайного типу включають в себе свербіж, чхання і водянисті виділення з носа, які розвиваються в результаті IgE-залежною активації огрядних клітин у слизовій оболонці порожнини носа. Ці симптоми можуть стомлювати і дратувати, негативно впливати на якість життя хворого. Вивільнені медіатори містяться в гранулах (наприклад гістамін, тріптаза) або в оболонці клітин (лейкотрієни B₄ і C₄ і простагландин D₂).

При цьому тріптаза, химазой, катепсини G, карбоксипептидаза викликають пошкодження міжклітинної сполучно-тканинної матриксу. Гістамін і гепарин різко підвищують проникність судин і є причиною скорочення гладких м'язів стінок судин. В ході алергічного запалення виділяється безліч іммуномедіаторов: інтерлейкіни -3, -4, -5, -13, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Якщо IL-4 і IL-13 стимулюють відповідь Т-хелперів типу 2 і тим самим посилюють продукцію IgE, то IL-3, IL-5 і GM-CSF викликають диференціювання, залучення та активацію еозинофілів, роль яких у патогенезі алергічного риніту донедавна недооцінювалася. Особливу роль у розвитку алергічного запалення відіграє і фактор некрозу пухлин- (TNF-), який в преформованому вигляді знаходиться в гранулах тучних клітин. Цей медіатор сам по собі може індукувати каскад реакцій запалення, але при цьому він також стимулює продукцію іммуноцитокінів різними типами клітин і викликає активацію ендотелію, що сприяє залученню і формується вогнище алергічного запалення різних клітин запалення, насамперед нейтрофілів і макрофагів. Цю функцію хематтрактанта виконує і білок MIP-1, також міститься в гранулах тучних клітин. Ще одним медіатором є фактор активізації тромбоцитів (ФАТ), який викликає міграцію всіх лейкоцитів у вогнище запалення, посилює продукцію лейкотрієнів і простагландинів, а також викликає активацію нейтрофілів, еозинофілів і кров'яних пластинок.

Медіатори мають судинорозширювальну дію і підвищують проникність судин, що призводить до блокади порожнини носа. Підвищена секреція супроводжується появою слизових виділень з носа. Стимуляція аферентних нервових волокон викликає свербіж і чхання. Крім того, аферентна стимуляція (особливо під впливом гістаміну) може посилити аксонний рефлекс з місцевим вивільненням нейропептидів (субстанція Р, тахікінінов), які, в свою чергу, викликають подальшу дегрануляцію тучних клітин [11-17].

Протягом декількох хвилин після контакту з алергеном з'являються свербіж, чхання і ринорея. Залежно від дози алергену і індивідуальної чутливості до нього у частини хворих на алергію через 6-12 годин розвиваються прояви пізньої фази алергічної реакції. Остання характеризується ще більшою гіперреактивністю слизової оболонки носа, яка може бути специфічною (по відношенню до певного алергену) або неспецифічної (підвищена чутливість до дратівливим стимулам, таким як тютюновий дим або побутові аерозолі). Дослідження змивів з порожнини носа підтвердило наявність підвищеного числа медіаторів гіперчутливості як в ранню, так і пізню фази алергічної реакції. У змивах було виявлено збільшення числа еозинофілів, особливо в пізню фазу, а також базофілів.

При повторному впливі алергену число частинок пилку, здатних викликати відповідну реакцію, значно знижується. Сенсibiliзація не розвивається, якщо часовий інтервал між контактами з алергеном перевищує 1 тиждень. Сенсibiliзацію слизової оболонки носа пов'язують з викидом запальних клітин у відповідь на дію алергену. Клінічне значення цього феномену полягає в тому, що у сенсibiliзованих хворих навесні симптоми риніту можуть з'явитися навіть при контакті з невеликою кількістю пилку рослин. Можливість сенсibiliзації підкреслює важливість ранньої протизапальної терапії, яку краще почати ще до початку впливу алергену.

Гістамін вважається одним з головних ефektorів запальної реакції, що забезпечують розвиток специфічних симптомів алергії, таких як набряк слизової оболонки і поява рідкого відокремлюваного. Однак у розвитку

клінічних симптомів беруть участь також і інші медіатори, цитокіни, нейропептиди, адгезивні молекули і різні клітини [11-15, 18-21].

Дуже важливою рисою алергічного риніту є ексудація плазми в повітроносні шляхи і прилеглі тканини. Сильна васкуляризація - це одна з головних рис слизової оболонки носа, і зміна характеру циркуляції в кровеносних судинах може швидко привести до закладеності носа і до ексудації. У свою чергу, секреція з носа регулюється різноманітними нервовими шляхами, опосередкованими мускариновими і холенергічними рецепторами.

Алерген-специфічні IgE-антитіла відіграють центральну роль в патогенезі реакцій гіперчутливості I типу. Це пов'язано з їх здатністю специфічно зв'язуватися з високоафінними рецепторами для IgE на мембранах опасистих клітин і виступати в якості посередників при вивільненні із стовбурових клітин різних медіаторів і прозапальних цитокінів у відповідь на потрапляння алергену. IgE-антитіла виробляються В-лімфоцитами після стимуляції інтерлейкіну-4 (IL-4), IL-5 і IL-13. Більшість Т-клітин, залучених в алергічній відповіді, це - Т-хелпери 2 типу. Вони виділяють цитокіни, що регулюють синтез IgE і сприяють дозріванню і залученню еозинофілів в осередок запалення. Дослідження клітин, інфільтруючих слизову оболонку під час сезону цвітіння, показали, що кількість клітин, опосередуючих запальні реакції, корелювало з тяжкістю симптомів. Еозинофіли і огрядні клітини, в основному дегрануліровані, майже завжди виявляються в слизовій оболонці і підслизовій основі. Клітини Лангерганса, різні типи лімфоцитів і інші клітини, що опосередковують запальні реакції, виділяють медіатори, які запускають і поглиблюють алергічну реакцію. У період цвітіння ці медіатори виявляються навіть в назальному секреті. При тривалому впливі алергену при сезонних і цілорічних алергічних ринітах, також має місце накопичення еозинофілів в тканинах.

Під час цвітіння рослин в слизовій оболонці порожнини носа збільшується число еозинофілів. Важливо відзначити, що в цей період підвищується число "активованих" еозинофілів, які продукують медіатори. Також спостерігається міграція огрядних клітин в епітелій слизової оболонки. Запальні зміни зберігаються протягом усього періоду цвітіння рослин і призводять до розвитку гіперреактивності слизової оболонки і загострення риніту при впливі неспецифічних тригерів (тютюновий дим, різкі запахи, зміни температури навколишнього середовища, фізичне навантаження).

У хворих з симптомами риніту постійно виявляють ознаки хронічного запалення в слизовій оболонці і підслизовому шарі, що розвиваються в результаті безперервного впливу алергенів, наприклад кліщів домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus* і *D. farinae*), тарганів і домашніх тварин (особливо котів, собак і коней). Запальні інфільтрати складаються із стовбурових клітин, еозинофілів, Т-лімфоцитів і макрофагів. Персистування запальної реакції пояснює часту потребу в місцевому застосуванні кортикостероїдів з метою зменшення симптомів риніту. Вивчення біоптатів слизової оболонки носа у хворих з цілорічним алергічним ринітом підтвердило наявність хронічного запалення. Особливе значення мають вираженість запалення та персистування алергічної запальної реакції [11-15, 21-26].

1.2 Діагностика та терапія алергічного риніту

Діагностика алергічного риніту складається з ретельного збору анамнезу, ендоскопії порожнини носа, даних лабораторних досліджень і алергопроб.

Алергія дозволяє зв'язати терміни захворювання з певним періодом року (в разі сезонного алергічного риніту) або з певними факторами зовнішнього впливу при цілорічних алергічних ринітах (реакція на епідерміс

домашніх тварин, домашній пил, цвілеві гриби і т. д.). Особливо значимі вказівки на ефект елімінації - зникнення симптомів при усуненні впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Уважно і докладно зібраний анамнез дозволяє в цілому ряді випадків запідозрити діагноз алергічного риніту ще до постановки алергопроб. Скарги хворого найбільш характерні при сезонному алергічному риніті. Зазвичай хворий звертає увагу на водянисті виділення з носових ходів, багаторазове чхання, свербіж і лоскотання в області носових ходів. Закладеність носа при сезонному алергічному риніті може мати місце, але не є характерним визначальною ознакою.

Багаторазове чхання і відчуття свербіння в порожнині носа є наслідком роздратування рецепторів гістаміном. При цьому слід зазначити, що багаторазове чхання властиво виключно алергічного риніту, так як на відміну від інфекційного риніту при цьому не усувається причина подразнення слизової оболонки. Ринорея є також виключною ознакою, що вказує на алергічний характер захворювання. При гострих респіраторних захворюваннях носові виділення загустевають вже на другий-третій день захворювання, стаючи слизовими і слизисто-гнійними. При сезонному же алергічному риніті водянисті виділення зберігають свій характер на весь період дії подразника (пилку). У винятковому випадку слід диференціювати носову ліквору при черепно-мозковій травмі від алергічної ринореї. Звичайна анемізація носових ходів викличе посилення ліквореї і зменшення ринореї. Остаточний діагноз встановлюється при цитологічному аналізі виділень (ліквор не містить еозинофілів та інших формених елементів на відміну від алергічної ринореї). Скарги хворого при цілорічному алергічному риніті не настільки характерні і зводяться зазвичай до закладеності і помірних слизових виділень. Аналогічні скарги супроводжують і багато видів хронічного неалергічного риніту, тому мають невелике значення в диференціальній діагностиці [10-15, 27-30].

Терапія алергічного риніту підрозділяється на три основних напрямки: елімінаційна терапія, імунотерапія і медикаментозна терапія.

Елімінаційна терапія

Завдання елімінаційної терапії полягає в усуненні алергенів (пилкових, пилових і т. д.) і в контролі за станом навколишнього середовища. При atopічному захворюванні заходи щодо усунення алергенів повинні бути прийняті в першу чергу. Вони повинні зменшити симптоми і розвиток запальних реакцій.

Хворим з алергією до домашнього пилу важливо порадити використання захисної постільної білизни, так як до 75% алергену виявляється в матрацах. Також рекомендується регулярна прання постільної білизни та дитячих м'яких іграшок, видалення з спальні килимів, часте застосування вакуумних миючих пилососів з ізолюючими фільтрами і вологе прибирання пилу.

Хворі, які мають кішок і собак, повинні позбутися від домашніх тварин або, якщо це неможливо, виключити їх перебування в спальні і намагатися утримувати їх поза житловими приміщеннями. Щотижневе миття кішки разом з видаленням із спальні килимів і регулярної прибиранням може істотно знизити рівень алергену в квартирі.

Неможливо повністю уникнути впливу пилку рослин, але носіння сонцезахисних окулярів, закриті вікна в будинку і в машині, скорочення часу перебування на вулиці, особливо вранці, коли рівень пилку в повітрі особливо високий, - ось ті заходи, які можуть скоротити контакт з алергеном і, таким чином, зменшити симптоми захворювання.

З огляду на це було зрозуміло, що повністю уникнути контакту з алергеном неможливо, були розроблені способи механічного видалення алергену з поверхні слизової оболонки порожнини носа. З цією метою використовували зрошення порожнини носа, різні модифікації носового душа, ендоназальні спреї.

Слід враховувати, що всі розчини, що використовуються для елімінації алергену зі слизової оболонки порожнини носа повинні бути виключно ізотонічними. Використання гіпертонічного або гіпотонічного розчинів призводить до порушення мукоциліарного кліренсу до повної блокади рухової активності миготливого епітелію слизової оболонки носа. Можливо промивання носової порожнини звичайним фізіологічним розчином, але частіше використовують спеціально приготовлені розчини.

Для елімінаційної терапії алергічного риніту випускаються спеціальні назальні спреї - 0,05% розчин хлориду натрію і Аква Маріс - вода Адріатичного моря з натуральними солями і мікроелементами. Є численні дослідження з використання Аква Маріс для елімінаційної терапії алергічних ринітів. Елімінація алергену сольовими розчинами призводить до значного зменшення алергену на поверхні слизової і до зниження лікарської навантаження в схемі лікування.

Результати досліджень переконливо довели ефективність специфічної імунотерапії (СИТ) алергенами пилюк трав, дерев і чагарників, антигенами кліщів домашнього пилу і котячої лупи. Проте, іноді спостерігалися тяжкі реакції, особливо у хворих на бронхіальну астму. У деяких країнах (Великобританії і Скандинавії) застосування ЗВТ різко обмежена. Щоб звести ризик імунотерапії до мінімуму і збільшити ефективність лікування, питання про доцільність ЗВТ повинен вирішувати фахівець-алерголог або ж клінічний імунолог.

Виходячи з вищесказаного, найбільше значення в даний час придбала медикаментозна терапія алергічного риніту [12-17, 30-34].

1.3 Характеристика антигістамінних препаратів

Від алергії сьогодні страждає кожен п'ятий житель планети, причому з кожним роком кількість таких хворих збільшується. Так що різноманітні алергічні реакції – дійсно глобальна медична проблема. І якщо ХХ століття

прийнято вважати століттям серцево-судинних захворювань, то ХХІ сторіччя, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, стане епохою алергії.

Алергію також називають хворобою "оскаженілого" імунітету. Імунна система – це "антитерористичне формування", яке захищає організм від чужорідних речовин. Міцний імунітет починає захищатися від всього підряд і в підсумку проявляється алергія. Часто трапляється і поліалергія – реакція на кілька алергенів. Проявом алергії може бути риніт, кон'юнктивіт, дерматит, бронхіальна астма або навіть анафілактичний шок.

Найпоширеніші лікарські форми препаратів для лікування алергії: таблетки, сиропи, розчини для внутрішнього застосування, розчини для парентерального введення, а також лікарські форми для зовнішнього застосування: мазі, гелі.

Існують різні класи антигістамінних препаратів, ефективність назальних або шкірних симптомів і вираженість побічних ефектів різна у різних препаратів. Широка ступінь варіабельності пацієнтів також сприяє відмінності отриманих результатів.

Антигістамінні препарати зменшують чхання, свербіж, назальні виділення. Вони слабо впливають на набряк слизової за винятком дезлоратадина (Еріус). Найбільш часто зустрічається побічний ефект антигістамінних препаратів 1-го покоління - седативний. Стимуляція ЦНС може викликати занепокоєння або дратівливість, особливо у дітей. Загальні антихолінергічні ефекти можуть бути представлені сухістю в роті і затримкою сечовипускання. Рідко виникають порушення зору, нудота, блювота [16-20, 28-33].

Загальні принципи лікування алергії представлені в табл. 1. 1.

Загальні принципи лікування алергії

Рівні впливу	Методи лікування
Контакт з алергеном	Усунення контакту з алергеном (наприклад, припинення контакту з домашніми тваринами та створення гіпоалергенного побуту при побутовій і епідермальній алергії, елімінаційні дієти при харчовій алергії, усунення професійного контакту з причинним алергеном і т.д.)
Патогенна імунна реакція	Алергенспецифічна імунотерапія (специфічна гіпосенсибілізація), імуносупресивне лікування, імуномодуюче лікування
Гальмування викиду медіаторів алергії	Стабілізатори мембран кліток придушення алергічного запалення
Пригнічення алергічного запалення	Глюкокортикоїди
Вплив на рецептори	
Блокатори H1-рецепторів гістаміну	Антигістамінні препарати (седативні і неседативні)
Антагоністи рецепторів лейкотрієнів	Антагоністи лейкотрієнів, інгібітори ліпооксигенази
Специфічне лікування на рівні ураженого органу	Бронходилататори, лікування шкіри, відновлення порушеної бар'єрної функції шкіри і слизових оболонок та ін.
Психоемоційна сфера	Психотерапія, антидепресанти, психосоматичні рекомендації

Антигістамінні препарати 1-го покоління

Седативний ефект мають практично всі препарати 1-го покоління (димедрол, супрастин, діазолін, тавегіл, піпольфен та багато інших). Внаслідок цього прийом даних препаратів протипоказаний при водінні автомобіля, роботі на комп'ютері, роботах, що вимагають дотримання техніки безпеки (висотні роботи, робота на верстатах, деревообробні роботи, лісоповал і т. д.), в торгівлі, в бухгалтерських роботах. Абсолютно неприпустимий седативний ефект антигістамінних препаратів першого покоління в армії, в цивільній авіації, у авіадиспетчерів, у учнів шкіл та ВНЗ.

Антигістамінні препарати 1-го покоління впливають на дію алкоголю і транквілізаторів, що також значно обмежує область їх застосування.

Особливості властивостей H₁-антагоністів 1-го покоління і їх побічні ефекти:

- Неповне зв'язування H₁-рецепторів в терапевтичних дозах.
- Короткочасність дії.
- Відносно високі терапевтичні дози та багаторазовість прийому на добу.
- Зв'язування M-холінорецепторів, 5HT-рецепторів, α -блокаторами, D-рецепторів.
- Кокаїноподібну (місцево-анестезуючу) дію.
- Хінідиноподібну дію.
- Седативна дія (порушення уваги пізнавальної діяльності) та інші ефекти на ЦНС, що підсилюються алкоголем.
- Стимуляція апетиту, збільшення маси тіла.
- Дисфункція шлунково-кишкового тракту.
- Порушення зору.
- Порушення сечовипускання.
- Тахіфілаксія (звикання).

Внаслідок того, що по перерахованим вище причин, антигістамінні препарати 1-го покоління протипоказані переважній більшості населення, що

займається активною працею, в даний час в більшості країн світу вони практично не застосовуються. Чимало антигістамінних препаратів першого покоління входить до складу комбінованих препаратів, що застосовуються при застуді, як заспокійливі, снодійні та інші компоненти [16].

Антигістамінні препарати 2-го покоління

Нове покоління антигістамінних препаратів включає неседативні агенти дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, ебастин і слабо-седативні агенти цетиризин і левоцетиризин. Лоратадин, ебастин метаболізуються в печінки, цетиризин метаболізується нирками. Ці препарати в цілому так само активні, як і звичайні антигістамінні препарати, але у них немає снодійної дії, знижений антихолінергічний і антисеротоніновий ефект, хоча ноді зустрічається сухість у роті і утруднення сечоспускання. Вони кращі у пацієнтів з тенденцією до синуситу, так як не викликають надмірного зниження назальної секреції.

Як виявилось, більшість антигістамінних препаратів 2-го покоління мають такі основні переваги перед класичними H₁-антагоністами:

- дуже висока специфічність і висока спорідненість до H₁-рецепторів;
- швидкий початок дії;
- достатня тривалість основного ефекту (до 24 год);
- відсутність блокади інших типів рецепторів;
- низька прохідність через гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних дозах;
- відсутність зв'язку абсорбції з прийомом їжі;
- відсутність тахіфілаксії.

Всі згадані вище з'єднання можуть бути охарактеризовані як високовибіркові блокатори H₁-рецепторів, хоча ступінь цієї вибірковості може бути різною [20, 27-32].

Фексофенадин (телфаст) являє собою активний метаболіт терфенадину. Фексофенадин не береться в організмі перетворенням і його кінетика не змінюється при порушенні функції печінки і нирок. Він не

вступає в жодні лікарські взаємодії, не робить седативної дії і не впливає на психомоторну діяльність. У зв'язку з цим препарат дозволений до застосування особам, діяльність яких вимагає підвищеної уваги. Дослідження впливу фексофенадину на величину QT показало як в експерименті, так і в клініці повну відсутність кардіотропної дії при використанні високих доз і при тривалому прийомі. Поряд з максимальною безпекою даний засіб демонструє здатність купірування симптомів при лікуванні сезонного алергічного риніту і хронічної ідіопатичної кропив'янки. Таким чином, особливості фармакокінетики, профіль безпеки і висока клінічна ефективність роблять фексофенадин найбільш перспективним з антигістамінних препаратів в даний час.

Отже, в арсеналі лікаря є достатня кількість антигістамінних препаратів з різними властивостями. При цьому необхідно пам'ятати, що вони забезпечують лише симптоматичне полегшення при алергії. Крім того, в залежності від конкретної ситуації можна використовувати як різні препарати, так і різноманітні їх форми. Для лікаря також важливо пам'ятати про безпеку антигістамінних засобів.

Існує кілька класифікацій антигістамінних препаратів, хоча жодна з них не є загальноприйнятою. Згідно з однією з найбільш популярних класифікацій, антигістамінні препарати за часом створення підрозділяють на препарати першого і другого покоління. Препарати першого покоління прийнято також називати седативними (по домінуючому побічному ефекту) на відміну від неседативних препаратів другої генерації. В даний час прийнято виділяти і третє покоління: до нього відносяться принципово нові засоби - активні метаболіти, які виявляють, крім найвищої антигістамінної активності, відсутність седативного ефекту і характерного для препаратів другого покоління кардіотоксичної дії.

Перелік антигістамінних препаратів трьох поколінь наведений в табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Перелік антигістамінних препаратів трьох поколінь

Три покоління антигістамінних препаратів		
I покоління	II покоління	III покоління
<ul style="list-style-type: none"> • Дифенгідрамін (димедрол) • Клемастин (тавегіл) • Доксиламін (декапрін) • Діфенілпіралін • Бромодифенгідрамін • Дименгідринат (дедалон, драмамін) • Хлоропірамин (супрастин) • Піріламін • Мепірамін • Дромфенірамін • Хлорофенірамін • Дексхлорфенірамін • Фенірамін (Авіл) • Мебгідролін (діазолін) • Квіфенадін (фенкарол) • Секвіфенадін (бікарфен) • Прометазин (фенерган, дипразин) • Трімепразин (терален) • Оксомемазин • Алімемазин • Ціклізін • Гідроксизин (атаракс) • Меклізін (Бонін) • Ципрогептадин (перитол) 	<ul style="list-style-type: none"> • Акривастин (семпрекс) • Астемизол (гисманал) • Диметинден (фенистил) • Оксатомид (тинсет) • Терфенадин (бронал, гистадин) • Азеластин (аллергодил) • Левокабастин (гистимет) • Мизоластин • Лоратадин (klarитин) • Епинастин (алезион) • Эбастин (кестин) • Баміпін (совентол) • Цетиризин (зиртек) 	<ul style="list-style-type: none"> • Фексофенадин (телфаст) • Делоратадин (еріус) • Норастемізол (сепракор) • Левоцетиризин (ксизал) • Каребастин

На підставі отриманих даних, зроблено висновки про те, що антигістамінні препарати першого покоління використовуються як засоби невідкладної допомоги при перших ознаках будь-якої алергічної реакції - свербінні, висипаннях, набряку.

Для більш вибіркової дії щодо алергічних реакцій отримані H1-антигістамінні препарати так званого другого покоління. Ці засоби практично не впливають на центральну нервову систему, не викликають заспокійливого і снодійного ефектів і можуть призначатися в денний час.

Антигістамінні препарати третього покоління (метаболіти). Їх принципова відмінність у тому, що вони є активними метаболітами антигістамінних препаратів попереднього покоління.

Широко застосовуються комбіновані препарати, що містять H1-антигістамінні засоби, вони допомагають як при алергічних станах, так і при простудних захворюваннях або грипі.

Висновки до розділу 1

1. Узагальнено дані літератури щодо епідеміології та класифікації алергічного риніту з аналізом діагностики та рекомендованої фармакотерапії.
2. Розглянута характеристика антигістамінних препаратів. Особливе місце серед препаратів II покоління займає цетиризин. Поряд з усіма перевагами неседативних антигістамінів, цетиризин демонструє властивості, які виділяють його з ряду препаратів нового покоління і забезпечують його високу клінічну ефективність і безпеку.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика основної речовини

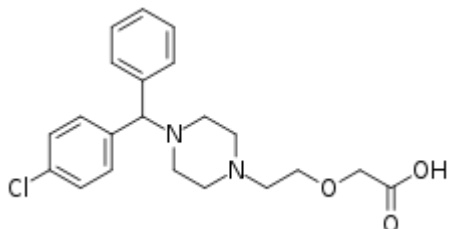


Рисунок 2.1 Цетиризин ((±)-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid)

Цетиризин (Цетиризину гідрохлорид, Парлазин, Зіртек, Цетрин, "Unimax Laboratories" для "Norton International Pharmaceutical Inc.", Індія) - синтетичний препарат, що є похідним піперазину, та відноситься до антигістамінних препаратів II покоління, для перорального застосування. Цетиризин створений у 1987 році та тривалий час розповсюджувався виключно під торговою маркою «Зіртек».

Ідентифікація.

1. Час утримування діючої речовини на хроматограмі розчину порівняно повинно відповідати часу утримування цетиризина на хроматограмі розчину стандартного зразка (випробування «Споріднені домішки»).

2. Спектрофотометрія. Спектр поглинання випробуваного розчину в області довжин хвиль від 220 до 360 нм повинен відповідати спектру поглинання розчину стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду (розділ «Кількісне визначення»).

Розчинення. Відповідно до МКЯ «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм».

Споріднені домішки. Визначення проводять методом ВЕРХ. Всі розчини, що містять цетиризин, захищають від дії світла.

Рухома фаза (ПФ). Сірчана кислота розведена 9,8% - вода - ацетонітрил 4: 66: 930.

Випробуваний розчин. Наважку порошку розтертих таблеток, що містить близько 0,1 г цетиризина дигідрохлориду, поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 15 мл ПФ, струшують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину ПФ до мітки і фільтрують.

Розчин порівняння. У мірну колбу місткістю 100 мл поміщають 1,0 мл випробуваного розчину і доводять об'єм розчину ПФ до мітки. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 2,0 мл отриманого розчину і доводять об'єм розчину ПФ до мітки.

Розчин стандартного зразка. У мірну колбу місткістю 100 мл поміщають близько 4,0 мг (точна наважка) стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду, додають 15 мл ПФ, витримують на ультразвукової бані протягом 10 хвилин і доводять об'єм розчину ПФ до мітки. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 2,0 мл отриманого розчину і доводять об'єм розчину ПФ до мітки.

Розчин для перевірки розділової здатності хроматографічної системи. Близько 1,0 мг стандартного зразка домішки А цетиризина і близько 1,0 мг стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду поміщають в мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють в ПФ і доводять об'єм розчину ПФ до мітки. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 5,0 мл отриманого розчину і доводять об'єм розчину ПФ до мітки.

Розчин для перевірки чутливості хроматографічної системи. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 2,5 мл розчину порівняння і доводять об'єм розчину ПФ до мітки.

Розчин для ідентифікації піків. 1,0 мг стандартного зразка цетиризина для ідентифікації піків (містить домішки В, С, D, E і F) розчиняють в 5,0 мл ПФ.

Примітка.

Домішка А: 1 - [(RS) феніл (4-хлорфеніл) метил] піперазин, CAS 303-26-4;

домішка В: {4 - [(RS) феніл (4-хлорфеніл) метил] піперазин-1-іл} оцтова кислота;

домішка С: (2 {4 - [(RS) феніл (2-хлорфеніл) метил] піперазин-1-іл} етокси) оцтова кислота, CAS 83881-59-8;

домішка D: 1,4-біс [феніл (4-хлорфеніл) метил] піперазин, CAS 346451-15-8;

домішка Е: [2- (2- {4 - [(RS) феніл (4-хлорфеніл) метил] піперазин-1-іл} етокси) етокси] оцтова кислота, CAS 682323-77-9;

домішка F: {2- [4- (діфенілметіл) піперазин-1-іл] етокси} оцтова кислота, CAS 83881-53-2.

хроматографічні умови

Колонка 25 × 0,46 см, силікагель для хроматографії, 5 мкм;

Температура колонки 25 ° С;

Швидкість потоку 1,0 мл / хв;

Детектор спектрофотометричний, 230 нм;

Обсяг проби 20 мкл;

Час хроматографії 3-кратне часу утримування цетиризина.

Хроматографують випробуваний розчин, розчин порівняння, розчин стандартного зразка, розчин для ідентифікації піків і розчинів для перевірки здатності та чутливості хроматографічної системи.

Ідентифікація домішок.

Для ідентифікації піків використовуються хроматограми розчину для ідентифікації піків, розчину для перевірки придатності хроматографічної системи, хроматограму, прикладену до стандартного зразку цетиризина для ідентифікації піків і відносний час утримування з'єднань.

Відносний час утримування з'єднань. Цетиризин - 1 (близько 18 хв); домішка D - близько 0,3; домішка В - близько 0,7; домішка С - близько 0,8; домішка Е - близько 1,4; домішка F - близько 1,8; домішка А - близько 1,9.

Придатність хроматографічної системи:

на хроматограмі розчину для перевірки розділової здатності хроматографічної системи дозвіл (R) між піками цетиризина і домішки А повинно бути не менше 3,0.

на хроматограмі розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи ставлення сигнал / шум (S / N) для піку цетиризина має бути не менше 10.

Поправочні коефіцієнти. Для розрахунку вмісту площі піків наступних домішок множаться на відповідні поправочні коефіцієнти: домішка А - 0,7; домішка С - 1,9; домішка D - 0,6; домішка Е - 1,3; домішка F - 1,9.

Допустимий вміст домішок. На хроматограмі випробуваного розчину:

- площа піку будь-якої домішки не повинна перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,2%);

- сумарна площа піків всіх домішок не повинна перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння більш ніж в 10 разів (не більше 2,0%).

Чи не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи (менше 0,05%).

Однорідність дозування. Відповідно до МКЯ «Однорідність дозування» методом спектрофотометрії.

Розчинник. 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Випробуваний розчин. Одну таблетку поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл розчинника, збовтують до повного розпаду таблетки, доводять об'єм розчину розчинником до мітки і фільтрують. Отриманий фільтрат розводять розчинником до концентрації цетиризину дигідрохлориду 10 мкг / мл.

Розчин стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду. Близько 10,0 мг (точна наважка) стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у розчиннику і

доводять об'єм розчину розчинником до мітки. У мірну колбу місткістю 50 мл поміщають 5,0 мл отриманого розчину і доводять об'єм розчину розчинником до мітки.

Розчин порівняння. Розчинник.

Вимірюють оптичну щільність досліджуваного розчину і розчину стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду на спектрофотометрі в максимумі поглинання при довжині хвилі 232 нм в кюветі з товщиною шару 1 см.

Вміст цетиризина дигідрохлориду $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ в одній капсулі у відсотках (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 5 \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 10}$$

де A_1 - оптична щільність досліджуваного розчину;

A_0 - оптична щільність розчину стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду;

a_0 - наважка стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду, мг;

P - вміст цетиризина дигідрохлориду в стандартному зразку цетиризина дигідрохлориду, %;

F - фактор додаткового розведення випробуваного розчину;

L - вміст цетиризина дигідрохлориду в одній капсулі, мг.

Мікробіологічна чистота. Відповідно до МКЯ «Мікробіологічна чистота».

Кількісне визначення.

Визначення проводять методом спектрофотометрії в умовах випробування «Однорідність дозування» з наступними змінами.

Випробуваний розчин. Точну наважку порошку з капсул, що містить близько 10 мг цетиризину дигідрохлориду, поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 90 мл розчинника, струшують протягом 5 хв,

доводять об'єм розчину розчинником до мітки і фільтрують. У мірну колбу місткістю 50 мл поміщають 5,0 мл отриманого фільтрату і доводять об'єм розчину до мітки розчинником.

Вміст цетиризина дигідрохлориду $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ в процентах від заявленої кількості (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

де A_1 - оптична щільність досліджуваного розчину;

A_0 - оптична щільність розчину стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду;

a_1 - наважка порошку капсул, мг;

a_0 - наважка стандартного зразка цетиризина дигідрохлориду, мг;

P - вміст цетиризина дигідрохлориду в стандартному зразку цетиризина дигідрохлориду, %;

G - середня маса однієї капсули, мг;

L - заявлена кількість цетиризина дигідрохлориду в одній капсулі, мг.

Зберігання. В захищеному від світла місці.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Маніт PARTECK M 200 (ДФУ 2.2, с. 430, «Merck», Німеччина) – Mannitolum (Ph Eur, р. 4665), Mannitol (BP, USP), D-Mannitol (JP, CAS № 69-65-8); синоніми Cordyseric acid; E 421; manna sugar; D-mannite; Mannogem; Pearlitol –гексагідринний спирт, споріднений з манозою; ізометричний сорбітолу. У природі в невеликих кількостях міститься практично у всіх овочах. Отримують екстракцією гарячим етанолом або іншими селективними екстрагентами; а також каталітичним електролітним відновленням моноцукрів, переважно манози та глюкози. Маніт – кристали або порошок білого або майже білого кольору, легко розчинний у воді, дуже

мало розчинний в етанолі (96 %).

Крохмаль картопляний (Ph Eur, p. 4277, «Avebe», Німеччина) – суміш природних полісахаридів загальної формули $(C_6H_{10}O_5)_n$ у порошку білого кольору; не розчинний у воді і спирті.

Натрію кроскармелоза (Ph Eur, p.4865, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) - Carmellosum natricum conexum (PhEur), Croscarmellose sodium (BP, USPNF), Cellulose carboxymethyl ether salt crosslinked (CAS № 74811-65-7); син.: Ac-Di-Sol; crosslinked carboxymethylcellulose sodium; Explo-cei, modified cellulose gum; Pbarmacel XL; Primellose – зшитий полімер натрію карбоксиметилцелюлози, порошок білого кольору, не розчинний у воді але при контакті з водою швидко набухає (збільшується в 4–6 разів від первинного розміру); практично не розчинний в ацетоні, етанолі й толуолі.

Натрію крохмальгліколят (Ph Eur, 2002, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – білий, вільно плинний порошок, практично не розчинний у воді.

Кросповідон (Ph Eur, 2002, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – порошок білого кольору, не розчинний у воді.

Натрій стеарилфумарат (Ph Eur, p. 5989, – білий, дуже тонкий, легкий порошок, жирний на дотик, практично не розчинний у воді і безводному етанолі.

Мікрокристалічна целюлоза 102 (Ph Eur, с. 4080, «Mingtai Chemical», Тайвань) – кристалічний порошок білого кольору, практично не розчинний у воді.

Ди-кальцію фосфат 9214 (Ph Eur, с. 4600, «Budenheim», Німеччина) – кристалічний порошок білого кольору, не розчинний у воді.

Сахароза пресована марки В (Ph Eur, с. 4311 Німеччина) – кристалічний порошок, без запаху, солодкий на смак, гарно розчинний у воді. Малорозчинна в метанолі, не розчинна в діетиловому ефірі.

2.2 Методи досліджень

Були використані органолептичні (опис), фармакотехнологічні (плинність, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання) методи досліджень.

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина) та Маріупольського заводу технологічного обладнання; плинності та кута природного укосу – на приладі ВП-12А.

Фракційний (гранулометричний) склад, або відсотковий розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток. Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз, в якому використовували комплект сит певних номерів із різним діаметром і формою отворів, за відомою методикою. Просіювали 100,0 г порошку через стандартний набір сит на вібраційному пристрої з числом коливань 340-360 на хвилину протягом 5 хвилин (контролюється секундоміром). Потім сита знімали по черзі одне за другим, вміст кожного сита зважували з точністю до 0,01 г і розраховували склад кожної фракції в досліджуваній наважці у відсотках.

Плинність – здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Плинність порошоків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною густиною.

Визначення плинності порошоків проводили за методикою ДФУ

(п. 2.9.16) на вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошоків, взяту з точністю 0,5%, поміщали у закриту знизу лійку, після ущільнення протягом 20 секунд, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index. Класифікація плинності, розроблена Р.Л. Карром, наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Шкала плинності

Hausner Index	Carr Index	Плинність	Кут природного укосу, град.
1.05-1.18	5-15	Дуже добра	< 25
1.14-1.19	12-16	Добра	25-30
1.22-1.27	18-21	Задовільна	30-40
1.30-1.54	23-35	Незадовільна	> 40
1.49-1.61	33-38	Незадовільна	> 70
> 1.67	> 40	Відсутня	відсутній

Кут природного укосу – непряма характеристика плину, яка визначає потенційну плинність матеріалу і характеризує форму, розмір, питому поверхню частин та когезійні властивості сипкого матеріалу. Вимірювання кута природного укосу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, що додаються до приладу ВП-12 А. У лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г.

Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Кут природного укосу змінюється в широких межах – 25–35 ° для добре сипких порошоків і 60–70 ° для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Насипний об'єм та насипна густина є характеристиками порошку, які відображають його здатність до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні частин порошку.

Насипний об'єм визначається як маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку, є його характеристикою, що відображає упаковку його частин. Визначення проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.15, с. 162).

Густина після усадки – це маса одиниці об'єму порошку, гранично ущільненого струшуванням (вимірюється у г/мл).

Для визначення точну наважку порошку (близько 20,0 г) поміщали в градуйований скляний циліндр. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр спадав вниз, б'ючись об спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку в ньому відбувається ущільнення порошку. Густина після усадки визначали на приладі Pharma Test Apparatebau GmbH (Німеччина).

Статистична обробка результатів. Визначення статистичної достовірності результатів експериментів проводили за ДФУ.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 6.0 та MS EXCEL 7.0.

Висновки до розділу 2

1. Наведено об'єкти і методи дослідження. Представлено основні властивості субстанції цетиризину, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві твердих лікарських форм.

2. Наведено методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних досліджень, що були використані в роботі.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ЦЕТИРИЗИНОМ

3.1 Вибір раціональної лікарської форми

Сьогодні капсула є однією з найбільш поширених після таблеток форм для твердих лікарських засобів. Тверда (двосекційна, роз'ємна) капсула завжди представляла сучасність та інноваційність, не дивлячись на її широке застосування у фармацевтичній промисловості.

Ця лікарська форма постійно удосконалюється відповідно до вимог GMP і запитів споживачів: збільшення швидкості наповнення (до 250000 капсул на годину) і автоматизація виробництва, підвищення вимог до якості і нові види рецептур.

Традиційно капсули виготовляються з желатину, що володіє прекрасними властивостями для виробництва, оскільки він перетворюється з рідкої в тверду форму, утворюючи плівку, при температурі трохи вище температури навколишнього середовища.

Однак желатину притаманні і деякі недоліки, тому в даний час для виробництва капсул використовуються і інші матеріали [98].

Компанії G. S. Technologies (США) і Qualicaps (Японія) почали виготовляти капсули з гіпромелози.

Капсули з гіпромелози мають дві переваги перед желатиновими:

- оскільки в цьому випадку вода не є пластифікатором, капсулу з гіпромелози можна висушити без втрати міцності, з дуже низьким вмістом вологи;
- гіпромелоза не утворює поперечні зв'язку, і тому на неї не поширюються умови експрес-зберігання (6 місяців при температурі 40° С і 75% відносної вологи) .

Одним із прикладів є капсули Vcaps® Plus (Capsugel) - капсули з гіпромелози, мають низький вміст вологи, що дозволяє застосовувати їх для

дозування гігроскопічних і чутливих до вологи інгредієнтів. Капсули DRcaps™ (Capsugel) - інноваційні капсули з гіпромелози, стійкі до руйнівної дії середовища з низьким показником рН (умови середовища шлунка).

В технології промислового виробництва ліків капсули мають широке застосування, завдяки ряду властивостей: висока біодоступність, точність дозування, естетичність, захист лікарських речовин від впливу світла, повітря і вологи, коригуюча здатність (виключення неприємного смаку і запаху), висока стабільність.

Тверді желатинові капсули мають гарний зовнішній вигляд і легко проковтуються. Здатні швидко набухати, розчинитися і всмоктуватися в ШКТ.

У сучасному фармацевтичному виробництві використання твердих желатинових капсул продовжує зростати. Вміст капсул може складатися з комбінації лікарських речовин з можливим введенням різних допоміжних речовин. Вміст капсули може бути твердим, рідким або пастоподібним (капсули LICAPS™). Капсули мають можливість надавати лікарським засобам певні властивості (наприклад, створення кишковорозчинних капсул, капсул-ретард).

З трьох найпопулярніших твердих лікарських форм (таблетки, м'які і тверді капсули) тверді капсули найбільш багатоцільові, з точки зору їх наповнення різними матеріалами: порошками, пелетами, таблетками, мікрокапсулами, рідинами не на водній основі, суспензіями і їх комбінаціями. Капсули мають універсальну структуру і можуть використовуватися на всіх капсулонаповнюючих машинах незалежно від дозуючого пристрою - єдина відмінність лише в форматних частинах, які легко змінюються

Таким чином, запропонована лікарська форма у вигляді капсул, що містить порошок субстанції цетиризину, дозволить розробити високоефективний, зручний у застосуванні та доступний для широких верств населення препарат.

3.2 Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошку субстанції цетиризину

Для визначення форми кристалів лікарської речовини цетиризину застосовували мікроскопічний метод.

На підставі спостережень, які проводили під мікроскопом (рис. 3.1) було встановлено, що досліджувана лікарська субстанція цетиризину (фірми "Unimax Laboratories" Індія) це дрібнодисперсний порошок з кристалами неправильної анізодіаметричної форми. Основна фракція має розмір 30-50 мкм.

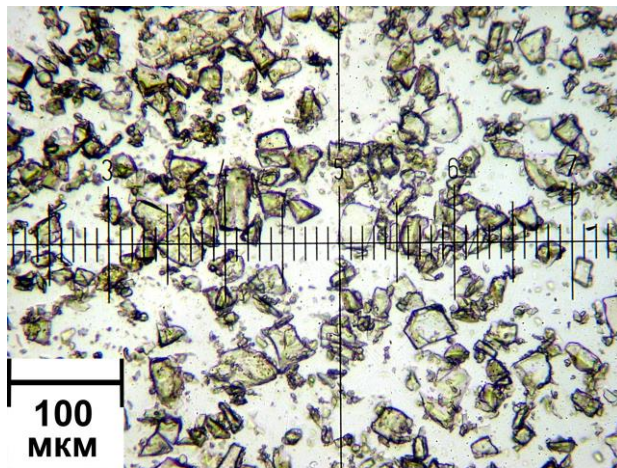


Рисунок 3.1 Мікрофотографії субстанції цетиризину при збільшенні у 150 разів

Отримані результати експериментальних досліджень дозволяють припустити, що лікарська субстанція цетиризину має складну поверхню частинок порошку та велике значення зчеплення, яке буде впливати на значення плинності, знижуючи його. Вказаний розмір та форма частинок буде впливати на значення плинності.

На другому етапі досліджень нами були проведені фармакотехнологічні дослідження із субстанцією цетиризину. Результати

досліджень фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції зазначені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції цетиризину

№ п/п	Показники	Величина показника	Метод контролю
1	Втрата в масі при висушуванні, %	0,20	ДФУ, 2.2.32
2	Насипна густина, m/V_0 , г/мл	0,34	ДФУ, 2.9.15
3	Густина після усадки, m/V_{2500} , г/мл	0,48	ДФУ, 2.9.15
4	Коефіцієнт Карра, %	29,17	-
5	Плинність, с/ 100 г зразка, лійка з $d=25$ мм	87	ДФУ, 2.9.16
6	Кут природного укосу, град	65	ДФУ, 2.9.16
7	Пресуємість, Н	немає	-

Результати табл. 3.1 показують, що субстанція цетиризину має незадовільні технологічні властивості (коефіцієнт Карра, дорівнює 29,17 %; низька плинність субстанції 87 с/ 100 г зразка ; кут укосу 65 градуса), що обумовлені гранулометричним складом (значна кількість порошку субстанції - частки анізодіаметричної форми розміром від 30-50 мкм).

Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції цетиризину та розробки на її основі капсул доцільно застосовувати речовини, що підвищують плинність.

3.3 Вибір допоміжних речовин

Серед групи наповнювачів, враховуючи фізико-хімічні властивості цетиризину, були досліджені наступні речовини: лактоза 80, МКЦ 101, маніт, фосфат кальцію двоводневий, сахароза.

Їх фармако-технологічні властивості наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

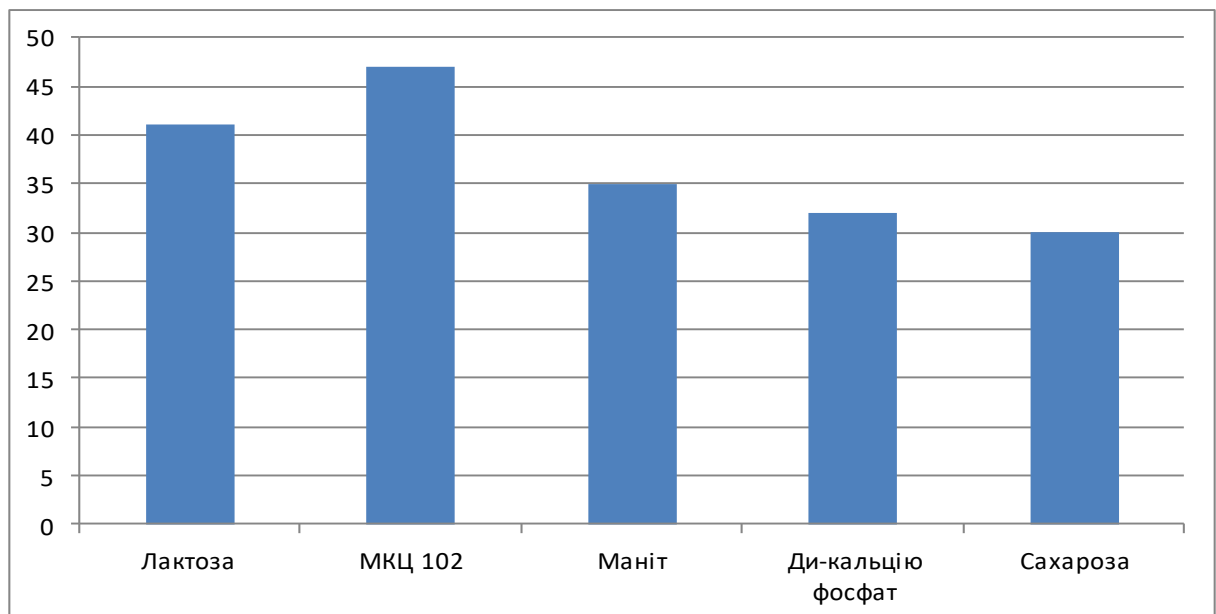
Назва речовини	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразка	Індекс Карра, %
Таблетоза 70, «Meggler Excipients», Німеччина	Повільно розчинна у воді	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,01	15,3 ± 0,5	17,0 ± 0,7
МКЦ 102, «Mingtai Chemical», Тайвань	Практично не розчинна у воді	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,01	30,0 ± 0,6	26,0 ± 0,8
Ді-кальцію фосфат 9214, «Budenheim», Німеччина	Не розчинний у воді	0,45 ± 0,01	0,71 ± 0,01	9,3 ± 0,2	21,0 ± 1,0
Маніт PARTECK M 200, «Merck», Німеччина	Розчинний у воді	0,43 ± 0,01	0,57 ± 0,01	27,0 ± 0,7	24,0 ± 1,0
Сахароза пресована марки В, «Südzucker» Німеччина	Розчинна у воді	0,65 ± 0,01	0,72 ± 0,01	2,8 ± 0,1	9,7 ± 0,5

Примітка. n = 5, P = 95%.

З метою вибору оптимального наповнювача були отримані капсульні маси субстанції цетиризину з наведеними речовинами (табл.) у

співвідношенні 1: 20 і визначена плинність кожної маси. Результати наведені на рис. 3.2.

Плинність, с / 100 г зразка



Наповнювачі

Рисунок 3.2 Порівняльна діаграма плинності для різних наповнювачів

Застосування допоміжних речовин покращує значення плинності.

Як видно з рис. 3.2, для кожного наповнювача ці значення різні і залежать від фармако-технологічних властивостей кожної наведеної речовини, які описані в табл. 3.2.

Порівняно добрі результати отримані для капсульованої маси із сахарозою (30 с / 100 г зразка), трохи нижче для фосфату кальцію двоводневого (32 с / 100 г зразка) і маніту (35 с / 100 г зразка). Для капсульованої маси із лактозою 80 і МКЦ 101 значення плинності незадовільні.

Подальші дослідження полягали у вивченні та визначенні кількості наповнювача сахарози для капсульованої маси з порошком цетиризину.

Для досягнення технологічності капсульованої маси значення плинності має бути 10-25 с / 100 г зразка.

Для визначення впливу природи та кількості наповнювача на значення плинності нами були приготовлені зразки мас субстанції порошку цетиризину із сахарозою.

Сахароза є основною складовою Comprі Sugar. Однак у процесі агломерації виходить допоміжна речовина з відмінними від кристалічної сахарози фізико-хімічними властивостями і структурою. Завдяки цим особливим властивостям сахароза Comprі Sugar володіє високими характеристиками плинності, що гарантують точне дозування діючої речовини і досконалість процесу пресування на сучасних високошвидкісних пресах.

Агломерована структура частинок забезпечує високу площу поверхні і пористість, що сприяє оптимальній адсорбції і наданню відмінних сполучних властивостей сахарози Comprі. Гіркота та інші небажані особливості субстанції можуть бути замасковані солодкістю сахарози Comprі, що робить її ідеальною допоміжною речовиною для низки активних фармацевтичних інгредієнтів. Низька гігроскопічність Comprі Sugar також забезпечує стабільність при зберіганні.

Були визначені технологічні властивості отриманих мас. Отримані результати наведені в табл. 3.3.

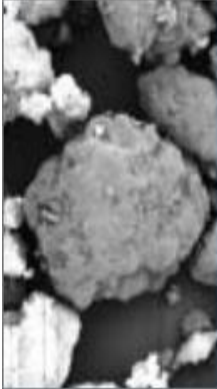

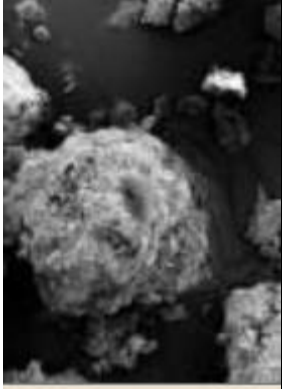
Технологічні властивості капсульних мас

Показники	Одиниці вимірювання	Кількість сахарози, %		
		70 %	75 %	80 %
1. Насипна густина	г/мл	0,61+0,01	0,65+0,01	0,63+0,01
2. Густина після усадки	г/мл	0,64+0,01	0,71+0,01	0,72+0,01
3. Плинність	с/100 г зразка	15+1,20	20+1,20	23+1,20
4. Кут природного відкосу	град.	25+1,0	27+1,0	28+1,0
5. Carr Index	%	5+1,0	8,4+1,0	12,5+1,0
6. Hausner Index	-	1,05+0,01	1,09+0,01	1,14+0,01

Примітка. n=5, P=95%.

Результати технологічних властивостей капсульних мас з наповнювачами при різній кількості (табл. 3.3) показали, що капсульна маса із сахарозою у кількості 80 % має високе значення плинності, що підтверджується значенням кута природного укосу і показниками Hausnera Index і Carra Index.

Властивості сахарози

Фізичні та аналітичні характеристики Comprі			
Характеристика	Comprі O	Comprі S	Comprі M3
			
Інгредієнти	Сахароза	Сахароза, глюкозний сироп	Сахароза, мальтодекстрин
Рекомендоване використання	Розчинний продукт, пряме пресування	Пряме пресування	Пряме пресування
Гранулометричний склад мінімум 90% (мм)	0,1-0,6	0,1-1,0	0,2-0,6
Забарвлення в розчині (ІЕ)	≤45	≤45	≤45
Вологість (%)	≤0,1	≤0,7	≤0,7
Інвертний цукор (%)	≤0,015	≤1,0	≤0,05
Насипна густина (г/л)	550-650	580-680	530-630
Насипна густина після усадки (г/л)	700	740	660
Кут природного укосу (°)	37	8	37
Плинність (с/100 г)	41	43	45
Індекс Гауснера	1,16	1,17	1,14
Коефіцієнт пресованості	14	15	12
Провідність (μS/см)	≤35	≤35	≤35

Враховуючи отримані результати значень плинності, доцільно використовувати для порошку цетиризину як наповнювач сахарозу в кількості 80 %.

За рахунок сферичної форми частинки сахарози рівномірно розподіляються між частинками порошку цетиризину.

Завдяки цьому покращується плинність і однорідність отриманої капсульованої маси.

Застосування сахарози Comprі [35-40, 47, 48]:

- Виробництво таблеток, капсул, пастилок, жувальних і шипучих таблеток, а також розчинних порошоків – саше.
- Діапазон різних гранулометричних складів сахарози Comprі дозволяє отримувати таблетки прямим пресуванням без додаткових сполучних речовин.
- Розробка складу і технології лікарських препаратів, що містять АФІ з низькою пресованістю.

Для забезпечення розпадання капсул до складу додають розпушувачі. На стадії опудрювання в якості розпушувачів застосовували допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон у кількості по 15%.

Нами були приготовлені зразки модельних капсул із мас з різними розпушувачами (натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон) і натрій стеарилфумаратом. Потім визначили розпадання капсул. Отримані результати наведені на рис. 3.3.

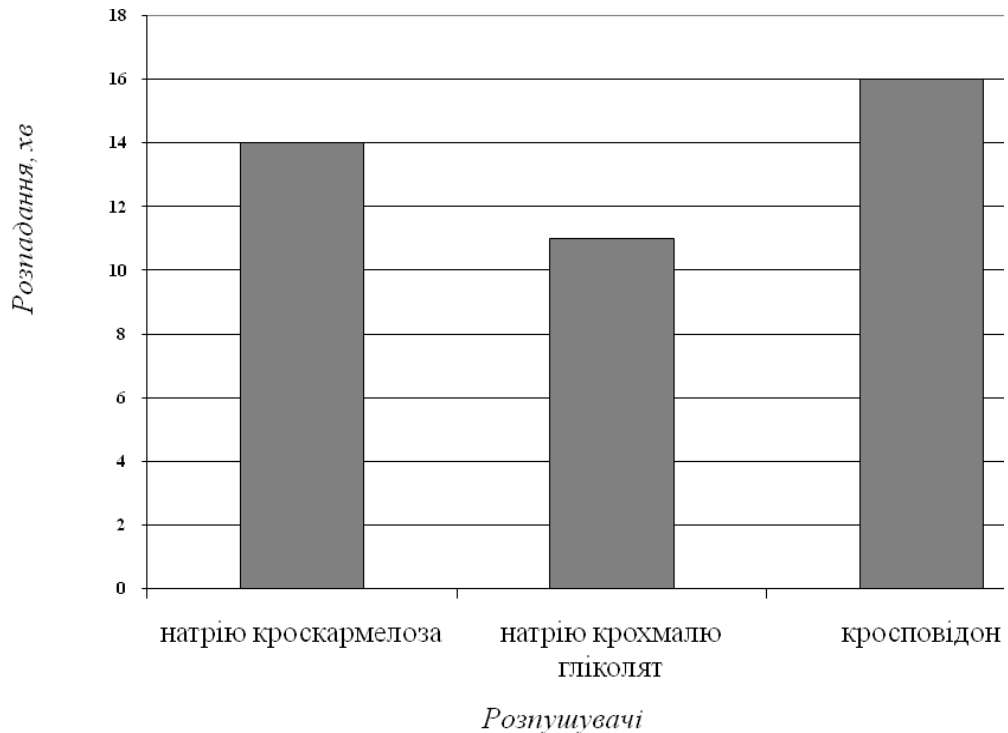


Рисунок 3.3 Вплив розпушувачів на розпадання капсул

Результати експериментальних даних (рис. 3.3.) показали, що як розпушувач, натрію крохмалю гліколят у складі капсул, найбільш впливає на час розпадання, це значення складає 11 хв.

Найчастіше до складу капсул додають ефективні змащувальні речовини, як магній стеарат, для запобігання налипанню капсульної маси на стінки дозаторів, забезпечення їх точності дозування [35-50].

Відомо, що власна гідрофобність цієї речовини, магнію стеарат, уповільнює розпадання і розчинність капсул або таблеток.

На сьогодні як альтернатива магнію стеарату застосовується натрій стеарилфумарат.

Це інертна та менш гігроскопічна речовина - натрій стеарилфумарат.

Володіє такими перевагами:

- висока твердість таблетки;
- нижчі сили виштовхування;
- менш чутливий до перемішування;
- менше залишку в розчині при розчиненні таблеток або капсул;

- менший вплив на час дезінтеграції.

Визначені фармакотехнологічні властивості маси для капсул розробленого складу наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Фармакотехнологічні властивості маси для капсул

Показники	Одиниці виміру	Значення
1. Опис		Порошок білого кольору, зі специфічним запахом
2. Насипна густина	г/мл	0,62+0,01
3. Густина після усадки	г/мл	0,65+0,01
4. Плинність	с / 100 г зразку	23,10+0,4
5. Кут природного укосу	Град	25+0,6
6. Carr Index	%	5,0+0,1
7. Hausner Index	-	1,05+0,03
8. Маса грануляту	Г	0,30+0,01

Примітка. n=5, P=95%.

Експериментальні дані табл. 3.5 показали, що фармакотехнологічні властивості капсульної маси мають добрі значення.

3.4 Розробка складу та технології капсул з порошком цетиризину

У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин було запропоновано наступний склад капсул з порошком цетиризину при співвідношенні компонентів наведеному у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Кількісний вміст допоміжних речовин для капсул

Склад на одну капсулу	Г	%
1	2	3
Цетиризин	0,010	3,3
Сахароза пресуєма	0,242	80,7
Натрію крохмалю гліколят	0,045	15,0
Натрію стеарилфумарат	0,003	1,0
Всього	0,300	100

На підставі проведених досліджень нами обрано тверді желатинові капсули № 1 білого кольору з середньою місткістю 0,5 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel».

Приготування капсульованого препарату без гранулювання – прямим наповненням – представляє великий практичний інтерес, перш за все, в силу своєї економічності (не вимагає додаткового устаткування, скорочує енерговитрати, підвищує продуктивність праці).

Розроблений нами склад капсул за технологічними характеристиками дозволяє обрати пряме наповнення. При розробці технології враховували фармакотехнологічні властивості капсульної маси з порошком цетиризину. Заповнення капсул проводили на апараті "Фетон".

Технологічна схема виготовлення капсул наведена на рис. 3.4.

Технологічна блок-схема виробництва твердих желатинових капсул

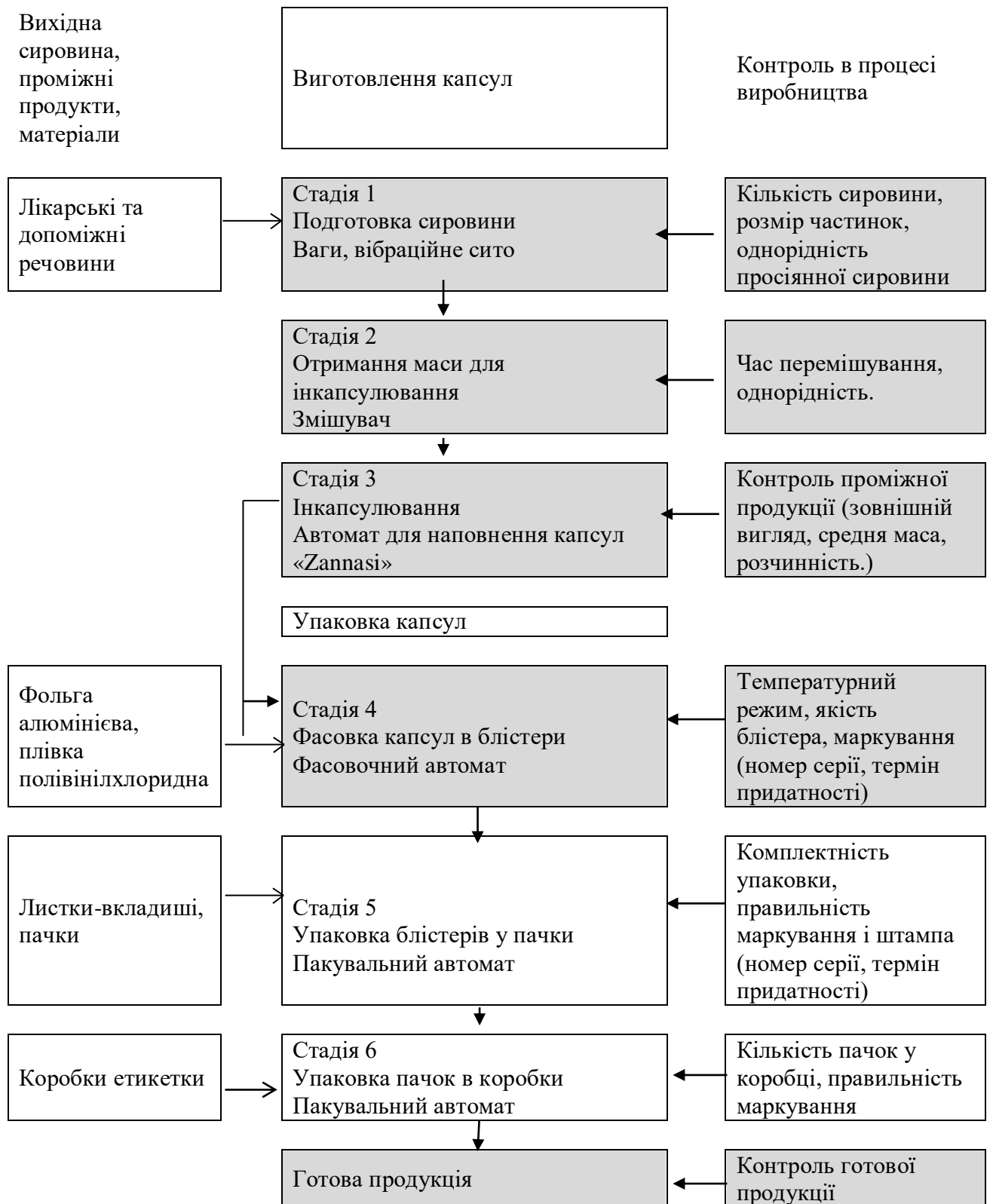


Рисунок 3.4 Технологічна схема виробництва капсул

Висновки до розділу 3

1. В роботі визначені фармако-технологічні властивості субстанції цетиризину. Порошок досліджуваної субстанції має дуже низьке значення плинності. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції цетиризину та розробки на її основі капсул доцільно застосовувати речовини, що підвищують плинність.

2. Враховуючи отримані результати значень плинності, доцільно використовувати для порошку цетиризину як наповнювач сахарозу в кількості 80 %. За рахунок сферичної форми частинки сахарози рівномірно розподіляються між частинками порошку цетиризину. Завдяки цьому покращується плинність і однорідність отриманої капсульованої маси.

3. На підставі проведених досліджень обрано тверді желатинові капсули № 1 білого кольору з середньою місткістю 0,5 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel».

ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані літератури щодо епідеміології та класифікації алергічного. Розглянута характеристика антигістамінних препаратів. Особливе місце серед препаратів II покоління займає цетиризин. Поряд з усіма перевагами неседативних антигістамінів, цетиризин демонструє властивості, які виділяють його з ряду препаратів нового покоління і забезпечують його високу клінічну ефективність і безпеку.
2. Сьогодні капсула є однією з найбільш поширених після таблеток форм для твердих лікарських засобів. Тверда капсула завжди представляла сучасність та інноваційність, не дивлячись на її широке застосування у фармацевтичній промисловості. Ця лікарська форма постійно удосконалюється відповідно до вимог GMP і запитів споживачів. Запропонована лікарська форма у вигляді капсул, що містить порошок субстанції цетиризину, дозволить розробити високоефективний, зручний у застосуванні та доступний для широких верств населення препарат.
3. Визначені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості субстанції порошку субстанції цетиризину. Враховуючи результати досліджень значень плинності, доцільно використовувати для порошку цетиризину як наповнювач сахарозу. За рахунок сферичної форми частинки сахарози рівномірно розподіляються між частинками порошку цетиризину. Завдяки цьому покращується плинність і однорідність отриманої капсульованої маси.
4. Встановлено, що натрію крохмалю гліколят як розпушувач у складі капсул, найбільш впливає на час розпадання, це значення складає 11 хв. Для запобігання налипанню капсульної маси на стінки дозаторів, забезпечення точності дозування обрано змащувальну речовину натрій стеарилфумарат.

5. На підставі проведених досліджень нами обрано тверді желатинові капсули № 1 білого кольору з середньою місткістю 0,5 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel». У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин було розроблено склад та технологію капсул з порошком цетиризину.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology*. 2013; № 92: 14-25.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 17.11.2021).
3. Ткачова Т.М., Охотнікова О.М. Основи інгаляційної терапії. Пристрої, що доставляють лікарські засоби в дихальні шляхи. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2 (99). С. 18-31.
4. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 5 (16). С. 16-21.
5. Калюжная Л.Д. Атопический дерматит. Современные вопросы диагностики и лечения. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. № 1. С. 19-22.
6. Коган Б.Г., Верба Е.А. Сравнительная оценка эффективности АГП I и III поколений в комплексной терапии атопического дерматита. *Здоров'я України*. 2009. № 3 (208). С. 2-3.
8. Кузнецова Л.В., Гришило А.П. Опыт применения левоцетиризина у больных аллергическими заболеваниями. *Здоровье Украины*. 2007. № 18. С. 19-22.
9. Кузнецова Л.В., Гришило А.П. Фармакокинетические различия между H1-гистаминоблокаторами. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 3 (22). С. 1- 4.
10. Левин Я.И., Ковров Г.В. Антигистаминные препараты и седация. *Алергологія*. 2012. № 3. С. 5-12.
11. Мавров І.І., Волкославська В.М., Гутнев О.Л., Денисенко О.І. Забруднення атмосфери та захворюваність алергодерматозами в східному та західному регіонах України: матеріали наук.- практ. конф. «Захворюваність

та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість». К., 2013. С. 66-69.

12. Дзюблик ЯО, Боророва ОЛ, Патюк ЮО. Доцільність та безпека застосування небулайзерної терапії у пацієнтів з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів у період пандемії COVID-19. *Український пульмонологічний журнал*. 2021. № 1. С. 31–38.

13. Катілов О. В. Тонкощі використання інгаляційних пристроїв в дитячій практиці. *Астма та алергія*. 2021. № 4. С. 55-63.

14. Інгаляційне застосування медикаментів при захворюваннях органів дихання. *Посібник*. URL: <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.II.R>. (дата звернення 12.04.2023).

15. Barbaud A. Levocetirizine has a better overall efficacy than desloratadine in chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, clinical trial. *Abstr. World Allergy Congress*. Bangkok, Thailand, 2007. P. 75.

16. Del Cuvillo A., Mullol J., Bartra I. et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2006. Vol. 16, N 1. P. 3-12.

17. Frossard N., Strolin Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 10, № 3. P. 212-223.

18. Garg G., Tami G.P. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria. *J. Dermatol. Treat.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 23-24.

19. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelan P., Baltes E. Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁ antihistamines. *Inflamm. Res.* 2005. Vol. 54, № 10. P. 367-372.

20. Grant J.A., Reithuisen J.M., Moulart B., De Vos C. A double blind randomized, single dose, crossover comparison of levocetirizine, with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine and placebo: suppression of histamine induced wheal and flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol. 88, № 7. P. 190-197.

21. Green R.J. Inflammatory airway disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 16, № 4. P. 181-186.
22. Jaurequi I, Ferrer M., Montora J. et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2017. Vol. 17, № 2. P. 41-52.
23. Lee D.C., Currie G.P., Lipworth B.A. et al. H 1 antihistamines. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 352, № 11. P. 1155-1157.
24. Simons F.E. Advances in H 1 antihistamines. *N. Eng. J. Med.* 2014. Vol. 351, № 17. P. 2203-2217.
25. Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M., Josephs S., Pung Y.H. *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Mar . Vol. 103(3 Pt 1) P. 408–414.
26. Skoner D.P.1, Gentile D.A., Fireman P., Cordero K., Doyle W.J. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 87(4). P. 303–306.
27. Tillement J.P. The advantages for an H1 antihistamine of a low volume of distribution. *Allergy.* 2018. Vol. 55(suppl 60). P. 17–21.
28. Gillman S., Gillard M., Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 30. P. 366–376.
29. Dinh Q.T., Cryer A., Dinh S. et al. Transcriptional up-regulation of histamine receptor-1 in epithelial, mucus and inflammatory cells in perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2005. Vol. 35. P. 1443–1448.
30. Hiroyuki Mizuguchi¹., Shohei Ono¹., Masashi Hattori¹., Hiroyuki Fukui¹. Inverse Agonistic Activity of Antihistamines and Suppression of Histamine H1 Receptor Gene Expression. *J Pharmacol Sci.* 2012. Vol. 118. P. 117–121.
31. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48(9). P. 965–973.

32. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008 Sep . Vol. 26(1) P. 19–23.
33. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res*. 2013 . Vol. 52(suppl 1). P. 49–50.
34. Golightly L.K., Greos L.S: Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*. 2015. Vol. 65. P. 341–384.
35. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
36. Vivapur® 12 : Microcrystalline Cellulose / JRS Pharma. Rosenberg: Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrspharma.com> (Date of access: 01.02.2015)
37. Vivapur® MCG: Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl-cellulose Sodium : информ. листок / JRS Pharma. Rosenberg: JRS Pharma, 2004. 2 p.
38. Polyplasdone® Crospovidone NF: Technical Profile / International Specialty Products. New Jersey : ISP, 1999. 4 p.
39. Starch 1500 : Частично модифицированный кукурузный крахмал: каталог / Colorcon. West Point, 2003. 4 p.
40. Vivasol®: Croscarmellose–Natrium, Croscarmellose Sodium / J. Rettenmaier & Söhne. Rosenberg: Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrs.de> (Date of access: 06.05.2017)
41. Vivastar®: Sodium Starch Glycolate / JRS Pharma. Rosenberg : Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrs.de> (Date of access: 01.02.2015).
42. Sarbacker G.B. Updates in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis // *US Pharm*. 2016. 41(7). P. 30-34.
43. Montoro J., Sastre J., Jáuregui I. et al. Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2007. 17 (Suppl. 2). P. 21-27.

44. Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. высш. учеб. завед. / В. И. Чуешов и др. ; НФаУ. Винница : Нова Книга, 2014. 696 с.
45. Diaplant: development of technology and pharmaco-economic evidence of therapy: Monograph / [Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R.] Edited by Germanyuk T.: Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. – P. 60 ISBN 978-620-0-47182-6.
46. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії : дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01 / Х., 2014. 351 с.
47. Development of the Composition and Manufacturing Technology of a New Combined Drug: Lavaflam / T. Ivko, M. Aslanian, L. Bobrytska, N. Popova, O. Nazarova, N. Bereznyakova, T. Germanyuk. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. № 15 (3). P. 263-270
48. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств: учеб. пособ. для студентов высш. фармацевт. учеб. учрежд. / Е. А. Рубан и др. Харьков : НФаУ, 2016. 88 с.
49. Інгаляційне застосування медикаментів при захворюваннях органів дихання. *Посібник*. URL: <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.II.R>. (дата звернення 10.04.2023).
50. Злагода В.С., Германюк Т.А., Івко Т.І., Бобрицька Л.О. Маркетингові дослідження лоратадину на фармацевтичному ринку України. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.) – Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С.193.

ДОДАТКИ

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

Олега ТЕРТИШНОГО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії», керівник кваліфікаційної роботи Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: цетиризин, маніт PARTECK M 200, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят, кросповідон, натрій стеарилфумарат, мікрокристалічна целюлоза 102, ди-кальцію фосфат 9214, сахароза марки В.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 9 таблиць, 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

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

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Характеристика антигістамінних препаратів. Діагностика та терапія алергічного риніту. Епідеміологія та класифікація алергічного риніту. Оформлення розділу 1.	січень-лютий 2023 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	лютий-березень 2023 р.	виконано
3.	Вивчення фізико-хімічних і технологічних характеристик об'єкту дослідження: порошку субстанції цетиризину. Вибір допоміжних речовин. Розробка складу, технології капсул з цетиризином. Оформлення розділу 3.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Олег ТЕРТИШНИЙ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Лариса БОБРИЦЬКА

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.	Тертишний Олег Євгенович	Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії	Justification of the composition and technology of capsules for the treatment of allergies	проф. Бобрицька Л. О.	доц. Січкара А. А.

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

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.



ВИСНОВОК

**комісії з академічної доброчесності НФаУ про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої
освіти**

№ 112288 від «12» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Тертишного Олега Євгеновича, 5 курсу, 5_групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії / Justification of the composition and technology of capsules for the treatment of allergies», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

23%

ВІДГУК

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

Олега ТЕРТИШНОГО

**на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування
алергії»**

Актуальність теми. Згідно з Книгою рекордів Гіннеса, найпоширенішим захворюванням у світі є риніт. Існують безліч причин, що викликають гостре і хронічне запалення слизової оболонки порожнини носа, безліч патогенетичних механізмів, що реалізують вплив найрізноманітніших чинників. Діагностують гострі інфекційні риніти як специфічні, так і неспецифічні, хронічні гіпертрофічні і атрофічні риніти, ендокринні риніти, риніти, що виникають при вагітності, медикаментозні риніти. Риніти можуть супроводжувати викривлення носової перегородки і поліпів порожнини носа, катаральному і гнійному синуситу, гострому респіраторновірусному захворюванню. Захворюваність на алергічний риніт постійно зростає. Це пов'язано з погіршенням екології, безконтрольним використанням антибіотиків, антисептичних засобів в побуті, недостатнім і незбалансованим харчуванням, широким використанням консервантів, збільшенням кількості нових стійких до антибіотиків штамів патогенної мікрофлори, різким зниженням опору організму.

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 капсул методом прямого наповнення. Експериментально обґрунтований склад капсул з цетиризином для лікування даного захворювання. Розроблена

технологія одержання твердих желатинових капсул і складена технологічна схема 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 Олега ТЕРТИШНОГО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

_____ Лариса БОБРИЦЬКА

«05» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Олега ТЕРТИШНОГО

на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії».

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність на таке захворювання як алергічний риніт. Дані статистичних досліджень ВООЗ свідчать, що існують безліч причин, що викликають гостре і хронічне запалення слизової оболонки порожнини носа, безліч патогенетичних механізмів, що реалізують вплив найрізноманітніших чинників. У представників дорослого населення країн Європи та США захворюваність на алергічний риніт постійно зростає. Це пов'язано з погіршенням екології, безконтрольним використанням антибіотиків, широким використанням консервантів та ін. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва твердих желатинових капсул для лікування алергії.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії алергії лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул, до складу яких входять цетиризин та сучасні допоміжні речовини, методом прямого наповнення, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано цетиризин, препарат II покоління, який демонструє високу клінічну ефективність та безпеку. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі твердих желатинових капсул в якості наповнювача – сахарозу марки В, розпушувача – натрію крохмальгліколят, змащувальної

речовини – натрій стеарилфумарат, що дозволяє швидко і легко створювати однорідну суміш з АФІ і одержувати високоякісні капсули методом прямого наповнення.

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 граматичні помилки та невдалі вирази.

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

Рецензент

доц. Антоніна СІЧКАР

«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: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10д)-05 Олега ТЕРТИШНОГО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії». (Керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,10д)-05 Олега ТЕРТИШНОГО на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Олег ТЕРТИШНИЙ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу та технології капсул для лікування алергії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олег ТЕРТИШНИЙ в процесі роботи встановив загальні напрямки профілактики та лікування алергії, обґрунтував доцільність створення та застосування твердих желатинових капсул на основі цетиризину методом прямого наповнення. Автором був обґрунтований оптимальний склад твердих желатинових капсул та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Олег ТЕРТИШНИЙ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса БОБРИЦЬКА

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олег ТЕРТИШНИЙ 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

« 14 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/