

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Нефьодова Лілія Володимирівна

УДК 615.281.8:615.238

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології назальної композиції для лікування
гострого риносинуситу**

226 – Фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Л. В. Нефьодова

Науковий керівник Сагайдак-Нікітюк Ріта Василівна, доктор
фармацевтичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Нефьодова Л. В. Розроблення складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології та контролю якості нової комбінованої фармацевтичної композиції для лікування гострих риносинуситів у вигляді назального спрею.

Проведений огляд наукової літератури встановив, що гострі риносинусити широко розповсюджені серед населення, як на території України, так і в цілому світі. Щороку на території України на гострі риносинусити хворіють до 15 % населення.

Головними причинами гострого риносинуситу є респіраторні віруси (у 98 % випадків) грипу, парагрипу, аденовірусів, респіраторно-синцитіальних вірусів та ентеровірусів, а також бактерії (у 2 % випадків) видів *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та ін. Тобто після гострих респіраторних вірусних інфекцій у 2 хворих зі 100 розвивається риносинусит вірусної або бактеріальної етіології.

До серйозних ускладнень гострого риносинуситу відносяться: набряк, двоїння в очах, зниження гостроти зору, сильний головний біль, втрата свідомості тощо. При цьому, в середньому на 4 тижні знижується працездатність хворої людини. У деяких хворих, внаслідок зниження реакції імунітету на патогенну та умовно-патогенну мікрофлору, з'являються різні ускладнення з боку горла, носа, вух, легень, серцево-судинної системи, а у 0,2 % випадків може траплятися смерть. Лікування гострого риносинуситу і

особливо їх ускладнень призводить до значних економічних витрат серед населення.

Проведений маркетинговий аналіз виявив, що частка противірусних препаратів вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України (станом на 2018 р.) склала 52 %.

До основних країн-виробників імпортованих лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу належать Німеччина (12 %), Російська Федерація (11 %), Швейцарія (6,5 %) та Франція (5,4 %).

Сучасна медична практика для лікування гострих риносинуситів використовує назальні засоби симпатоміметичної дії, монокомпонентного складу, які застосовуються лише для полегшення симптомів захворювання і не впливають на патогенез розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Однак, на фармацевтичному ринку України немає комбінованих назальних препаратів, які проявляють профілактичну та лікувальну дії з вираженою противірусною активністю проти основних представників гострих респіраторних вірусних інфекцій, а також здатні зменшувати катаральні симптоми та їх наслідки у вигляді риносинуситу.

На підставі проведеного маркетингового дослідження обґрунтовано вибір лікарської форми для застосування в ринології, а також основних компонентів у складі комбінованого назального засобу для лікування гострих риносинуситів у вигляді назального спрею.

До переваг цієї назальної лікарської форми належать естетичність, гігієнічність, швидкість дії, висока ефективність дії при порівняно малих витратах активних фармацевтичних інгредієнтів. Контейнери, що застосовуються для пакування назального спрею, герметично закриті та виключають забруднення лікарського препарату ззовні, а також захищають препарат від висихання, дії світла і вологи.

Визначено необхідні методи досліджень і наведено їх опис з метою розробки оптимального складу, раціональної технології виготовлення назального спрею та перевірки його якості.

На основі проведеного аналізу асортименту судинозвужувальних препаратів за їх характеристикою та фармакологічною активністю було обрано деконгестант та його концентрацію у складі назального спрею – $0,50 \pm 0,05$ мг/мл оксиметазоліна гідрохлорид.

Експериментально обґрунтовано вид та концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів: антисептика – $0,20 \pm 0,02$ мг/мл декаметоксина дихлорид; протигрипозних компонентів – $0,50 \pm 0,05$ мг/мл пара-амінобензойної кислоти та $50,0 \pm 5,0$ мг/мл амінокапронової кислоти.

Експериментально обґрунтовано вид та концентрацію допоміжних речовин: загусник – $2,5 \pm 0,3$ мг/мл гідроксипропілметилцелюлоза (*HPMC 2208 K 100 M*); стабілізатор рН – $5,2 \pm 0,5$ мг/мл ($0,03$ М) дикалію гідрофосфат та фосфорна кислота концентрована для корекції рН розчину до величини $7,0 \pm 0,5$.

Експериментальним шляхом було виявлено, що серед досліджених речовин стабілізаторів рН розчин $0,03$ М дикалію гідрофосфату мав максимальну буферну ємність, як за кислотою ($B_a = 0,017$ моль/л), так і за лугом ($B_b = 0,015$ моль/л).

Виявлено, що середній діаметр частинок назального спрею дорівнює $71,8 \pm 1,1$ мкм.

Виявлено осмоляльність розробленої композиції (без гідроксипропілметилцелюлози), яка дорівнює 438 ± 4 мОсмоль/кг (еквівалент концентрації натрію хлориду – $1,33 \pm 0,01$ %). Отримані величини діаметру частинок і осмоляльності для назальних розчинів знаходяться в оптимальному діапазоні.

Визначено оптимальну частоту обертання мішалки – 200 об/хв та температурний режим процесу розчинення – 42 ± 2 °С (при цьому розраховано величину числа Рейнольдса, яка дорівнює біля $16\,000$).

Обрано метод стерилізації – фільтраційний та визначено оптимальний вид матеріалу фільтру – PVDF.

Розроблено схему виготовлення назального препарату під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ» із зображенням критичних точок.

Технологічний процес виготовлення назального спрею комплексної дії включає такі стадії: підготовка сировини; приготування концентрату (розчину з активними фармацевтичними інгредієнтами); стирілізуюча фільтрація; підготовка флаконів, ковпачків та клапанно-розпилювальних механізмів; фасування концентрату в контейнери та герметизація контейнерів; маркування та пакування контейнерів в картонні пачки; пакування продукції в картонні пачки.

Досліджено фізико-хімічні властивості розробленого складу комплексної назальної композиції, запропоновано параметри стандартизації лікарської форми та методи кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Для кількісного аналізу пара-амінобензойної кислоти, оксиметазоліну та амінокапронової кислоти було використано метод оборотно-фазової високоефективної рідинної хроматографії, а для декаметоксину – метод спектрофотометрії.

З отриманих залежностей сигналу від концентрації для активних фармацевтичних інгредієнтів, які було отримано в процесі вивчення їх лінійної залежності, можна зробити висновок, що всі вони мають високий коефіцієнт кореляції $R > 0,995$, що підтверджує лінійність методики у досліджуваному діапазоні концентрацій.

Проведено дослідження в сфері валідації аналітичних методик кількісного визначення: ϵ -амінокапронової кислоти, декаметоксина дихлориду, оксиметазоліна гідрохлориду, пара-амінобензойної кислоти, які показали, що специфічність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність, прецизійність (повторюваність/збіжність), правильність відповідають валідаційним вимогам, висунутим Державною фармакопеею України до аналітичної методики.

Проведені дослідження стосовно вивчення стабільності композиції «КОМБІНАЗОЛ» впродовж 18 місяців природного зберігання при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ і відносній вологості $(60 \pm 5)\%$ показали, що кількісні й

якісні параметри не виходять за нижню межу, закладену в нормативній документації. Отримані результати дають підставу рекомендувати термін придатності не менше 12-18 місяців.

Протигрипозна активність розробленої композиції у *in vitro* дослідженні на моделі вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1) перевищує активність препарату-порівняння «АКК» та знаходиться на рівні препарату-порівняння «Таміфлю». Ефективність протимікробної активності розробленої композиції у *in vitro* дослідженні на тест-штамах мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653 не поступається препаратам-порівняння «Полідекса з фенілефрином» та «Ізофра».

Вивчення стерильності назальної композиції показало, що назальна композиція відповідає вимогам Державної фармакопеї України за досліджуваним показником.

Виявлено, що концентрація декаметоксину дихлориду в назальній композиції ($0,20 \pm 0,02$ мг/мл) достатня для виявлення необхідного рівня антимікробної ефективності консерванту впродовж 28 діб з дня її контамінування.

Уперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію композиції у вигляді назального спрею під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ» на основі принципово нової комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів для місцевого лікування гострих риносинуситів, яка на відміну від існуючих лікарських засобів проявляє як етіотропну (противірусну та протимікробну), так і симптоматичну (судинозвужувальну) дію.

Уперше експериментально знайдена противірусна активність пара-амінобезойної кислоти та її синергетичний ефект у поєднанні з амінокапроною кислотою відносно вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1) в умовах *in vitro* дослідів.

Розроблено проекти технологічного регламенту і методик контролю якості назального спрею під умовною назвою «КОМБІНАЗОН».

Новизна проведених досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 83708 від 25.09.2013 р. «Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань» та № 11872 від 11.09.2017 р. «Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів».

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що результати, отримані в ході проведених досліджень, збагачують наукове знання в сфері розробки лікарських засобів для лікування гострих риносинуситів.

Фрагменти роботи упроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес споріднених закладів вищої освіти України.

Ключові слова: пара-амінобензойна кислота, амінокапронова кислота, декаметоксин, оксиметазолін, назальний спрей, гострий риносинусит, інтерферогенна активність, склад, технологія, стабільність.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56. (Особистий внесок – брала участь у обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
2. Nefedova Lilia, Boyko Nikolay, Starosila Daria, Rybalko Svetlana, Zhilyakova Elena, Novikov Oleg, Zhukovina Olga, Sagaydak-Nikitjuk Rita, Iurchenko Ivan. *In vitro* study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22. (Особистий внесок – брала участь у

обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).

3. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ϵ -амінокапронової кислоти. *Фармаком.* 2019. № 3. С. 35–40. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень та підготовці статті).
4. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2020. № 48. P. 42–47. (Особистий внесок – брала участь у проведенні розробці технологічної схеми виробництва комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
5. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2020. № 5 (27). P. 52–59. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

Патенти

6. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань : пат. 83708 України. № заявки u201303849 ; заявл. 28.03.2013 ; публ. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).
7. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів : пат. 118972 України.

№ заявки u201613542 ; заявл. 28.12.2016 ; публ. 11.09.2017, Бюл. № 17/2017.
(Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

Методичні рекомендації

8. Бойко М. М., Зайцев О. І., Похил С. І., Осолодченко Т. П., Казмірчук В. В., Нефьодова Л. В., Гушилик Б. І., Мельник А. Л., Невмержицький В. В., Христян Г. Є. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16). Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.
(Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці методичних рекомендацій).

Тези доповідей

9. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали ІІІ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 лист. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.
10. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. 170-й річниці з дня народж. І. І. Мечникова, м. Харків, 14–15 трав. 2015 р. Харків : ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.
11. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Анализ рынка назальных препаратов применяемых для лечения ОРВИ в Украине. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 440–441.
12. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального

- спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.
13. Nefedova L. V., Boyko N. N., Rybalko S. L., Starosila D. B., Sagaydak-Nikitjuk R. V., Zhukovina O. V. Theoretical justification of formulation and experimental evaluation of antiviral activity of some components of a complex nasal drug by in vitro and in vivo methods. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 109.
 14. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Управление рисками в производстве комплексных назальных капель с противовирусным эффектом. *Управління якістю в фармації* : матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 125.
 15. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Бойко М. М. Стандартизація і забезпечення якості на етапах життєвого циклу назального лікарського засобу з противірусною та антисептичною дією. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 139.
 16. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. участю. Харків, 2018. С. 266–268.
 17. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів противірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.

ANNOTATION

Nefedova L.V. Development of content and technology of nasal composition for the treatment of acute rhinosinusitis. Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for a Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology and quality control of a new combined pharmaceutical composition for the treatment of acute rhinosinusitis in the form of a nasal spray.

A review of the scientific literature found that acute rhinosinusitis is widespread among the population in Ukraine and around the world. Every year in Ukraine up to 15% of the population suffer from acute rhinosinusitis.

The main causes of acute rhinosinusitis are respiratory viruses (in 98% of cases) of influenza, parainfluenza, adenoviruses, respiratory syncytial viruses and enteroviruses, as well as bacteria (in 2% of cases) of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and others. That is, after acute respiratory viral infections in 2 patients out of 100 developing rhinosinusitis viral or bacterial etiology.

Serious complications of acute rhinosinusitis include: edema, diplopia, decreased visual acuity, severe headache, loss of consciousness, and so on. At the same time, on average by 4 weeks the working capacity of the sick person decreases. In some patients, due to reduced immune response to pathogenic and opportunistic microflora, there are various complications of the throat, nose, ears, lungs, cardiovascular system, and in 0.2% of cases death can occur. Treatment of acute rhinosinusitis and especially their complications leads to significant economic costs among the population.

The conducted marketing analysis revealed that the share of domestic antiviral drugs in the pharmaceutical market of Ukraine (as of 2018) was 52 %.

The main countries producing imported medicines are Germany (12 %), the Russian Federation (11 %), Switzerland (6.5 %) and France (5.4 %).

Modern medical practice in the treatment of acute rhinosinusitis uses nasal sympathomimetic agents, monocomponent composition, which are used only to relieve symptoms and do not affect the pathogenesis of acute respiratory viral infections.

However, in the pharmaceutical market of Ukraine there are no combined nasal drugs that have prophylactic and therapeutic effects with pronounced antiviral activity against the main representatives of acute respiratory viral infections and are able to reduce catarrhal symptoms and consequences of rhinosinusitis.

On the basis of the conducted marketing research the choice of a dosage form for application in rhinology, and also the main components as a part of the combined nasal means for treatment of acute rhinosinusitis in the form of a nasal spray is substantiated.

The advantages of this nasal dosage form include aesthetics, hygiene, speed of action, high efficiency at a relatively low cost of active pharmaceutical ingredients. Containers used for packaging nasal spray are hermetically sealed and prevent contamination of the drug from the outside, as well as protect the drug from drying, light and moisture.

The necessary research methods are determined and their description is given to develop the optimal composition, rational technology of nasal spray production and check its quality.

Based on the analysis of the range of vasoconstrictor drugs by their characteristics and pharmacological activity, a decongestant and its concentration in the nasal spray - 0.50 ± 0.05 mg/ml oxymetazoline hydrochloride was selected.

The type and concentration of active pharmaceutical ingredients are experimentally substantiated: antiseptic - 0.20 ± 0.02 mg/ml decamethoxine dichloride; anti-influenza components - 0.50 ± 0.05 mg/ml of para-aminobenzoic acid and 50.0 ± 5.0 mg/ml of aminocaproic acid.

The type and concentration of excipients were experimentally substantiated: thickener - 2.5 ± 0.3 mg/ml hydroxypropylmethylcellulose (HPMC 2208 K 100 M); pH stabilizer - 5.2 ± 0.5 mg/ml (0.03 M) of dipotassium hydrogen phosphate and phosphoric acid concentrated to adjust the pH of the solution to a value of 7.0 ± 0.5 .

Experimentally, it was found that among the investigated substances of pH stabilizers, a solution of 0.03 M dipotassium hydrogen phosphate had the maximum buffer capacity, both for acid ($B_a = 0.017$ mol/l) and for alkali ($B_b = 0.015$ mol/l).

It was found that the average particle diameter of the nasal spray is 71.8 ± 1.1 μm .

The osmolality of the developed composition (without hydroxypropylmethylcellulose), which is equal to 438 ± 4 mOsmol/kg (equivalent to the concentration of sodium chloride - 1.33 ± 0.01 %) was revealed. The obtained values of particle diameter and osmolality for nasal solutions are in the optimal range.

B The optimal stirrer speed was determined to be 200 rpm and the temperature of the dissolution process was 42 ± 2 °C (the Reynolds number was calculated to be about 16,000).

The filtration method of sterilization is chosen and the optimal type of filter material - PVDF is determined.

The scheme of production of a nasal preparation under the conditional name "COMBINAZOL" with the image of critical points is developed.

The technological process of manufacturing a nasal spray of complex action includes the following stages: preparation of raw materials; preparation of concentrate (solution with active pharmaceutical ingredients); filtration; preparation of vials, caps and valve-spray mechanisms; packing of concentrate in containers and sealing of containers; marking and packing of containers in cardboard packs; packing of products in cardboard packs.

The physicochemical properties of the developed composition of the complex nasal composition are investigated, the parameters of dosage form standardization and methods of quantitative determination of active pharmaceutical ingredients are offered.

For the quantitative analysis of para-aminobenzoic acid, oxymetazoline and aminocaproic acid, the method of reversed-phase high-performance liquid chromatography was used, and for decamethoxine - the method of spectrophotometry.

In the process of studying the dependences of the signal on the concentration for active pharmaceutical ingredients, it is proved that they all have a high correlation coefficient $R > 0.995$, which confirms the linearity of the method in the studied range of concentrations.

A study was conducted in the field of validation of analytical methods for the quantitative determination of ϵ -aminocaproic acid, decamethoxine dichloride, oxymetazoline hydrochloride, para-aminobenzoic acid.

They showed that specificity, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), analytical area, linearity, precision (repeatability / convergence), correctness meet the validation requirements set by the State Pharmacopoeia of Ukraine to the analytical methodology.

Studies on the stability of the composition "COMBINAZOL" for 18 months of natural storage at a temperature of $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ and relative humidity $(60 \pm 5)\%$ showed that the quantitative and qualitative parameters do not exceed the lower limit set in the regulatory documentation. The results give reason to recommend a shelf life of at least 12-18 months.

The anti-influenza activity of the developed composition in an in vitro study on the model of influenza virus A/FM/1/47 (H1N1) exceeds the activity of the drug "ACC" and is at the level of the drug "Tamiflu". The effectiveness of antimicrobial activity of the developed composition in an in vitro study on test strains of microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCCA3C Polydex with phenylephrine "and" Isophra".

The study of the sterility of the nasal composition showed that the nasal composition meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine on the studied indicator.

It was found that the concentration of decamethoxine dichloride in the nasal composition (0.20 ± 0.02 mg/ml) is sufficient to detect the required level of antimicrobial efficacy of the preservative within 28 days from the date of contamination.

For the first time, the composition and technology of the composition in the form of a nasal spray under the conditional name "COMBINAZOL" based on a fundamentally new combination of active pharmaceutical ingredients for the local treatment of acute rhinosinusitis were scientifically and experimentally substantiated. Unlike existing drugs, it has both etiotropic (antiviral and antimicrobial) and symptomatic (vasoconstrictive) effects.

The antiviral activity of para-aminobenzoic acid and its synergistic effect in combination with aminocaproic acid against influenza A/FM/1/47 (H1N1) virus was first experimentally found in in vitro experiments.

The projects of technological regulations and methods of quality control of nasal spray under the conditional name "COMBINAZOL" are developed.

The novelty of the research is confirmed by the patents of Ukraine for utility model № 83708 dated 25.09.2013 "Pharmaceutical composition for the treatment of nasal diseases" and № 11872 dated 11.09.2017 "Pharmaceutical composition for local treatment and prevention of infectious diseases of the upper respiratory tract."

The practical significance of the results obtained in the course of research is to enrich scientific knowledge in the development of drugs for the treatment of acute rhinosinusitis.

Fragments of the work are introduced into the research work and educational process of related institutions of higher education in Ukraine.

Key words: para-aminobenzoic acid, aminocaproic acid, decamethoxine, oxymetazoline, nasal spray, acute rhinosinusitis, interferonogenic activity, composition, technology, stability.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО РИНОСИНУСИТУ (Огляд літератури)	28
1.1 Характеристика гострого риносинуситу: етіопатогенез, симптоматика, сучасні методи фармакотерапії	28
1.2 Маркетинговий аналіз цінової і товарної політики назальних препаратів для лікування гострого риносинуситу, представлених на фармацевтичному ринку України	39
1.3 Теоретичне обґрунтування вибору лікарської форми	48
1.4 Перспективи створення лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу	50
Висновки до розділу 1	54
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень	56
2.2 Характеристика активних та допоміжних речовин як об'єктів досліджень	58
2.3 Характеристика методів досліджень	63
Висновки до розділу 2	85
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ НАЗАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ	86
3.1 Теоретичне та експериментальне обґрунтування	86

складу назальної композиції	
3.1.1 Вибір судинозвужувального компонента	86
3.1.2 Вибір антисептичного компонента	89
3.1.3 Вибір протівірусних речовин	93
3.1.4 Вибір допоміжних речовин	94
3.2 Розробка технології комбінованої назальної композиції	107
3.2.1 Вибір температурного режиму та швидкості обертання перемішуючого пристрою	108
3.2.2 Вибір фільтруючого матеріалу	112
3.3 Технологія комбінованої назальної композиції	113
Висновки до розділу 3	117
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ НАЗАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ «КОМБІНАЗОЛ»	121
4.1 Розробка методик якісного й кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованої назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»	121
4.2 Розробка методик визначення фізико-хімічних параметрів назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»	136
4.3 Вивчення стабільності комбінованої назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»	137
Висновки до розділу 4	140
РОЗДІЛ 5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НАЗАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ «КОМБІНАЗОЛ»	143
5.1 Вивчення протигрипозної активності компонентів розробленої назальної композиції у	143

дослідах <i>in vitro</i> та індукції інтерферону в дослідах <i>in vivo</i>	
5.2 Вивчення стерильності назальної композиції	147
5.3 Вивчення ефективності антимікробного консерванта назальної композиції	148
Висновки до розділу 5	149
ВИСНОВКИ	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБП	—	антимікробний препарат
АКК	—	ε-амінокапронова кислота
АТС-класифікації	—	Anatomical Therapeutic Chemical — анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
АФІ	—	активний фармацевтичний інгредієнт
ВБВД	—	вірус бичачої вірусної діареї
ВКЯ	—	відділ контролю якості
ВНК	—	перещеплювана культура клітин нирки хом'яка
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВВС	—	вірус везикулярного стоматиту
ГЕЦ	—	гідроксиетилцелюлоза
ГПМЦ	—	гідроксипропілметилцелюлоза
ГРВІ	—	гострі респіраторні вірусні інфекції
ДКМ	—	декаметоксина дихлорид
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДФУ	—	Державна фармакопея України
ІФН	—	інтерферон
КМЦ	—	карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	—	лікарський засіб
МБК	—	мінімальна бактерицидна концентрація
МДВК	—	перещеплювана культура клітин нирки бика
МДСК	—	перещеплювана культура клітин нирки собаки
МІК	—	мінімальна інгібуюча концентрація
МКЯ	—	методи контролю якості
МНН	—	міжнародна непатентована назва
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я
МПК	—	мінімальна пригнічуюча концентрація

МЦ	— метилцелюлоза
НАМН	— Національна академія медичних наук
НД	— нормативна документація
НФаУ	— Національний фармацевтичний університет
ОФ ВЕРХ	— оборотно-фазова високоефективна рідинна хроматографія
ПАБК	— пара-амінобензойна кислота
СФ	— спектрофотометрія
РНК	— рибонуклеїнова кислота
ТН	— торгівельна назва
ТРСК	— клітини типу XIII з підшлункової залози теляти
УФ	— ультрафіолетовий
ХЧ	— хімічно чистий
ЦПД	— цитопатична дія
ЧДА	— чистий для аналізу
IS	— індекс селективності
LOD	— межа виявлення
LOQ	— межа кількісного визначення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є одними з високозаразних захворювань із високоспецифічним шляхом проникнення, які посідають лідируюче місце в статистиці захворювань, як на території України, так і в цілому світі. Щорічно в світі хворіють на грип та ГРВІ до 500 мільйонів людей, причому їх кількість постійно зростає. Хвороби часто протікають з ускладненнями, а іноді призводять до летального результату.

Одним із можливих ускладнень, який часто спостерігається, є гострий риносинусит.

Головною причиною гострих риносинуситів (до 98 %) є такі види вірусів: риновіруси, коронавіруси, віруси грипу та парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси та ентеровіруси.

До найбільш поширених бактеріальних патогенів, що спричиняють гострі риносинусити, відносяться *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyrogenes*, *M. Catarrhalis* та *S. aureus*.

Ефективність лікування гострих риносинуситів в значній мірі визначається раціональним підбором лікарських препаратів, які передбачають активний вплив на причини хвороби: віруси та бактерії.

В Україні для лікування й профілактики ГРВІ та їх наслідків пропонується невелика кількість назальних препаратів при дуже високій ціні. При цьому більшість представлених лікарських засобів (ЛЗ) з противірусною, протимікробною та імуностимулюючою дією має переважно системну дію, а частка назальних ЛЗ представлена простим, монокомпонентним складом діючих речовин, що суттєво зменшує фармакологічний спектр їх застосування.

Саме тому розробка складу та технології нового комбінованого лікарського препарату у вигляді назальної композиції для лікування гострих риносинуситів є актуальним завданням медицини та фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» НДР № 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є наукове обґрунтування складу, технології та контролю якості нової комбінованої фармацевтичної композиції для лікування гострого риносинуситу у вигляді назального спрею.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести літературний аналіз сучасного стану досліджень у сфері розробки лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу;
- вивчити вітчизняний ринок лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу;
- теоретично й експериментально обґрунтувати склад фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею для лікування гострого риносинуситу;
- розробити технологію фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею;
- розробити методики контролю якості (МКЯ) фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею;
- провести комплексні дослідження стабільності для визначення термінів придатності фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею (довгострокові в природних умовах зберігання);
- розробити проекти МКЯ і технологічного регламенту на комбіновану назальну композицію під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ».

Об'єкти дослідження – комбінована назальна композиція для лікування гострих риносинуситів.

Предмет дослідження – склад, технологія, аналітичні, фізико-хімічні та біологічні властивості комбінованої назальної композиції для лікування гострих риносинуситів, розробка проєктів нормативної документації.

Методи дослідження

При вирішенні поставлених у роботі завдань використано такі методи аналізу: системний аналіз (вивчення даних літератури відносно місцевої фармакотерапії грипу, ГРВІ та риносинуситу; вивчення цінової і товарної політики назальних препаратів для лікування досліджуваних респіраторних інфекційних захворювань); хімічні (тітриметрія), фізичні та фізико-хімічні методи аналізу (рН-метрія, ОФ ВЕРХ, СФ тощо); мікробіологічні (метод дифузії в агар у варіанті «колодязів», метод серійних розведень, метод висіву на поверхню агару); біологічні (індукція інтерферону *in vitro* для розчинів активних компонентів в суспензії культури лімфоцитів людини хворої Т-клітинною лейкоїєю; індукція інтерферону *in vivo* для розчинів активних компонентів за пригніченням цитопатичної дії вірусу везикулярного стоматиту на перещеплювану культуру лімфобластоїдних клітин мишей; антигрипозна активність *in vitro* для розчинів активних компонентів на штамі грипу А/ФМ/1/47 (H1N1) проводилася на перещеплюваній культурі клітин нирки собаки із суцільною кулею); математичні (статистика відповідно вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ)).

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію композиції у вигляді назального спрею під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ» на основі принципово нової комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для місцевого лікування гострого риносинуситу, яка на відміну від існуючих ЛЗ проявляє як етіотропну (протівірусну та протимікробну), так і симптоматичну (судинозвужувальну) дію.

Уперше експериментально знайдено протівірусну активність пара-амінобезойної кислоти та її синергетичний ефект у поєднанні з

амінокапроною кислотою відносно вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1) в умовах *in vitro* дослідів.

Розроблено склад комбінованої фармацевтичної композиції для лікування гострого риносинуситу у вигляді назального спрею на основі ϵ -амінокапроною кислоти, пара-амінобензойної кислоти, декаметоксину дихлориду, оксиметазоліна гідрохлориду.

Підібрано допоміжні речовини: компоненти буферного розчину та загущувач, що забезпечують стабільність ЛЗ впродовж усього терміну придатності.

Досліджено фізико-хімічні властивості розробленого складу комбінованої назальної композиції, запропоновано параметри стандартизації лікарської форми та методи кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Доведено стабільність лікарської форми в звичайних умовах та визначено термін зберігання препарату – 18 місяців при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ і відносній вологості $(60 \pm 5)\%$.

За результатами проведених досліджень отримано патенти України на корисну модель № 83708 від 25.09.2013 р. «Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань» та № 11872 від 11.09.2017 р. «Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів».

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що результати, отримані в ході проведених досліджень, збагачують наукове знання в сфері розробки лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу.

Розроблено технологічну схему виробництва і технологію отримання лікарської форми – назальний спрей.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво назальної композиції під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ».

За матеріалами дисертаційних досліджень здобувачем розроблено методичні рекомендації 79.15/02.16 «Методи розрахунку інтегральних

показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів», які затверджені Лікувально-організаційним управлінням Національної академії медичних наук України та Управлінням фармацевтичної діяльності та якості медичної продукції МОЗ України.

Фрагменти роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу споріднених кафедр закладів вищої освіти: заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету; аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету; промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету; організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету; фармації та фармакології Донецького національного медичного університету; фармації Буковинського державного медичного університету; фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акти впровадження від 14.09.2020 р., 22.09.2020 р., 11.11.2020 р., 18.11.2020 р., 10.12.2020 р., 09.12.2020 р., 11.12.2020 р., відповідно).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто дисертантом проаналізовано й узагальнено дані літератури з питань етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів фармакотерапії ГРВІ та гострих риносинуситів; проведено маркетинговий аналіз цінової та товарної політики назальних препаратів для лікування респіраторних інфекційних захворювань, які представлені на фармацевтичних сайтах України.

На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень особисто автором розроблено склад, технологію та проєкт МКЯ комбінованої назальної композиції під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ».

Прийнято участь у технологічних та аналітичних дослідженнях.

В опублікованих разом зі співавторами (Блажеєвський М. Є., Бойко М. М., Барнатович С. В., Валова К. Г., Гладух Є. В., Гушилик Б. І., Жиякова О. Т., Жуковіна О. В., Зайцев О. І., Казмірчук В. В., Мельник А. Л.,

Лозицький В. П., Невмержицький В. В., Новіков О. О., Осолодченко Т. П., Похил С. І., Рибалкін М. В., Рибалко С. Л., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Старосила Д. Б., Христян Г. Є., Юрченко І.) працях наведені лише ті положення, розробки, рекомендації, які є результатом особистих досліджень здобувача.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Казмірчук В. В., «Герпетична інфекція в структурі критичних станів при інфекційній патології у дітей», Київ, 2000; Рибалкін М. В., «Наукове та експериментальне обґрунтування складу та технології ін'єкційного розчину вакцини «Кандидоцид» для попередження та лікування кандидозу», Харків, 2018.

Визначення мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації

Основні теоретичні та методичні положення і результати дисертаційного дослідження доповідалися на: III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015), III Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017), XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2017), XI науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2017), XII науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2018), VII науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2018), I Міжнародній науково-практичній Інтернет-

конференції «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації» (Харків, 2018).

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації 142 сторінок. Робота проілюстрована 40 таблицями, 48 рисунками. Список використаної літератури налічує 205 позицій, серед яких 57 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО РИНОСИНУСИТУ (Огляд літератури)

1.1 Характеристика гострого риносинуситу: етіопатогенез, симптоматика, сучасні методи фармакотерапії

Гострий риносинусит є поширеною хворобою та може бути поділений на гострий вірусний риносинусит (частота поширення – 98-99 %) та гострий бактеріальний риносинусит (частота поширення – 0,5-2,0 %), йому часто передуює вірусний риніт або звичайна застуда. Головною причиною гострих риносинуситів є такі види вірусів: риновіруси, коронавіруси, віруси грипу та парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси та ентеровіруси. До найбільш поширених бактеріальних патогенів, що спричиняють гострі риносинусити, відносяться *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyrogenes*, *M. Catarrhalis* та *S. aureus* [22].

В Україні за даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України поширеність гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів у 2014 році складав біля 490 випадків на 10000 населення.

Гострий риносинусит – раптове виникнення двох або більше симптомів, одним з яких повинен бути або закладеність, або обструкція, або набряк носа, виділення з носа, біль/тиск в ділянці обличчя, а також послаблення або втрата нюху менше 12 тижнів.

До серйозних ускладнень гострого риносинуситу відносяться: набряк, двоїння в очах, зниження гостроти зору, сильний головний біль, втрата свідомості тощо. При цьому, в середньому на 4 тижні знижується працездатність хворої людини.

Оскільки ефективність лікування гострого риносинуситу визначається такими етіопатогенетичними факторами як віруси ГРВІ, тому нижче наведена коротка характеристика зазначених вірусів.

Сьогодні ГРВІ широко розповсюджені серед населення, як у цілому світі [25, 66, 79, 177], так і в Україні. При цьому згідно даних [66, 145, 182], щороку в Україні реєструється 4-4,8 млн випадків захворюваності на ГРВІ та грип. Працездатність хворої людини в середньому знижується на 3-5 діб [125, 155, 175]. У деяких хворих внаслідок зниження реакції імунітету на патогенну та умовно-патогенну мікрофлору з'являються різні ускладнення з боку горла, носа, вух, легень, серцево-судинної системи, а у 0,01-0,20 % випадків може траплятися смерть. Лікування ГРВІ і особливо їх ускладнень призводить до значних економічних витрат у населення [101, 113, 151, 167].

Історично відомо, що першим грип (від франц. *gripper* – хапати), як окрему хворобу, виділив французький вчений Етьєн Паск'є в 1403 р. З того часу було зареєстровано приблизно 20 пандемій. Однією з глобальних та відомих є «Іспанка» (1918-1956 рр.), під час якої захворіло понад 500 млн людей, а загинуло 20 млн людей. За короткий період часу, приблизно 10 місяців, ця пандемія охопила весь світ. Під час пандемії «Азіатський грип» (1957-1967 рр.) захворіло приблизно 2 млрд осіб, а загинуло не менше 1 млн людей [80, 157, 182].

Вірус грипу було відкрито американським вірусологом Richardom Shope в 1931 році. Пізніше англійські вірусологи W. Smith, C. Andrews та P. Laidlaw у 1933 році виділили вірус грипу типу А, шляхом зараження хом'яків від хворих на грип людей [14, 168].

Слід зазначити, що на сьогодні відкрито три види грипу, які інфікують людину, а саме: грип типу А, В і С, до основних характеристик яких відносяться повітряно-крапельний шлях передачі, ураження епітелію дихальних шляхів, наявність вираженої інтоксикації організму [10, 63, 168]. Вірус грипу типу А вважається найбільш поширеним серед наведених вище збудників інфекції (рис. 1.1).

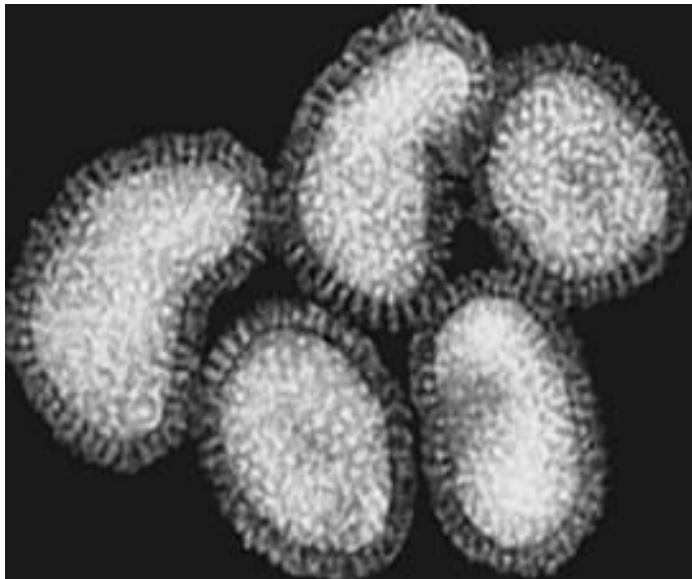


Рис. 1.1 Вірус грипу

Віруси грипу представляють родину Orthomyxoviridae (від лат. orthos – прямий та туха – слиз) з лінійним типом рибонуклеїнової кислоти (РНК), будова віріону нагадує сферичну форму. Загальна схема вірусів грипу типів А і В наведена на рис. 1.2 [80].

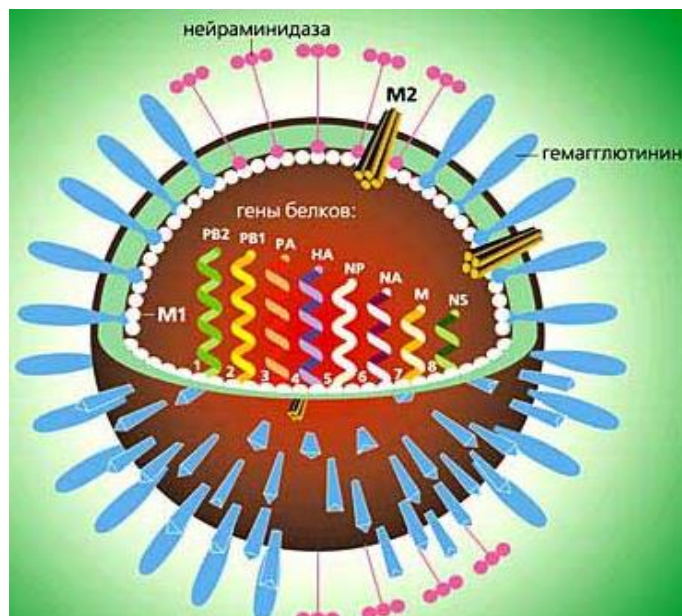


Рис. 1.2 Загальна схема вірусів грипу

Основними складовими елементами вірусів, наведеними на рис. 1.2, є:

- РНК, представлена одним полінуклеотидним ланцюгом;

- фермент нейромінідаза (N), що приймає участь у проникненні віріону до клітини;

- фермент гемаглютинін (H), який має паличковидну форму та відповідає за приєднання вірусу до чутливих клітин, викликає аглютинацію еритроцитів [19, 21].

На сьогодні також відомі представники інших родин, які визивають захворювання дихальної системи (окремі види вірусів мають здатність інфікувати респіраторний тракт людини), що проявляється в появі катаральних симптомів. Ця група вірусів складається як з РНК-, так і ДНК-вмісного генетичного матеріалу та відноситься до ГРВІ, основними представниками яких є віруси парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, коронавіруси, пікорнавіруси, риновіруси та ін. [90, 119, 180].

Загальними рисами ГРВІ є: короткочасний інкубаційний період, гострий (рідше поступовий) початок, лихоманка та катаральна симптоматика. Особливості початку та перебігу хвороби вірусної природи наведені в табл. 1.1 [5, 14, 82, 136].

Як видно з наведених даних, збудники грипу та ГРВІ мають відносно однакові катаральні симптоми, в основному, це ринорея, біль у горлі, кашель, і всі вони потребують невідкладного лікування [17, 82, 104, 143].

Активність основних збудників грипу та ГРВІ значно залежить від пори року. Зимовий і осінній період має найбільшу активність серед епідемії, за винятком риновірусу, який проявляє активність навесні та восени (табл. 1.2).

Згідно з даними літературних джерел [43], патогенез розвитку вірусних інфекцій складається з п'яти стадій:

Стадія 1. Проникнення вірусу в організм та його адсорбція на чутливих клітинах.

Стадія 2. Проникнення вірусу в клітину-господаря.

Стадія 3. Поширення вірусу в організмі.

Стадія 4. Локалізація вірусу в організмі.

Стадія 5. Імунна відповідь організму.

Таблиця 1.1

Наслідки впливу основних представників грипу та ГРВІ на організм людини

Збудники інфекції	Інкубаційний період, дні	Інтокси-кація	Катаральні симптоми
Грип типу А	1 – 3	Виражена	Швидке підвищення температури (38–40 ⁰ С). Головний біль. Сильна слабкість, біль у суглобах і м'язах. Відчуття сухості в носі та глотці, сухий кашель.
Грип типу В	1 – 3	Помірна	Швидке підвищення температури тіла до 39 ⁰ С. Головний біль. Сильна слабкість, біль у суглобах і м'язах, закладеність носа, кашель. Переважно вражає середні та нижні відділи дихальних шляхів.
Грип типу С	1 – 3	Відсутня	Виражені слабо. Симптоматика подібна до легких або помірно важких типів грипу А.
Аденовірусна інфекція	2 – 12	Помірна	Фебрильна температура (може тривати довше 5 днів). Рясна ринорея, набряклість слизової носа, глотки, мигдаликів (часто з фібринозним нальотом). Кашель вологий, мокрота виділяється прозора, рідка. Може бути збільшення і болючість лімфатичних вузлів голови і шиї, фолікулярний або плівчасті кон'юнктивіт. У дітей до 2 років відзначається діарея, біль у животі.
Респіраторно-синцитіальна	2 – 7	Помірна	Субфебрильна температура тіла (1-2 тиж.). Легкий перебіг хвороби. Відзначається нежить, біль при ковтанні (фарингіт). Можливий ринофарингіт, ларингіт, бронхіт, пневмонія.
Риновірусна інфекція	2 – 3	Відсутня	Нормальна або субфебрильна температура тіла (1-3 дні). Захворювання супроводжується ринітом [160] з рясно серозно-слизистим виділенням. Іноді відзначається сухий помірний кашель, слезотеча. До ускладнення інфекція не схильна.
Парагрип	2 – 7	Незначна	Субфебрильна температура тіла (до 2 тиж.). Різкий початок інфекції, ринорея, кашель, біль у горлі, біль у грудях, задишка, дихання зі свистом. Можливий розвиток ринофарингіту, трахеїту. У дітей від 3 міс. до 3 років можливий розвиток крупу.

Таблиця 1.2

Активність збудників вірусної природи

Вірус	Зима	Весна	Літо	Осінь
Грип типу А	+	-	-	+
Грип типу В	+	-	-	+
Грип типу С	+	-	-	+
Аденовірус	+	-	-	+
Риновірус	-	+	-	+
Парагрип	+	-	-	+
Респіраторно-синцитіальна інфекція	+	-	-	+

Так як ГРВІ мають певні відмінності в структурі та складі віріону, то патогенез може відрізнятися і мати певні відмінності залежно від специфіки збудника. Беручи до уваги, що вірус грипу вважається найбільш поширеним, патогенез проникнення й розмноження інфекції буде наведено на його прикладі.

Проникнення вірусу в організм. До основних шляхів проникнення вірусу грипу в організм людини належать слизові оболонки респіраторного тракту.

Респіраторна оболонка, яка вистилає носову порожнину, покрита одношаровим багаторядним миготливим епітелієм, і містить невелику кількість слизових залоз. Війчасті циліндричні клітини є основним структурним елементом миготливого епітелію [106]. Адсорбція вірусу відбувається через локалізацію чутливих до віріону клітин, які на поверхні містять рецептори – глікопротеїни та гліколіпіди. За допомогою ферменту, що знаходяться на поверхні віріону – гемаглютиніну, вірус приєднується до клітин-господаря [14, 80].

Проникнення вірусу в клітину-господаря відбувається за допомогою рецепторного ендоцитозу, який, в свою чергу, відбувається за допомогою гемаглютиніну та нейромінідази, що модифікує рецептори клітин. Вірус, що проникає до клітини, знаходиться спочатку в ендоцитарній вакуолі, потім внаслідок злиття мембрани ендоцитарної вакуолі та суперкапсиду віріону відбувається вихід вірусу в цитоплазму клітини та його депротейнізація.

Закінчення депротейнізації відбувається на поверхні ядра клітини та проникнення вірусної РНК до ядра. Починається транскрипція генів вірусної РНК, а синтез компонентів віріону відбувається в цитоплазмі, далі об'єднуються всі фрагменти в єдиний рибонуклеопротеїдний комплекс. Віріон покидає клітину-господаря та приймає вид зрілого вірусу.

Цикл репродукції вірусу триває 6–8 годин, а інфікована клітина здатна виробляти декілька тисяч віріонів [14, 80].

Поширення вірусу грипу в організмі. Взагалі поширення вірусу відбувається гематогенним шляхом. За допомогою плазми крові вірус здатен проникати до різноманітних елементів крові (еритроцити, тромбоцити, макрофаги) та у клітини різних органів (судин, м'язів, нирок, печінки тощо).

Локалізація вірусу в організмі. Після проникнення в організм і дисемінації з кров'ю або лімфою вірус досягає відповідних тканин, де відбувається його основна репродукція (тропізм).

Імунна відповідь організму. Через розмноження та поширення вірусу в організмі людини порушується функція верхніх дихальних шляхів, що призводить до виникнення перших катаральних симптомів [118, 154]. Починає активуватись клітинний та гуморальний імунітет. Для нейтралізації вірусу в місці його проникнення організм виділяє інгібітори та секреторні антитіла класу IgA (імуноглобулін А). Після подальшого поширення вірусу активізуються імунокомпетентні клітини та виробляється інтерферон. Поступово настає процес реконвалесценції, але після видужання вірус може певний час знаходитися в організмі, що призводить до формування вірусної персистенції.

Після перенесеної вірусної інфекції людина набуває стійкий післяінфекційний імунітет, проте його тривалість залежить від типу вірусу: інфекція, спричинена вірусом грипу типу А, – імунітет зберігається не більше 2 років; типу В – до 3–4 років, типу С – протягом усього життя [14, 59, 80]. Внаслідок постійної антигенної мінливості та одночасної циркуляції декількох типів та підтипів вірусів людина через 2–3 роки повторно інфікується.

Часто відмічається ускладнення після грипу та ГРВІ з підключенням бактеріальної фази – розвивається змішана вірусно-бактеріальна інфекція. До таких ускладнень відносять пневмонію, в основі якої лежить геморагічне запалення з набряком, бронхіт (у дітей на 1–му році життя може розвинутихся бронхіолі), бактеріальний гайморит, фронтит, отит та ін. [113, 153, 163]. Рідше приєднується інфекційно-токсичний міокардит, тромбофлебіт, пієліт, менінгіт [24, 30].

Можливими ускладненнями грипу та ГРВІ залежно від збудника, який викликає розвиток інфекції, є геморагічний токсичний набряк легень, несправжній круп, бронхіальна астма тощо, відображені в табл. 1.3 [30, 84, 117, 146].

Таблиця 1.3

Ускладнення після грипу та інших ГРВІ

Ускладнення	Грип	Парагрип	Аденовірусні захворювання	Риновірусна інфекція
Геморагічний токсичний набряк легень	+	—	—	—
Несправжній круп	+	+	+	—
Бронхіальна астма	+	—	—	+
Бронхоектатична хвороба	—	—	+	—
Гломерулонефрит	+	—	—	—
Менінгоенцефаліт	+	+	—	—
Арахноїдит	+	—	—	—
Поліневрит	+	—	—	—
Синдром Рея	+	—	—	—
Синдром раптової смерті	+	—	—	—
Міокардит	+	+	—	—
Ендокардит	+	—	—	—
Перикардит	—	—	+	—
Гепатит	—	—	+	—
Зневоднення	—	—	—	—
Тромбози	+	—	—	—

Як відомо, для лікування неускладненої респіраторної інфекції рекомендують постільний режим, збалансоване харчування, дезінтоксикаційну

терапію (застосування сорбентів), підтримання водно-сольового балансу, прийом високих доз аскорбінової кислоти [47, 49, 131, 196]. Слід зазначити, що у більшості випадків стандартних принципів лікування недостатньо, особливо, в період епідемії, тому раціонально використовувати етіотропні противірусні ЛЗ [51, 52, 58, 67, 86, 99, 112, 191, 204].

Як свідчать наведені вище дані, вірус грипу представляє постійну загрозу для людства незалежно від вікової категорії та сезонності [53, 73, 105, 174, 199]. Але зараз сучасна фармацевтична промисловість випускає великий асортимент ЛЗ імуностимулюючої та противірусної активності, здатних попередити розвиток епідемії або появу побічних реакцій від інфікування [44, 61, 88, 183, 190].

Основні препарати для лікування ГРВІ, механізми їх дії, форма випуску та спосіб застосування наведені в табл. 1.4 [5, 56, 70, 114, 116, 152, 153, 156, 203].

Таблиця 1.4

**Противірусні препарати, представлені на ринку України
(станом на 01.01.2018 р.)**

Субстанція	Торгова марка, лікарська форма	Механізм дії	Фармакологічна активність	Спосіб застосування (для лікування грипу та ГРВІ у дорослих)
1	2	3	4	5
Римантадин [29, 205]	Римантадин, табл. 50 мг № 10, № 20; Ремавір, табл. 50 мг № 20; капс. 100 мг № 10, № 30; пор. дозований 20 мг/1г № 15	Блокатор іонного каналу білка M2	Вірус грипу А, антитоксична дія при грипі В, арбовіруси	1-й день – 300 мг/добу (в 3 прийоми); 2-й, 3-й – 200 мг; 4-й, 5-й – 100 мг
Рибавірин	Рибавірин, Віроріб, Копегус, Лівел, Максвірін, Ребетол, Рибарин, табл. 200 мг	Інгібує синтез вірусних нуклеїнових кислот	Вірус грипу А, В, ГРВІ, вірус гепатиту А, везикулярного стоматиту	600–800 мг/добу в 3–4 прийому після їжі, 5–7 днів
Оксолін	Оксолін мазь назальна 2,5 мг/г туба 10 г	Вірусоцидна активність, блокує місця	Лікування вірусного риніту	Щоденно 2–3 рази на день наносити на слизову

Продовж. табл. 1.4

1	2	3	4	5
		зв'язування вірусу грипу		оболонку носа продовж 3–4 днів
Оселтамівір [24, 25]	Таміфлю, капсули 75 мг, порошок для приготування суспензії 12 мг/мл	Інгібітор нейроміні- дази	Вірус грипу А, В	По 1 капсулі 2 рази на день, протягом 5 діб
Занамівір [24, 25]	Реленза, дозований порошок для інгаляцій	Інгібітор ней- ромінідази	Вірус грипу А, В	Інгаляції 20 мг/добу
Імідазолілета- намід пентандіонова кислота	Інгавірін, капсули 60, 90 мг № 7	Інгібітор ядерно-цито- плазматично- го транспор- ту білка NP (РНП)	Вірус грипу А, В, ГРВІ	1 капсула 1 раз/добу
Тілорон [30]	Аміксін, Лавомакс, табл. 0,125 мг № 3, № 10; табл. 0,06 мг № 3, № 10	Індуктори інтерферону (α , β , γ)	ГРВІ, гепатит А, В, С, вірус герпесу	Перші 2 доби 125 мг, через 48 годин 125 мг 1 раз/добу
Акридоноцто- ва кислота	Циклоферон табл. № 10, № 50, ампули 2 мл 12,5 % № 5, лінімент 5 %	Індуктори інтерферону	Грип і ГРВІ, ві- русні гепатити А, В, С, D, герпес та цитомегаловірус- на інфекція, гострі кишкові інфекції	1,5–3 г у 1-, 2-, 4-, 6-, 8-й день
Амізон (N-метил-4- бензилкарба- мідопірідинія йодид)	Амізон, табл. 0,125; 0,25 мг № 10, № 20; капс. 0,5 мг № 10	Індуктори інтерферону	Грип і ГРВІ, ін- фекційний моно- нуклеоз, кір, кра- снуха, вітряна віспа	500–1000 мг на добу
Інозин пранобекс	Новірін, Гропринозин, Ізопринозин, табл. 500 мг № 20, № 50	Інгібітор синтезу вірусної РНК	Грип і ГРВІ, кір, інфекційний мо- нонуклеоз, герпес та цитомегалові- русна інфекція, гепатит В	50 мг/кг на добу 3 рази на день після прийому їжі протягом 5 діб
Уміфеновіру гідрохлорид	Арбівір-Здоров'я, Імустат, Арпелфлю	Індуктори інтерферону	Грип А та В, ГРВІ, герпетична інфекція	200 мг на добу
Gentiana D1, Acidum sarco- lacticum D12, Aconitum D6, Bryonia D6,	Афлубін краплі для перорального прийому по 20, 50 мл, табл. № 12, № 48	Стимулює синтез інтерферону	Грип і ГРВІ, зменшує ката- ральні симптому прояву захворювання	1-2-й день захво- рювання по 8-10 кр., 1 таблетка 3–8 р./добу; 3-7-й день – 10

Закінч. табл. 1.4

1	2	3	4	5
Ferrum phosphoricum D12				кр. 3 раз на добу
Екстракт щучки дернистої та трави війника наземного	Протефлазід, краплі для перорального застосування по 30 мл; Імунофлазід, сироп по 30, 50 мл; Флавозид, сироп 60 мл	Інгібування нейрамінідази та синтезу РНК вірусу, індукція синтезу інтерферону	Грип і ГРВІ, вірус герпесу 1-, 2-, 4-, 5-го типів, оперизувальний герпес; гепатит В та С; комплексне лікування ВІЛ-інфекції та СНІД	1-й тиждень – 5 крапель 3 рази на день; 2-й тиждень – 8 крапель 3 рази на день. По 9 мл 2 рази на день протягом 5 діб
Лізати бактерій	ІРС 19, розчин для назального введення в аерозольному балоні; Бронхо-ваксом капс. 3,5; 7 мг № 10 Бронхомунал капс. 3,5; 7 мг № 10, № 30 Рибомуніл табл. № 12; Імудон табл. для розсмоктування № 24, № 40	Імуностимулятор підвищує специфічний та неспецифічний імунітет внаслідок збільшення кількості локальних антитіл, особливо імуноглобуліну А, підвищення фагоцитарної активності	Гострі, хронічні інфекційні захворювання ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів, ускладнення грипу і ГРВІ, перед- і післяопераційний період для профілактики інфекційних ускладнень після хірургічних втручань на ЛОР-органах	По 1-му вприскуванню в кожну ніздрю 2–5 разів на день до зникнення симптомів захворювання; 1 капсула на добу, курс лікування 10 днів. 3 6-ти років 3 табл. 1 раз/доб, застосовувати за схемою: по 8 табл./добу протягом 10 днів
Інтерферон альфа	Інтерферон, очні, назальні краплі, ліофілізат для приготування розчину, супозиторії ректальні	Імуномодулятор, інгібітор реплікації вірусу	Грип і ГРВІ, вірусне ураження очей, кір, герпес та цитомегаловірусна інфекція, гепатит В, С	Інгаляції або закапування приготовленого розчину (по 5 крапель) в кожний носовий прохід через кожні 1–2 години або супозиторії по 500 000 МО 2 рази на добу

Підводячи підсумки, можна зробити висновки, що сьогодні фармацевтичний ринок України представлений великою кількістю препаратів для профілактики та лікування грипу та ГРВІ як у дорослих, так і дітей. Кожен з наведених препаратів проявляє високий спектр біологічної активності. До складу більшості з них входять субстанції синтетичного

походження, які представлені в основному в твердій лікарській формі. При цьому розчини для назального застосування (інтерферони) потребують певних умов зберігання, а саме від 2 °С до 8 °С у захищеному від світла місці й термін придатності після розкриття флакона 10 діб.

1.2 Маркетинговий аналіз цінової і товарної політики назальних препаратів для лікування гострого риносинуситу, представлених на фармацевтичному ринку України

Проведення маркетингових досліджень у фармації є обов'язковою частиною ефективної роботи та підтримання конкурентоспроможної позиції лікарського препарату. При цьому необхідно докласти велику кількість зусиль для виявлення привабливих можливостей або подолання труднощів, оцінки ринків збуту ЛЗ і ризиків, які можуть виникнути при впровадженні нового продукту у виробництво та виведення його на ринок.

З урахуванням постійного погіршення екологічної ситуації та клімату (від різкого похолодання до аномальної спеки) захворювання верхніх дихальних шляхів займає друге місце серед поширеності захворювань за групами серед населення України за 2018 р., про що свідчить щорічна доповідь про стан здоров'я населення країни МОЗ України. Детальна структура поширеності хвороб серед населення України зображена на рис. 1.3 [31].

Як видно, в структурі поширеності захворювань за класами хвороб серед населення України в 2017 р. перше місце займають хвороби органів дихання (57,13%), друге місце – хвороби системи кровообігу (8,45 %), третє місце – хвороби сечостатевої системи (8,18 %).

Серед хвороб органів дихання приблизно 97 % припадає на грип та ГРВІ, що зображено на рис. 1.4 [31].

Починаючи з 2010 р., кількість реєстрування захворювань на грип та ГРВІ зменшується. Так, у 2015 р. вона дорівнювала 16000 випадків захворюваності на грип та ГРВІ, а у 2017 р. – 15404,6 [31].

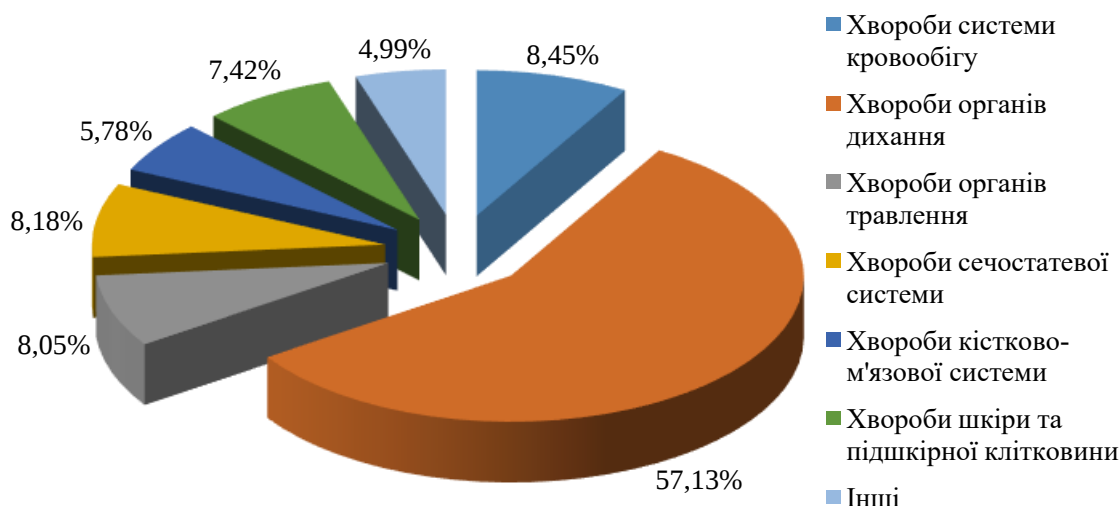


Рис. 1.3 Структура захворюваності населення України за класами хвороб (станом на 01.01.2018 р.)

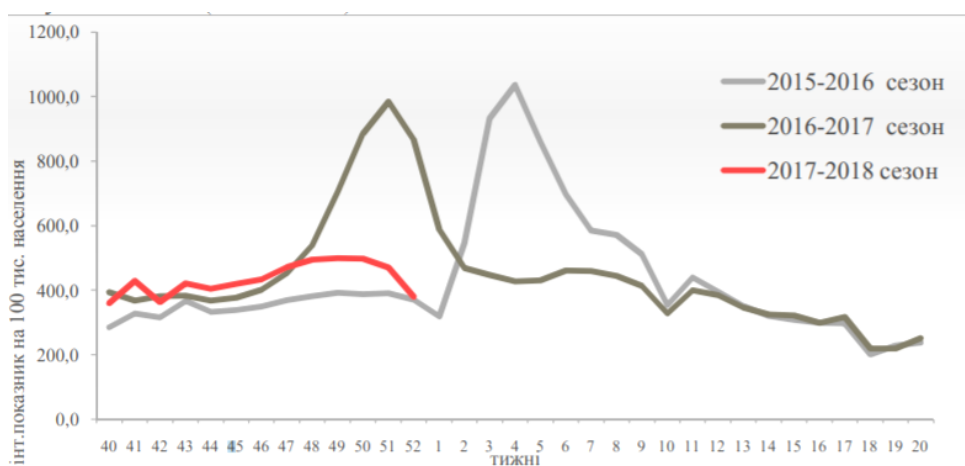


Рис. 1.4 Динаміка захворюваності на грип та ГРВІ на території України щотижнево за 2015-2018 рр. (на 100 тис. населення)

Відповідно до статистичних даних, інфекційні захворювання органів дихання є найбільш поширеними, тому для фармацевтичних виробників актуальним є виробництво та збут препаратів для лікування й профілактики інфекційних захворювань органів дихання.

Маркетинговий аналіз асортименту препаратів для лікування та профілактики респіраторних інфекційних захворювань на фармацевтичному ринку України було проведено за допомогою АТС-класифікації (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

АТС-класифікація протівірусних та імуностимулюючих препаратів для лікування й профілактики грипу та ГРВІ

Група за АТС-класифікацією	Підгрупа		Назва субстанції
J05 «Протівірусні засоби для системного застосування»	J05A Н – Інгібітори нейромінідази	J05A Н02	Осельтамівір
	J05A Х – Інші протівірусні засоби	J05A Х05	Інозин пранобекс
		J05A Х13	Уміфеновір
		J05A Х20	Інші
J07 «Вакцини»	J07В – Протівірусні вакцини	J07В В01	Інактивована вакцина вірусу грипу
		J07В В02	Очищений антиген вірусу грипу
L03 «Імуностимулятори»	L03А В – Інтерферони	L03А В01	Природний інтерферон альфа
		L03А В05	Інтерферон альфа 2b
		L03А Х21	Інші препарати
		L03А Х22	Ехінацея
S01 «Засоби, які застосовуються в офтальмології»	S01А D – Протівірусні засоби	S01А D10	Інші (Оксолін)
B02 «Антигеморагічні засоби»	B02А – Інгібітори фібринолізу	B02А А01	Кислота амінокапронова

Для дослідження імуностимулюючих й протівірусних препаратів місцевої та системної дії, виявлення основних країн виробників та аналізу лікарських форм цих препаратів застосовано контент-аналіз [89].

Дані, наведені в таблиці 1.5, свідчать, що загальний асортимент групи «Протівірусні засоби для системного застосування» та підгрупи «Інгібітори нейромінідази» представлено 1 міжнародною непатентованою назвою (МНН) та 1 торгівельною назвою (ТН), а саме: Таміфлю (Roche); підгрупи «Інші протівірусні засоби» – 9 МНН та 20 ТН; підгрупи «Вірусні вакцини» – 2 МНН та 4 ТН; підгрупи «Інтерферони» – 22 МНН та 54 ТН; підгрупи «Протівірусні засоби» – 1 МНН та 5 ТН; підгрупи «Інгібітори фібринолізу» – 1 МНН та 4 ТН [65, 170].

Таким чином, на фармацевтичному ринку України представлено 36 МНН та 88 ТН препаратів для лікування й профілактики грипу та ГРВІ різноманітних лікарських форм і країн виробників. Частка препаратів вітчизняних виробників становить 52,17 % (рис. 1.5).

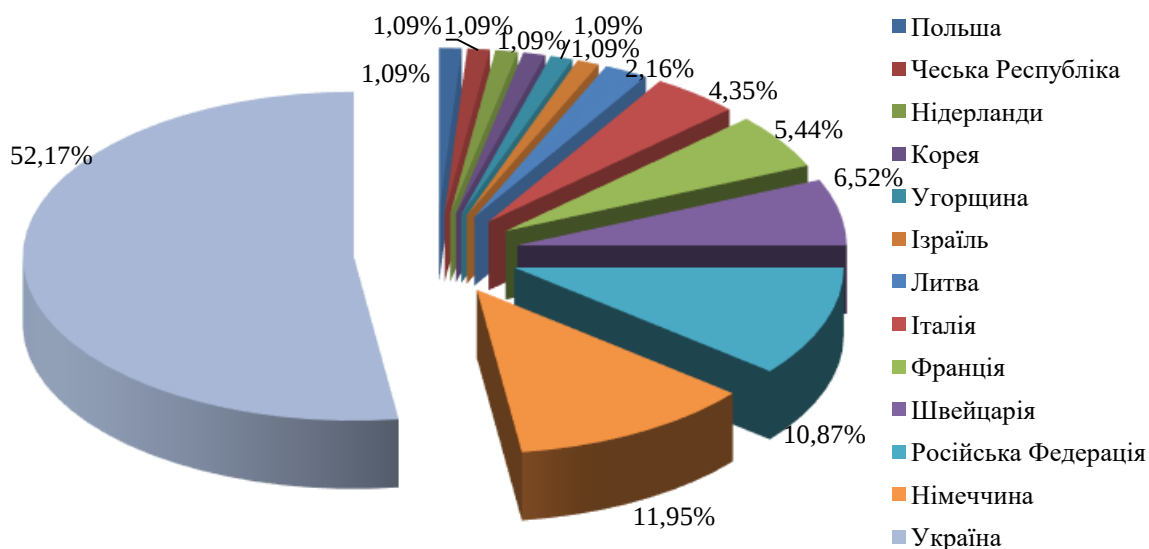


Рис. 1.5 Розподіл протівірусних препаратів вітчизняного та імпорного виробництва на фармацевтичному ринку України (станом на 01.01.2018 р.)

Основними виробниками імпортих ЛЗ є Німеччина (11,95 %), Російська Федерація (10,87 %), Швейцарія (6,52 %) та Франція (5,44 %).

Досліджуючи асортимент лікарських форм протівірусних та імуностимулюючих препаратів, було виявлено, що переважають тверді лікарські форми (таблетки – 19,55 %, капсули – 10,53 %, сублінгвальні таблетки, настоянки та сиропи оральні – по 8,27 %). Усі лікарські форми протівірусних препаратів, представлені на території України, зображено на рис. 1.6.

Проведені дослідження дозволили зробити висновки, що 76,71 % ЛЗ для лікування та профілактики ГРВІ належать до препаратів системного застосування, що, в свою чергу, призводить не тільки до необхідного терапевтичного ефекту, але й до виникнення небажаних побічних реакцій. У зв'язку з тим, що більшість препаратів з протівірусною активністю належать до синтетичних речовин, ризик появи цих ефектів збільшується [9].

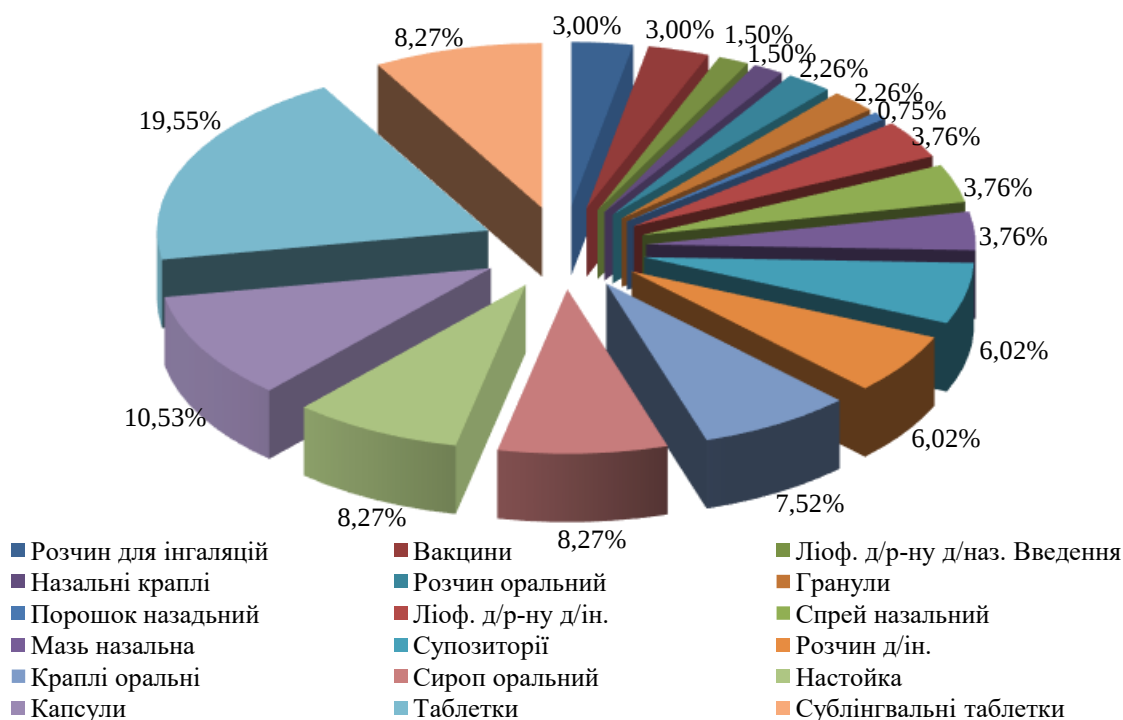


Рис. 1.6 Лікарські форми протівірусних та імуностимулюючих препаратів (станом на 01.01.2018 р.)

Слід зазначити, що частка лікарських препаратів місцевої дії з протівірусним ефектом дуже мала – 11,27 %.

Асортимент назальних препаратів для лікування й профілактики ГРВІ, зареєстрованих на території України, наведено в табл. 1.6 [37, 92].

Таблиця 1.6

Назальні препарати для лікування й профілактики ГРВІ, зареєстровані на території України (станом на 01.01.2018 р.)

МНН	Лікарський препарат	Виробник	Ціна, грн/уп.
1	2	3	4
Природний інтерферон альфа	Інтерферон людський лейкоцитарний	ТОВ «Берег-сервіс», Україна	73,50
	Інтерферон-Біолек	ПАТ «Фармстандарт-Біолек», Україна	73,50

Продовж. табл. 1.6

1	2	3	4
	Альфарекін, ліофілізат 1 млн, 3 млн МО № 10, № 5, № 1; р/н д/ін. №10; суп. рект. 1 млн МО	ТОВ «Валартін Фарма», Україна ТОВ НВК «Інтерфармбіотек», Україна	2340,00 1098,00- 2340,00 293,6- 482,80
Інтерферон альфа-2b	Інтробіон, ліофілізат 100 тис., 1 млн, 3 млн МО № 10	ПАТ «Фармстандарт-Біолік», Україна	896,22
	Лаферобіон, ліофілізат 100 тис., № 10, краплі, спрей 100 тис. МО по 5 мл, суп. 150 тис., 500 тис. МО № 10	ТОВ ФЗ «Біофарма», Україна	76,00- 915,00
	Лаферон, ліофілізат 1 млн МО № 1, р/н д/ін. 3 млн МО фл. № 10, суп. рект. 250 тис., 500 тис. МО № 10, порошок 1 млн, 3 млн МО № 10	ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна	76,19 584,00 114,30- 169,80 290,00- 588,80
	Назоферон, краплі, спрей 100 тис. МО/мл фл. 5 мл № 1	ПАТ «Фармак», Україна	88,40- 125,00
	Альфарона, ліоф.д/ін. фл. 3 млн МО № 5	ЗАТ «Біокад», Російська Федерація	630,00
	Альтевир, р/н д/ін. амп. 3 млн, 5 млн МО № 5	ТОВ «Фармапарк», Російська Федерація ВАТ «Фармстандарт», Російська Федерація	877,5- 1475,55 1450,00
	Віферон, суп. 150 тис., 1 млн МО конт. яч. уп. № 10; гель 360 тис. МО/мл 10 г № 10; мазь 40 тис. МО 12 г туба № 1	ТОВ «Ферон», Російська Федерація	561,96- 1475,00
	Кіпферон, суп. вагін/рект. 200мг/500 тис. МО № 10	ТОВ «Алфарм», Російська Федерація	700,00
	Інtron-A, 18 млн, 36 млн МО м/доз № 6, № 7	Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ, Швейцарія	3750,00- 5530,00
Амінокапронова кислота	АКК, р/н 50 мг/мл конт. 2 мл № 10	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	102,10- 214,10
Оксолін	Оксолін, мазь 2,5 мг/г 10 г	ПрАТ ФФ «Дарниця», Україна	23,20- 32,00
	Оксолін, мазь 2,5 мг/г 15 г	ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна	22,50- 24,50
	Оксолін, мазь 0,25% 10 г	ВАТ «Нижфарм», Російська Федерація	28,10- 35,00
	Оксолін, мазь 0,0025 г/г 10 г	ТОВ «Тернофарм», Україна	23,80- 30,40
	Оксолін, мазь 0,25% 10 г	ТОВ ДКП «Житомирська фармацевтична фабрика», Україна	12,50- 15,00

Таким чином, для лікування й профілактики ГРВІ на території України пропонується невелика кількість назальних препаратів при дуже високій ціні. Також до недоліків деяких назальних препаратів, з точки зору користувачів, слід віднести незручну лікарську форму, наприклад, ліофілізат для приготування розчину, що потребує наявності розчинника та зручного дозуючого пристрою, або назальна мазь, що викликає певний дискомфорт при нанесенні. Саме тому актуальним є створення назального лікарського препарату, який би проявляв протівірусну та імуностимулюючу дії, був зручним та економічним у застосуванні.

У зв'язку з тим, що будь-яка респіраторна інфекція верхніх дихальних шляхів супроводжується ринітом [48, 160], необхідним є застосування симпатоміметиків – препаратів для усунення цих явищ. Перелік назальних деконгестантів, зареєстрованих на території України, наведено в табл. 1.7 [36].

Таблиця 1.7

**Назальні препарати для зняття катаральних симптомів
(станом на 01.01.2018 р.)**

МНН	Лікарський препарат	Виробник	Ціна, грн/уп.
1	2	3	4
Нафазолін	Нафтизин	ПАТ«Фармак», Україна	13,80
	0,05% 10 мл		14,80
	0,1% 10 мл	Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	57,20
	Санорин		75,90
Ксилометазолін	0,5 мг/мл 10 мл краплі	Merpha, Швейцарія Merckle, Німеччина Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль ПрАТ ФФ «Дарниця», Україна Pharma Wernigerode, Німеччина	23,50
	1,0 мг/мл 10 мл спреї		39,70
	Ксило-Мефа, спреї назал.		108,00
	0,1% 10 мл №1		59,66
	Ріназал 0,1% 10 мл краплі		67,30
	Евкабал 1 мг/мл 10 мл краплі		23,50
	0,1% 10 мл спреї	Варшавський фармацевтичний завод Польфа АТ, Польща	65,90
	Галазолін 0,1% 10 мл фл., краплі		65,90

Продовж. табл. 1.7

1	2	3	4
	Гриппостад Ріно 0,1% фл. 10 мл краплі 10 мл спреї Длянос 0,1% 10 мл краплі спрей Мераліс 0,1% фл. 10 мл спрей Отривін 0,1% фл. 10 мл краплі спрей Отривін з ментолом та евкаліптом, 0,1% фл. 10 мл спреї Спреї назальний Др. Тайсс Фармазолін 0,1% 10 мл краплі спрей Фармазолін з м'ятою та евкаліптом 0,1% 10 мл спреї Евказолін Аква 1 мг/мл фл. 10 мл	Стада Арцнаймиттель АГ, Німеччина Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія Ядран-Галенський Лабораторій д.д., Хорватія Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина ПАТ «Фармак», Україна ПАТ «Фармак», Україна ПАТ «Фармак», Україна	50,10 53,80 88,30 86,90 47,01 105,90 58,50 94,50 99,60 106,50 33,80 48,90 52,40 63,60
+ Декспантенол	Назік 10 мл спреї Септаназал 1 мг/50 мг/мл 10 мл спреї Ксимелін Екстра 10 мл № 1 спрей	Клостерфрау Берлін ГмбХ, Німеччина КРКА, д.д., Ново место, Словенія Такеда ГмбХ, Німеччина	100,90 85,00 310,00
+ Іпратропія бромід	Отривін Екстра 10 мл спреї	Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія	99,30
Оксиметазолін	Вікс актив синекс 0,05% фл. 15 мл спреї Назол 0,125% фл. 10 мл спреї Назол аванс 0,05% фл. 10 мл спрей Нокспрей 0,05% 10 мл спрей Нокспрей Актив 0,05% 10 мл спрей Нокспрей бебі Нокспрей дитячий 0,025% 15 мл спреї Назалонг 0,05% фл. 10 г спреї Називін, 0,01% фл. 5 мл краплі Називін сенситів 0,025% фл. 10 мл спреї	Проктер енд Гембл Мануфе- кчуриг Гмбх, Німеччина Істітуто де Анжелі С.р.л., Італія Істітуто де Анжелі С.р.л., Італія Спільне українсько-іспансь- ке підприємство «Сперко Ук- раїна», Україна Спільне українсько-іспансь- ке підприємство «Сперко Україна», Україна Спільне українсько-іспансь- ке підприємство «Сперко Ук- раїна», Україна Спільне українсько-іспансь- ке підприємство «Сперко Ук- раїна», Україна ТОВ «Мікрофарм», Україна Мерк КГаА, Німеччина Мерк КГаА, Німеччина	114,30 69,59 82,00 56,20 74,00 50,60 50,30 59,50 66,50 83,30

Продовж. табл. 1.7

1	2	3	4
	Називін, 0,025% фл. 10 мл краплі	NYCOMED, Швейцарія	62,84
	Називін сенситів 0,025% фл. 10 мл спрей	NYCOMED, Швейцарія	81,42
	Назо-спрей 0,5 мг/мл 15 мл	ГНЦІС ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	42,20
	Назо-спрей бебі 0,25 мг/мл фл. 15 мл	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	40,70
	Назо-спрей з екстрактом алое 0,5 мг/мл 15 мл	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	49,80
	Аллертек Назо спрей назал. доз. сусп. 50 мкг/доза фл. 60 доз	ФАРМЕА, Франція	204,10
	Ноксивін 0,5 мг/мл, по 10 мл спрей наз.	ТОВ «Фармтехнология», Республіка Білорусь	
	Риназолін 0,1% 10 мл краплі	ПАТ «Фармак», Україна	51,90
	Риназолін 0,5 мг/мл 15 мл спрей	ПАТ «Фармак», Україна	59,40
	Риноксил-Н 0,25 мг/мл 10 мл краплі	ТОВ «НІКО», Україна	
	Ринт зволожуючий 0,5 мг/г 10 г спрей	ПАТ «Фармак», Україна	73,90
	Ринт з ментолом 0,5 мг/г 10 г спрей	ПАТ «Фармак», Україна	73,00
	Носолін Плюс спрей 30 г	АТ «Стома», Україна	54,00
	Фенілефрин		
	Назол бебі 0,125% фл. 10 мл краплі	Істітуто Де Анжелі С.р.л., Італія	58,60
	Назол кідс 0,25% 10 мл спрей	Істітуто Де Анжелі С.р.л., Італія	83,00
+ Диметинден	Алергомакс 15 мл спрей назал.	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	80,00
	Віброцил 15 мл краплі назал.	Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія	88,20
	Грипоцитрон Риніс 15 мл спрей наз.	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	63,26
	Мілт 10 мл краплі наз.	ПАТ «Фармак», Україна	61,40
	Едем Ріно 10 мл спрей наз.	ПАТ «Фармак», Україна	104,20
Трамазолін	Лазорин 1,18 мг/мл 10 мл спрей наз.	Істітуто Де Анжелі С.р.л., Італія	119,00

Проведений аналіз свідчить, що до основних груп симпатоміметиків відносяться препарати з окси- і ксилометазоліном. Питому вагу всіх деконгенсантів та їх комбінації (протиалергійні, зволожуючі та антибактеріальні препарати) відносно противірусних назальних засобів представлено на рис. 1.7 [54, 95].

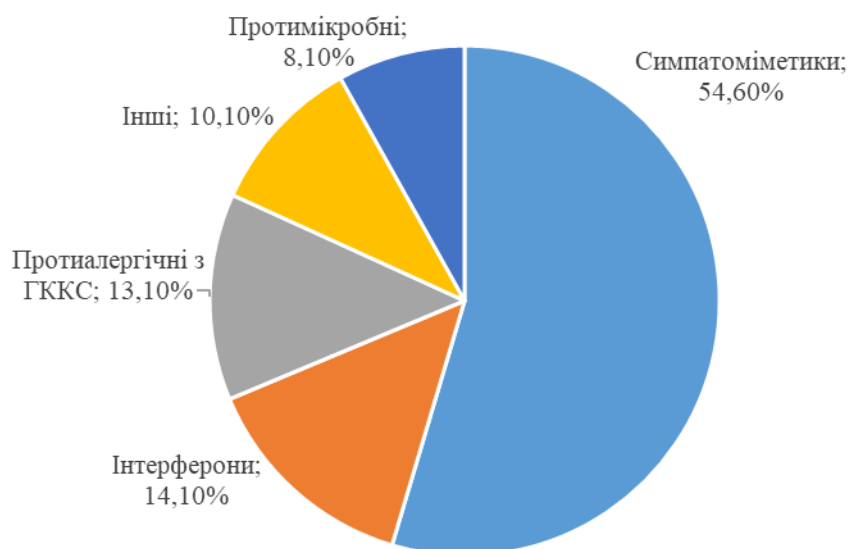


Рис. 1.7 Співвідношення деконгестантів, імуностимуляторів та їх комбінації

Як видно з даних, наведених вище, до назальних засобів відносяться симпатоміметики, які застосовуються лише для полегшення симптомів захворювання і не впливають на патогенез розвитку грипу чи ГРВІ.

Отже, достатньо перспективним є створення препарату місцевої дії, який буде впливати на патогенез вірусного захворювання й зменшувати прояви катаральних симптомів.

1.3 Теоретичне обґрунтування вибору лікарської форми

У сучасній медичній практиці серед різноманітних лікарських форм для місцевого лікування інфекційних захворювань носу найбільш розповсюджені назальні спреї, про це свідчать опрацьовані статистичні дані з Державного реєстру лікарських засобів України (рис. 1.8) [36].

Назальні краплі традиційно вважаються найбільш поширеною та економічною лікарською формою. З метою запобігання виникненню бронхоспазму раціональним є застосування крапель для немовлят (до 2 років), але використання більш дорослим населенням супроводжується певними недоліками, а саме: неможливістю точного дозування, складність

підбору індивідуальної дози, можливість потрапляння назального розчину в носоглотку, що може викликати подразнення й кашель. Також при сильному запаленні слизової оболонки носа, внаслідок якого виникає рясне слизове виділення, застосування крапель обмежене [11].

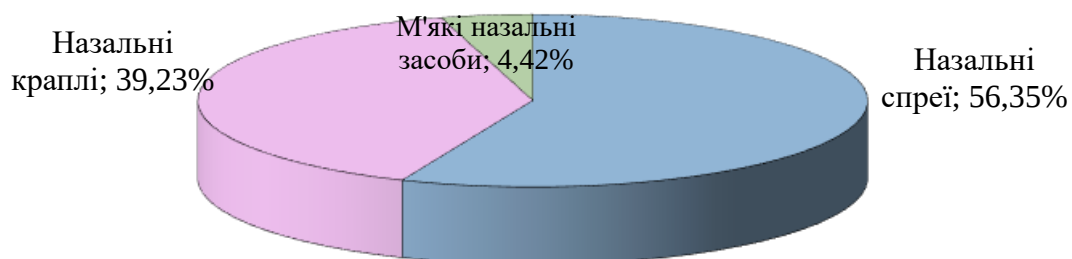


Рис. 1.8 Назальні лікарські форми, зареєстровані на території України

Назальні лікарські форми у вигляді спрею позбавлені цих недоліків. Крім того, вони портативні, зручні в застосуванні та мають певні переваги серед крапель і м'яких лікарських форм (мазі, гелі, бальзами для інгаляцій), а саме [26, 27, 85, 132]:

- зручність у застосуванні, естетичність, гігієнічність, швидкість лікування;
- висока ефективність дії при порівняно малих витратах лікарських речовин;
- при використанні клапано-дозувальних систем забезпечується точність дозування АФІ;
- невеликий розмір часток зумовлює високий ступінь їх проникнення в слизові оболонки та, при необхідності, в верхні дихальні шляхи;
- контейнери, що застосовуються для пакування назального спрею, герметично закриті та виключають забруднення лікарського препарату ззовні, а також захищають препарат від висихання, дії світла і вологи.

Серед переваг застосування м'яких назальних лікарських форм є пролонгованість дії активних речовин і позбавлення пересушування слизової оболонки носа. Але назальним бальзамам, гелям і мазям притаманні певні

недоліки, такі як: нестабільність лікарської форми, при зберіганні відбувається розшарування на високомолекулярні сполуки і водну фазу, дифузія діючої речовини в тканини з м'якої лікарської форми проходить повільніше, ніж з розчину, і обмежене застосування при рясній кількості слизового відокремлюваного.

Звернувши увагу на всі недоліки та переваги існуючих лікарських форм, застосовуваних у ринології, лікарською формою комбінованого назального засобу було обрано спрей.

У визначенні ДФУ першого видання назальні спреї являють собою розчини, емульсії чи суспензії, призначені для упорскування в носові порожнини з метою одержання певного фармакологічного ефекту [33].

Отже, теоретично обґрунтовано вибір лікарської форми для лікування та профілактики грипу й ГРВІ, як основних патогенів, які викликають ускладнення зі сторони носу та верхніх дихальних шляхів.

1.4 Перспективи створення лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу

Для лікування інфекційних захворювань слизової оболонки носа існує невелика кількість препаратів, представлених монокомпонентним складом, а саме: похідні інтерферону, які впливають на причину захворювання; деякі місцеві антисептики, необхідні переважно на початку змішаної інфекції або в гострій фазі захворювання: препарати мірамістину «Окомістин», препарати з антибактеріальною активністю «Ізофра», «Полідекса з фенілефрином», «Бактробан» і «Ринофлуїмуцил». Але застосування антибіотиковмісних назальних засобів потребує консультації лікаря та раціональні тільки для лікування гострих та хронічних гайморитів, синуситів й аденоїдів.

Дослідження літературних джерел та Internet-ресурсів виявили, що на території України не існує комбінованого назального препарату з противірусною, антисептичною та симпатомітичною дією [15, 16, 36, 65].

На підставі аналізу визначено, що асортимент назальних засобів для лікування гострих риносинуситів необхідно розширювати, адже для запобігання запалення недостатнє введення лише одного компонента, який має вузький спектр фармакологічної активності. Тому досить перспективним є створення нового ЛЗ для етіотропного лікування гострих риносинуситів [91, 109, 122, 139].

При виборі субстанцій з противірусною активністю було відмічено, що інтерферон лейкоцитарний потребує складної та вартісної технології виробництва, а також певних вимог зберігання (в захищеному від світла місці при температурі від 2 °С до 8 °С), тому раціональним є проведення досліджень серед інших, більш стійких і дешевих субстанцій [50, 72, 137].

Однією з таких субстанцій є пара-амінобензойна кислота (ПАБК), яка відноситься до природних речовин і синтезується мікрофлорою тонкого кишківника. Для більшості мікроорганізмів ПАБК є фактором росту і входить до структурного фрагменту в молекулу фолієвої кислоти – вітаміну групи В (В₉) [45]. Саме тому ПАБК відносять до вітаміноподібних речовин. Фрагмент молекули пара-амінобензойної кислоти зображено на рис. 1.9 [140].

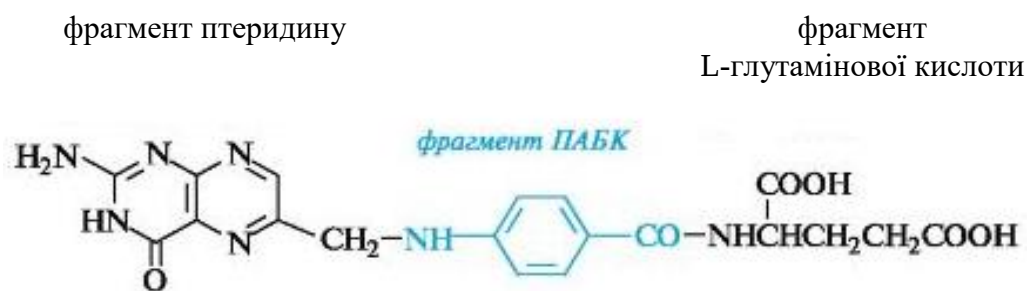


Рис. 1.9 Фрагмент пара-амінобензойної кислоти

На підставі проведених літературних досліджень було виявлено, що ПАБК є індуктором інтерферону раннього типу [150] і проявляє противірусну активність у дослідах *in vitro* та *in vivo* на вірус простого герпесу та аденовірусну інфекцію [45, 124]. До того ж, ця речовина має низку

додаткових позитивних фармакологічних ефектів (регенеративний, цитопротекторний тощо) [2, 3, 9, 46, 120].

Саме тому її введення до комбінованого назального препарату є перспективним за умови виявлення й наукового доказу протівірусної активності по відношенню до вірусу грипу.

Іншою перспективною субстанцією з доказаною протівірусною активністю є ϵ -амінокапронова кислота (АКК), структура якої наведена на рис. 1.10 [6, 107, 128].

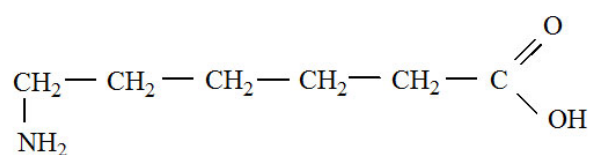


Рис. 1.10 Структурна формула ϵ -амінокапронової кислоти

До недавнього часу було відомо лише, що АКК відноситься до інгібіторів протеолізу, тобто впливає на процеси гемостазу – інгібує перетворення профібринолізину в фібринолізин [126, 194]. На підставі проведених досліджень [77, 127, 175] було виявлено гальмування репродукції вірусу грипу типів А, В, парагрипу, аденовірусів, що привертає увагу на АКК як протівірусного засобу. Також АКК притаманна протиалергічна та детоксуюча дія, що позитивно впливає на зниження симптомів запалення слизової оболонки носа [179].

Для запобігання розвитку змішаної інфекції після проникнення вірусу в верхні дихальні шляхи необхідне застосування антимікробних речовин широкого спектру дії [55, 78, 121, 148]. Так як більшості умовно-патогенних мікроорганізмів притаманна антибіотикорезистентність, то включення антибактеріального препарату до місцевої терапії інфекційних захворювань слизової носа є нераціональним.

При проведенні фармакоекономічної оцінки було виявлено, що субстанція декаметоксину дихлориду має задовільну ціну [13, 23], тому

антисептичною речовиною в складі назального препарату було обрано декаметоксин, структурну формулу якого зображено на рис. 1.11.

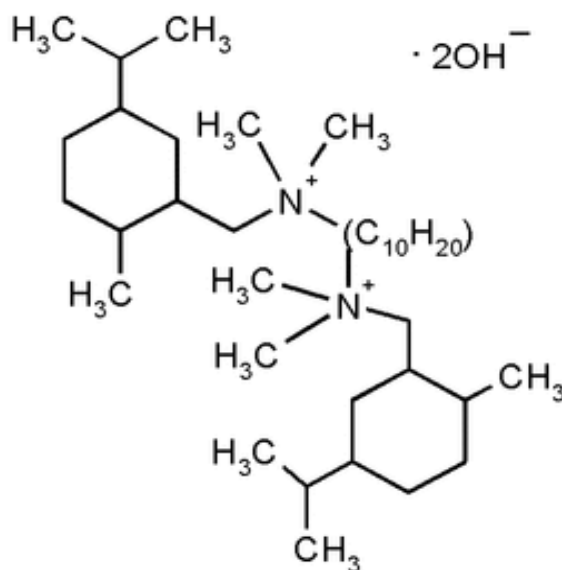


Рис. 1.11 Структурна формула декаметоксину

З метою досягнення комбінованого фармакологічного ефекту для місцевого лікування вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів необхідне застосування компонентів, яким притаманна судинозвужувальна активність, тобто для зменшення ринореї при інтоксикації організму.

Для зняття катаральних симптомів запалення слизової оболонки носа необхідно обрати деконгестант з оптимальними фармакологічними та фармакоекономічними показниками.

Дані таблиці 1.7 свідчать, що судинозвужувальним компонентом необхідно обрати субстанцію з середнім або тривалим терапевтичним ефектом, що забезпечить зменшення кратності застосування препарату та відповідно меншої витрати діючої речовини.

Субстанція оксиметазоліну гідрохлориду є більш дешевою і доступною.

Для підвищення фармакологічних ефектів назальної композиції – забезпечення стійкої противірусної та антибактеріальної активності, а також

судинозвужувальної дії необхідне застосування прологуючих речовин [195, 201]. З найбільш доступних та перспективних субстанцій було проведено дослідження серед похідних целюлози [41, 42], а саме: карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ). Було виявлено, що ГПМЦ має здатність загущувати водні розчини у дуже малих кількостях, не викликає подразнення слизової оболонки носа та не є алергеном [69]. Саме тому як загущувач і пролонгатор необхідно використовувати ГПМЦ.

Отже, комбінація пара-амінобензойної кислоти з ϵ -амінокапроною кислотою і додаванням антисептичного компонента (декаметоксину дихлориду) та судинозвужувальної субстанції (оксиметазоліну гідрохлориду) є перспективним рішенням у створенні нового назального препарату для лікування та профілактики інфекційних захворювань носу та їх ускладнень [94, 96].

Висновки до розділу 1

1. Сьогодні захворювання вірусної етіології верхніх дихальних шляхів займають друге місце серед інших хвороб населення всіх вікових категорій, а кількість інфікування з кожним роком зростає.

2. Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів з противірусною та імуностимулюючою дією встановив, що асортимент зазначеної групи представлений переважно лікарськими препаратами системної дії (89,49 %), а частка назальних лікарських засобів представлена простим, монокомпонентним складом діючих речовин, що суттєво зменшує фармакологічний спектр їх застосування.

3. На підставі проведеного маркетингового дослідження обґрунтовано вибір лікарської форми для застосування в ринології, а також основних компонентів у складі комбінованого назального засобу з противірусною активністю у вигляді назального спрею.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56. (Особистий внесок – брала участь в обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
2. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова, м. Харків, 14–15 трав. 2015 р. Харків : ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.
3. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Анализ рынка назальных препаратов применяемых для лечения ОРВИ в Украине. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 440–441.
4. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. уч. Харків, 2018. С. 266–268.
5. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів протівірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармацевції* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень

Як вже було зазначено раніше, метою дисертаційного дослідження є розробка й обґрунтування складу та технології виробництва комбінованого назального спрею для лікування гострих риносинуситів. У зв'язку з чим наукові дослідження доцільно поділити на три взаємопов'язані напрямки:

- розробка складу ЛЗ;
- розробка технології виробництва;
- розробка методів аналізу готового ЛЗ.

Під час розробки складу ЛЗ нами використовувався системний аналіз наукової літератури для вибору активних і допоміжних речовин. Після теоретичного пошуку й вибору активних речовин, які б забезпечували необхідний вид фармакологічної активності, потрібно за допомогою певних методів експериментально встановити оптимальну концентрацію відібраних речовин у ЛЗ. При цьому ми, в основному, спиралися на біологічні методи аналізу, які дозволяють об'єктивно обґрунтувати оптимальну концентрацію обраних речовин. Для виявлення противірусної активності проводилися вірусологічні дослідження з використанням чутливих до вірусу клітинних культур. Для дослідження протимікробної активності використовували мікробіологічний *in vitro* метод дифузії в агар у варіанті «колодязів».

При розробці технології виробництва необхідно звернути увагу на фізико-хімічні властивості основних і допоміжних речовин ЛЗ. Кожну технологічну стадію процесу виготовлення ЛЗ важливо забезпечити приладами для контролю якості критичних параметрів.

Також необхідно врахувати вимоги до технологічного процесу в цілому, а саме: відтворюваність технології виробництва; виключення

факторів, які негативно впливають на процес; відповідність класу чистоти приміщення ЛЗ, який виробляється; відповідність МКЯ.

Під час розробки методів аналізу готового ЛЗ ми спиралися на вимоги ДФУ видання 1.2, розділ «Назальні лікарські засоби», стор. 315, а саме:

- однорідність дозованих одиниць – ДФУ 1.2, методика 2.9.40, стор. 181 [35];
- однорідність маси – ДФУ 1.2, стор. 317 [35].

Так як назальний препарат являє собою водний розчин, за ДФУ його необхідно контролювати за такими показниками якості:

- опис – прозорість, кольоровість – ДФУ 1.4, методика 2.2.1, стор. 37 [32];
- ідентифікація – ДФУ 1.0, методика 2.3.1, стор. 68 [33];
- визначення рН – потенціометрично за ДФУ 1.2, методика 2.2.3, стор. 46 [35];
- в'язкість – ДФУ 1.0, методика 2.2.10, стор. 24 [33];
- об'єм вмісту контейнера – ДФУ 1.1, методика 2.9.28, стор. 86 [34];
- мікробіологічна чистота – ДФУ 1.4, методика 2.6.13, стор. 84 [32];
- кількісне визначення – метод рідинної хроматографії ДФУ 1.2, методика 2.2.29, стор. 60 [35].

Контейнери мають відповідати вимогам статей «Матеріали, що використовуються для виробництва контейнерів» та «Контейнери» [35].

Отже, для створення нової назальної композиції комплексної дії необхідно обґрунтувати оптимальний склад препарату, підібрати безпечні концентрації активних компонентів, експериментально обґрунтувати вибір допоміжних речовин та розробити відповідну технологію виробництва з відображенням критичних точок, які необхідно контролювати.

Блок-схему методології проведення дослідження наведено на рис. 2.1.

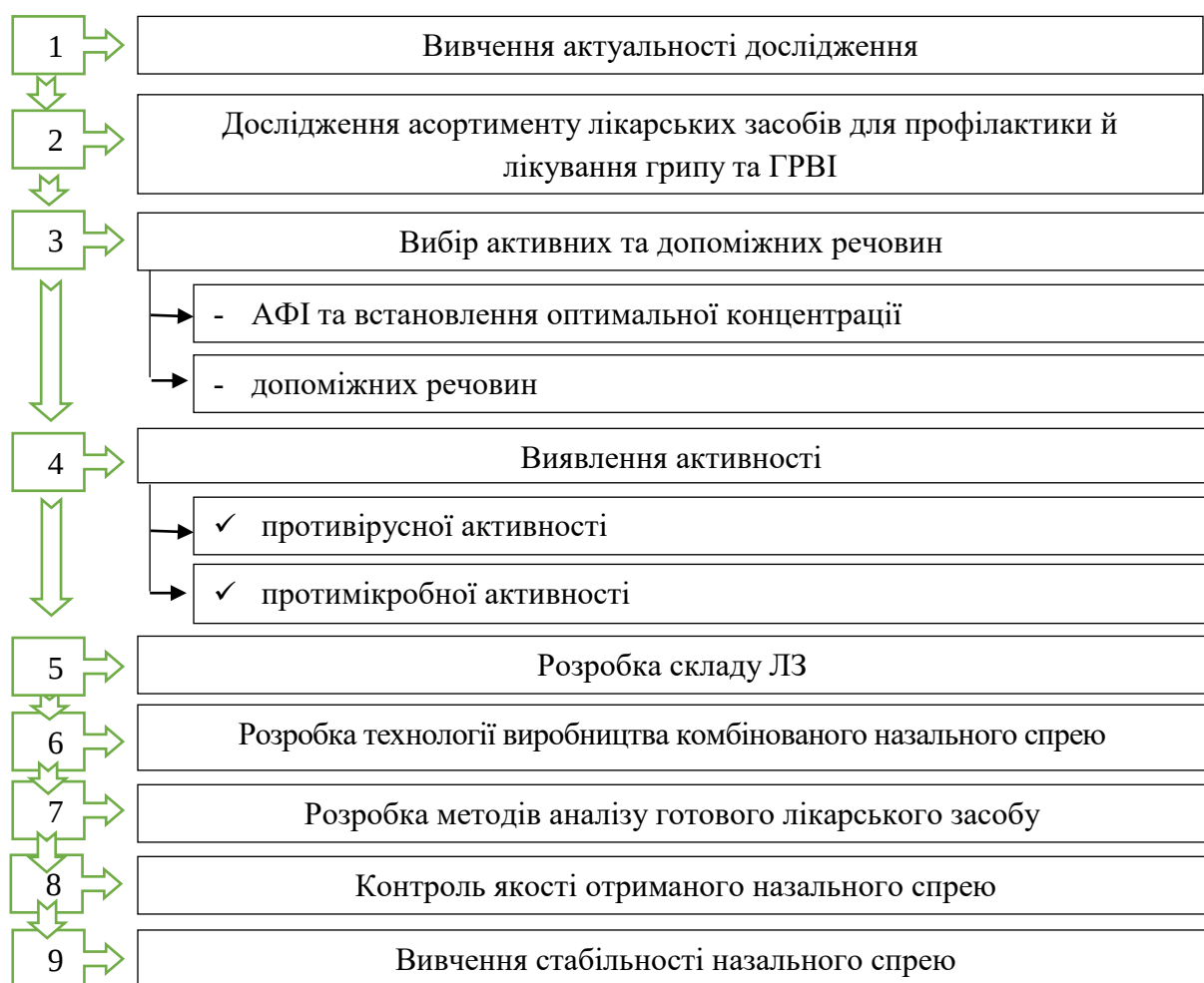


Рис. 2.1 Методологія дослідження

2.2 Характеристика активних та допоміжних речовин як об'єктів досліджень

Об'єктами досліджень виступали активні та допоміжні речовини, а також технологія назального спрею. Всі використані в дисертаційному дослідженні допоміжні речовини відповідають Наказам МОЗ України № 8 від 15.01.2003 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні», № 314 від 21.06.2004 «Про внесення змін і доповнення до наказу МОЗ України № 8 від 15.01.2003 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби)

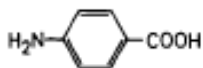
реєструються в Україні» та № 339 від 19.06.2007 «Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу».

Основними АФІ назальної композиції є ПАБК, ϵ -АКК, декаметоксину дихлорид та оксиметазоліну гідрохлорид.

Пара-амінобензойна кислота – Acidum 4-aminobenzoicum (Ph. Eur., стор. 1539) – білий або злегка жовтуватий кристалічний порошок, добре розчинний в етанолі, розбавлених розчинах лугів та гірше розчиняється у воді. Температура плавлення – 186-189 °С. Зберігається в захищеному від світла місці. Вміст води у субстанції не більше 0,2 % [166].

Молекулярна формула: $C_7H_7NO_2$. Молекулярна маса: 137,13 г/моль. Структурну формулу та спектр поглинання ПАБК наведено на рис. 2.2 [165].

Name AMINOBENZOIC ACID



M_r 137.1

Concentration 0.5 mg / 100 ml
1 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption	288 nm		270 nm 225 nm	275 nm
E 1% 1cm	1335		95 854	1067
ϵ	18300		1300 11710	14630

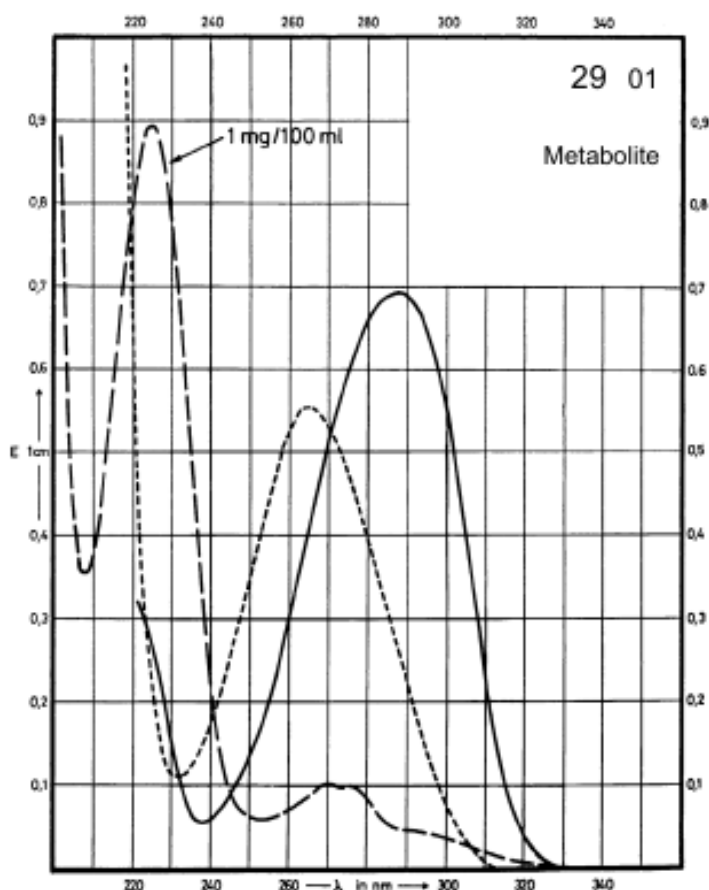


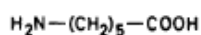
Рис. 2.2 Структурна формула та спектральні характеристики ПАБК

Як видно з рис. 2.2, ПАБК має максимум поглинання у метанолі за довжини хвилі 288 нм.

ε-Амінокапронова кислота – Acidum aminocaproicum (Ph. Eur., monograph 0874, стор. 1540) – прозорі гігроскопічні кристали гіркового смаку; температура плавлення – 205 °С. Добре розчинна у воді, погано розчиняється в етанолі та практично не розчиняється в ефірах. рН розчину – 7,5–8,0. Поглинання розчину при 287 нм складає не більше 0,10, а при 450 нм – 0,03. Вміст води у субстанції не більше 0,5 % [166].

Молекулярна формула: $C_6H_{13}NO_2$. Молекулярна маса: 131,2 г/моль. Структурну формулу та спектр поглинання ε-АКК наведено на рис. 2.3 [165].

Name AMINOCAPROIC ACID



M_r 131.2

Concentration 100 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption				
$E_{1\%}^{1cm}$				
ϵ				

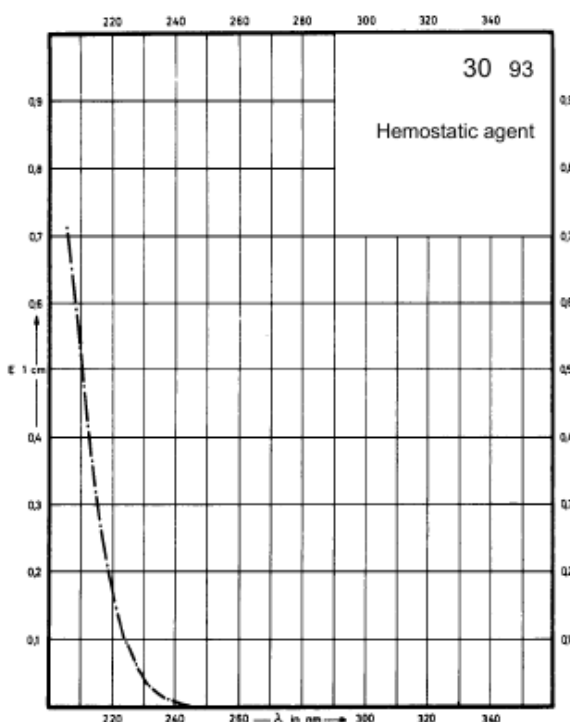
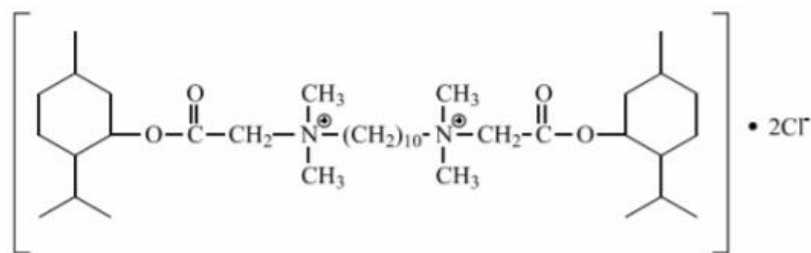


Рис. 2.3 Структурна формула та спектральні характеристики ε-АКК

З діаграми, наведеної на рис. 2.3, видно, що ε-АКК не має максимуму поглинання.

Декаметоксина дихлорид – Decamethoxini dichloridum – білий кристалічний порошок зі слабким характерним запахом. Добре розчинний у воді, етанолі і хлороформі з утворенням злегка опалесцюючих розчинів, дуже мало розчинний в ацетоні, практично не розчиняється в ефірі і бензолі.

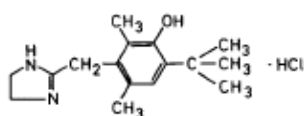
Молекулярна формула: $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$. Молекулярна маса: 693,92 г/моль. Структурна формула:



Оксиметазолін гідрохлорид – Oxymethazolinum hydrochloridum (Ph. Eur., стор. 2943) – кристалічний порошок білого або майже білого кольору, легко розчинний у воді та етанолі 96 %. Вміст води у субстанції не більше 0,3 % [166].

Молекулярна формула: $C_{16}H_{25}N_2OCl$. Молекулярна маса: 296,8 г/моль. Структурну формулу та спектр поглинання оксиметазоліну гідрохлорида наведено на рис. 2.4 [165].

Name OXYMETAZOLINE
HYDROCHLORIDE



M_r 296.8

Concentration 2 mg / 100 ml
6 mg / 100 ml

Solvent Symbol	Methanol	Water	0.1 M HCl	0.1 M NaOH
Maximum of absorption	284 nm		280 nm	303 nm
E 1% 1 cm	80		60	144
ϵ	2310		1760	4280

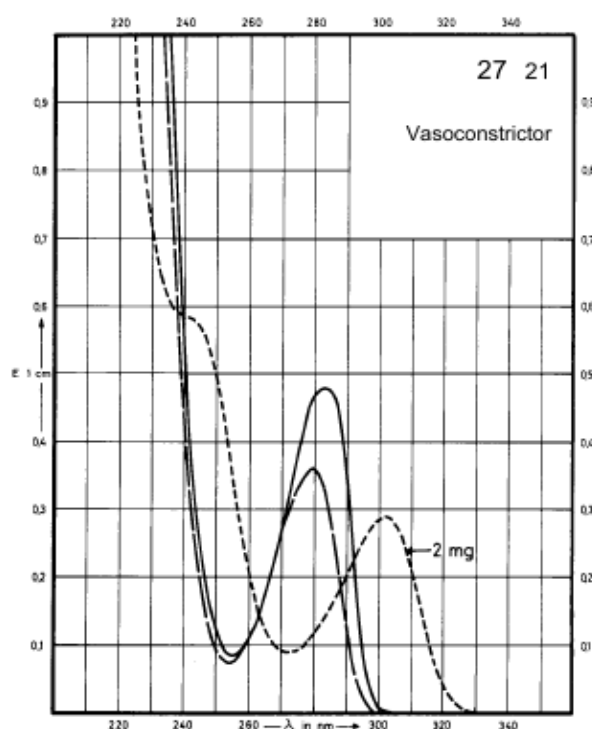
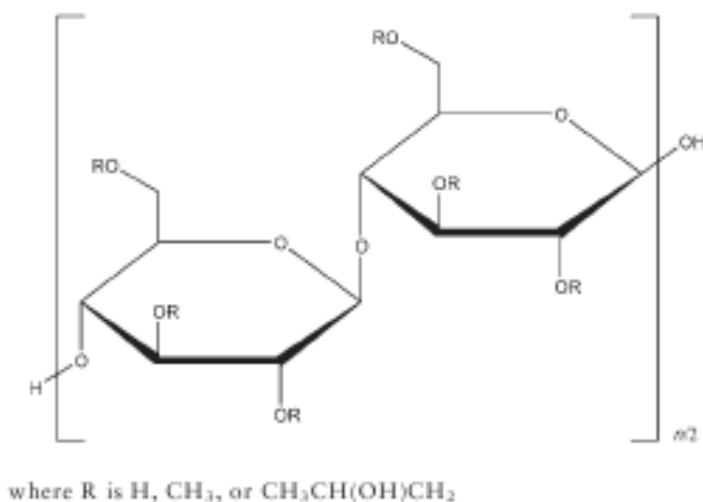


Рис. 2.4 Структурна формула та спектральні характеристики оксиметазоліну гідрохлорида

Як видно з наведеного рисунку, оксиметазоліну гідрохлорид має максимум поглинання у метанолі за довжини хвилі 284 нм.

Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза) – Hydroxypropyl cellulose Hypromellosum (Ph. Eur.) – частково о-метильована та о-2-гідроксипропільована целюлоза.

Структурна формула:



ГПМЦ являє собою білий або кремувато-білий волокнистий порошок або гранули, без запаху і смаку, з характеристиками: рН 5,5-8,0 для 1 % водного розчину, температура самозаймання – 360 °С, насипна щільність – 0,341 г/см³, щільність (після усадки) – 0,557 г/см³, щільність (питома) – 1,326 г/см³. Розчинна в холодній воді, утворює в'язкі колоїдні розчини та практично нерозчинна у хлороформі, етанолі (95 %), етері, а також у сумішах етанолу і дихлорметану, метанолу і дихлорметану, води і етанолу. ГПМЦ адсорбує вологу з повітря; кількість абсорбованої води залежить від початкового вологовмісту, температури та вологості оточуючого середовища [193].

Водні розчини відносно стійкі до дії ферментів, забезпечують стабільну в'язкість протягом тривалого часу зберігання. ГПМЦ у вигляді порошку повинна зберігатися в герметичних контейнерах у прохолодному сухому місці [29].

Гідроксипропілметилцелюлозу широко використовують як загусник, емульгатор, геле- та плівкоутворювач, пролонгатор і глазурувальну речовину і як матрицю в технології виготовлення таблеток пролонгованої дії.

0,03 М фосфатний буферний розчин з рН 7,0 – 5,2 г дикалію гідрофосфат розчиняють у 900,0 мл води, доводять рН до 7,0±0,5

потенціометрично за допомогою концентрованої фосфатної кислоти і доводять об'єм розчину водою до 1000,0 мл.

Вода очищена – Aqua purificata (ДФУ 1.1, стор. 308) – прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху з температурою кипіння 100 °С. Має діелектричну константу $D^{25} = 78,54$; температуру плавлення $T_{пл.} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; питому вагу – 0,9971 (25 °С) та динамічну в'язкість – 0,89 МПа·с. Змішується з усіма полярними розчинниками [34].

Молекулярна формула: H_2O . Молекулярна маса: 18,02 г/моль.

У фармацевтичній промисловості з питної води різноманітними методами (дистиляції, іонного обміну, зворотного осмосу) отримують воду очищену та воду для ін'єкцій.

Воду очищену необхідно зберігати не більше трьох діб у щільно закритих контейнерах, що захищають від розвитку різноманітних мікроорганізмів.

Усі активні й допоміжні речовини, використані в дослідженні та необхідні для виробництва назального препарату, відповідають вимогам ДФУ та іншим нормативним документам. Оцінка якості АФІ та допоміжних речовин проводилась за сертифікатами якості.

2.3 Характеристика методів досліджень

При виконанні дисертаційного дослідження були використані сучасні методи дослідження, а саме: системний аналіз, хімічні, фізичні, фізико-хімічні, мікробіологічні та біологічні. При проведенні контролю якості зразків розробленого лікарського препарату дотримувались вимог ДФУ «Назальні лікарські засоби» [35].

Фізичні та фізико-хімічні методи

Опис. Зовнішній вигляд досліджуваних зразків водного розчину контролювали за властивостями – кольоровість і прозорість. Визначення проводили відповідно згідно статті 2.2.1 «Визначення прозорості і ступеня

каламутності рідин» та статті 2.2.2 «Визначення ступеня забарвлення рідин» ДФУ – візуальним методом.

Потенціометричне визначення рН. Рівень рН проводили потенціометрично згідно статті 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН» ДФУ. Дослідження зразків проводили за допомогою іонметра універсального ЕСЛ-41Г-04. Електроди каліброваного потенціометру занурювали в стаканчик з пробєю і визначали рН. Тест поводили 5–6 разів з новими порціями досліджуваних зразків.

Буферна ємність. Буферна ємність буферного розчину – це кількість сильної кислоти чи лугу, яку треба додати до 1 л буферного розчину, щоб його рН змінився на одиницю.

Величину буферної ємності буферного розчину (за кислотою – B_a , моль/л або за лугом – B_b , моль/л) розраховували за допомогою потенціометричного методу згідно статті 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН» ДФУ. Розрахунок величини буферної ємності буферного розчину проводили за формулою:

$$B_x = \frac{C_x \cdot V_x}{\Delta pH \cdot V_0}, \quad (2.1)$$

де B_x – буферна ємність, моль/л;

C_x – концентрація лугу (натрій гідроксид) або кислоти (хлористоводнева), 0,1 М;

V_x – об'єм лугу або кислоти, при якому рН розчину змінюється на одиницю, мл;

ΔpH – модуль різниці рН після додавання лугу або кислоти та початковим значенням буферного розчину pH_0 ($\Delta pH = |pH - pH_0|$), для розрахунку використовували величину, яка дорівнює одиниці;

V_0 – об'єм буферного розчину, мл.

В'язкість. Визначення в'язкості розчинів ГПМЦ проводили згідно статті 2.2.9 «Метод капілярної віскозиметрії» ДФУ на віскозиметрі типу ВПЖ, принцип дії якого полягає в вимірюванні часу спорожнення ємності та розрахунку значення згідно формули, наведеної в інструкції до приладу.

Термін придатності та стабільності. Визначення орієнтовного терміну придатності та стабільності препарату проводили за звичайних умов зберігання: температура – 25 ± 2 °С, вологість повітря – 60 ± 5 %.

Розмір частинок назального спрею. Оцінку розподілення крапель спрею за їх розміром проводили згідно статті 2.9.31 «Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції» ДФУ на приладі Spraytec, компанії Malvern Instruments (Великобританія). Отримані дані оцінювали за об'ємною часткою частинок 10, 50 та 90 %, якій відповідає розмір $Dv(10)$, $Dv(50)$ та $Dv(90)$, мкм.

Осмоляльність. Осмоляльність розчину проводили згідно статті 2.2.35 «Осмоляльність» ДФУ (кріоскопічний метод) на приладі полу-мікроосмометрі К-7400, компанії Knauer (Німеччина). Для визначення осмоляльності розчину використовують 150 мкл розчину.

Спектрофотометричний метод. Спектрофотометричні дослідження проводили згідно статті 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях» ДФУ на спектрофотометрі CARY 100 Scan, Varian GmbH, спектральний діапазон: 190–900 нм, спектральне розрішення $< 0,24$ нм.

Перемішування та підігрів. В технологічних дослідах для вивчення процесу перемішування використовували пристрій перемішувачий ПЕ-8100 і термостат рідинний ЛАБ-ТЖ-01.

Пристрій перемішувачий ПЕ-8100 має такі технічні характеристики: максимальна в'язкість розчину – 50000 мПа·с; об'єм проби – 0,10–20,0 л; швидкість обертання валу – 10–3000 об/хв; максимальний обертальний момент – 60 Н/см; діаметр лопатей – 40 мм; максимальна споживана потужність – 100 Вт; живлення від мережі змінного струму (50 Гц) –

220±10 В; габаритні розміри пристрою зі штативом – 420×380×800 мм; маса пристрою – 8,0 кг.

Термостат рідинний ЛАБ-ТЖ-01 має такі технічні характеристики: межі регулювання температури – +30...+100 °С; точність підтримки температури – ±0,1 °С; потужність нагрівача – 2000 Вт; вага приладу – 20 кг; робоча рідина – вода дистильована.

Кількісне визначення та ідентифікація активних фармацевтичних інгредієнтів. Визначення ПАБК, ε-АКК та оксиметазоліна гідрохлориду проводили згідно статті 2.2.29 «Рідинна хроматографія» ДФУ на приладі «Agilent Technologies 1260 Infinity» виробництва США. Аналіз компонентів фармацевтичної композиції проводили з використанням УФ-спектрометрії на діодно-матричному детекторі серії Agilent 1260 (діапазон довжини хвиль від 190 до 950 нм, кювета з довжиною оптичного шляху 10 мм; об'єм 13 мкл), крок сканування – 2 нм.

Для реєстрації й обробки спектральних даних і хроматограм використовували програмне забезпечення «Agilent Chem Station».

Ідентифікацію компонентів здійснювали за часом утримання речовин і спектром їх поглинання порівняно зі стандартними речовинами.

Виявлення та визначення оксиметазоліну гідрохлориду. Стандарти та реактиви:

- стандартний зразок оксиметазоліну гідрохлориду (кат. номер за ДФУ О0310, CAS 2315-02-8);
- етанол 96 %;
- літію перхлорату тригідрат, «ХЧ»;
- вода високоочищена [34];
- хлорна кислота 65 %, «ХЧ», ДФУ [34].

Приготування розчинів.

Для аналізу використовують розчинники кваліфікації «для рідинної хроматографії».

Рухома фаза: елюент А – 32,08 г літію перхлорату тригідрат та 0,77 г хлорної кислоти (65 %), розчиняли в 1000 мл води високоочищеної. Отриманий розчин фільтрували через фільтр з діаметром пор 0,45 мкм і проводили дегазацію.

Рухома фаза: елюент Б – 21,2 г літію перхлорату тригідрат розчиняли в 1000 мл 96 % етанолу.

Розчин стандартного зразку оксиметазоліну гідрохлориду. Біля 10 мг оксиметазоліну гідрохлориду поміщують у колбу 20 мл, розчиняють у 10 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація оксиметазоліну гідрохлориду – біля 0,5 мг/мл).

Умови хроматографування:

- прилад – рідинний хроматограф «Agilent 1260», який має УФ-детектор;
- хроматографічна колонка – Supelco Ascentis Express C18 розміром 100×4,6 мм, з розміром часток 2,7 мкм (або аналогічна);
- швидкість потоку – 0,5 мл/хв;
- температура колонки – 35,00±0,08 °С;
- об'єм проби – 1,0 мкл;
- довжина хвилі на детекторі – 280 нм;
- режим подачі елюента – градієнтний (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Умови подачі елюентів у градієнтному режимі

№	Час, Т, хв	Елюент А	Елюент Б
1	0	80	20
2	15	70	30
3	20	50	50
4	35	40	60
5	40	10	90

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Перевірка придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмах розчину стандартного зразка оксиметазоліну гідрохлорида виконуються такі умови:

- ефективність колонки, яка розрахована за піками стандартного зразка оксиметазоліну гідрохлорида, – не менше 2000 теоретичних тарілок;
- фактор асиметрії піків стандартного зразка оксиметазоліну гідрохлорида – не менше 0,8 та не більше 1,8;
- відносне стандартне відхилення площин піків оксиметазоліну гідрохлорида – не більше 2,0 % (кількість повторів – п'ять).

Вміст оксиметазоліну гідрохлорида в препараті (X , мг/мл) у перерахунку на безводну речовину розраховували за калібрувальним графіком або рівнянням:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 20 \cdot (100 - w)}, \quad (2.2)$$

де S – середнє значення площі піків оксиметазоліну гідрохлорида на хроматограмах випробуваного розчину, mAU·s;

S_0 – середнє значення площі піків оксиметазоліну гідрохлорида на хроматограмах розчину стандартного зразка, mAU·s;

a_0 – наважка стандартного зразка оксиметазоліну гідрохлорида, мг;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку оксиметазоліну гідрохлорида, %;

w – вміст води в стандартному зразку оксиметазоліну гідрохлорида, %.

Виявлення та визначення пара-амінобензойної кислоти. Стандарти та реактиви:

- стандартний зразок ПАБК (кат. номер за USP 00310, CAS 2315-02-8);
- етанол 96%;
- літію перхлорату тригідрат, «ХЧ»;
- вода високоочищена [34];

- хлорна кислота 65%, «ХЧ», ДФУ 1.0, методика 2.2.4, стор. 76 [34].

Приготування розчинів:

Для аналізу використовують розчинники кваліфікації «для рідинної хроматографії».

Рухома фаза: елюент А – 32,08 г літію перхлорату тригідрат та 0,77 г хлорної кислоти (65 %) розчиняли в 1000 мл води високоочищеної. Отриманий розчин фільтрували через фільтр з діаметром пор 0,45 мкм і проводили дегазацію.

Рухома фаза: елюент Б – 21,2 г літію перхлорату тригідрат розчиняли в 1000 мл 96 % етанолу.

Біля 10 мг стандартного зразку ПАБК поміщують у колбу 20 мл, розчиняють у 10 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація стандартного зразку ПАБК – біля 0,5 мг/мл).

Умови хроматографування:

- прилад – рідинний хроматограф «Agilent 1260», який має УФ-детектор;
- хроматографічна колонка – Supelco Ascentis Express C18 розміром 100×4,6 мм з розміром часток 2,7 мкм (або аналогічна);
- швидкість потоку – 0,5 мл/хв;
- температура колонки – 35,00±0,08 °С;
- об'єм проби – 10 мкл;
- довжина хвилі на детекторі – 280 нм;
- режим подачі елюента – градієнтний (див. табл. 2.1).

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Перевірка придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмах розчину стандартного зразка ПАБК виконуються такі умови:

- ефективність колонки, яка розрахована за піками стандартного зразка ПАБК, – не менше 2000 теоретичних тарілок;

- фактор асиметрії піків стандартного зразка ПАБК – не менше 0,8 та не більше 1,8;
- відносне стандартне відхилення площин піків ПАБК – не більше 2,0 % (кількість повторів – п'ять).

Вміст ПАБК в препараті (X , мг/мл) у перерахунку на безводну речовину розраховували за калібрувальним графіком або рівнянням:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 20 \cdot (100 - w)} \quad (2.3)$$

де S – середнє значення площі піків ПАБК на хроматограмах випробуваного розчину, mAU·s;

S_0 – середнє значення площі піків ПАБК на хроматограмах розчину стандартного зразка, mAU·s;

a_0 – наважка стандартного зразка ПАБК, мг;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку ПАБК, %;

w – вміст води в стандартному зразку ПАБК, %.

Виявлення та визначення ϵ -амінокапронової кислоти. Стандарти та реактиви:

- стандартний зразок ϵ -АКК (кат. номер за ДФУ А0016, CAS 60-32-2);
- дансил хлорид, Sigma-Aldrich (№ CAS 605-65-2);
- метанол «для рідинної хроматографії»;
- вода високоочищена [34];
- мурашина кислота 85 %, «ХЧ».

Приготування розчинів:

Для аналізу використовують розчинники кваліфікації «для рідинної хроматографії».

Рухома фаза: елюент А – 10,0 мл мурашиної кислоти (85 %), розчиняли в 1000 мл води високоочищеної. Отриманий розчин фільтрували через фільтр з діаметром пор 0,45 мкм і проводили дегазацію.

Розчин стандартного зразку ϵ -АКК. Біля 500 мг ϵ -АКК поміщують у колбу 10 мл, розчиняють у 5 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація ϵ -АКК – біля 50 мг/мл) – стандартний розчин А. 0,1 мл стандартного розчину А ϵ -АКК поміщають у мірну колбу 5 мл, додають 0,2 мл розчину дансил хлориду в метанолі та 3 мл розчину боратного буферу, поміщають в термостат з температурою 60 °С на 30 хв, після чого охолоджують і доводять розчином боратного буферу до мітки.

Розчин дансил хлориду. Біля 250 мг дансил хлориду поміщують у колбу 10 мл, розчиняють у 5 мл метанолу, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація дансил хлориду – біля 25 мг/мл).

Розчин боратного буферу. У мірній колбі на 200 мл змішують 50,0 мл 0,05 М розчину бури і 43,0 мл 0,2 М натрію гідроксиду, об'єм доводять до мітки водою високоочищеною.

Випробуваний розчин. 0,1 мл випробуваного розчину або препарату ϵ -АКК поміщають у мірну колбу 5 мл, додають 0,2 мл розчину дансил хлориду у метанолі та 3 мл розчину боратного буферу, поміщають у термостат з температурою 60 °С на 30 хв, після чого охолоджують і доводять розчином боратного буферу до мітки.

Умови хроматографування:

- прилад – рідинний хроматограф «Agilent 1260», який має УФ-детектор;
- хроматографічна колонка – Supelco Ascentis Express C18 розміром 100×4,6 мм, з розміром часток 2,7 мкм (або аналогічна);
- швидкість потоку – 0,5 мл/хв;
- температура колонки – 35,00±0,08 °С;
- об'єм проби – 5,0 мкл;
- довжини хвилі на детекторі – 288 нм;
- режим подачі елюента – ізократичний.

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Перевірка придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмах розчину стандартного зразка ϵ -АКК виконуються такі умови:

- ефективність колонки, розрахована за піками стандартного зразка ϵ -АКК, – не менше 2000 теоретичних тарілок;
- фактор асиметрії піків стандартного зразка ϵ -АКК – не менше 0,8 та не більше 1,8;
- відносне стандартне відхилення площин піків ϵ -АКК – не більше 2,0 % (кількість повторів – п'ять).

Вміст ϵ -АКК в препараті (X, мг/мл) у перерахунку на безводну речовину розраховували за калібрувальним графіком або рівнянням:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 0,1 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 0,1 \cdot (100 - w)} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 10 \cdot (100 - w)}, \quad (2.4)$$

де S – середнє значення площі піків ϵ -АКК на хроматограмах випробуваного розчину, mAU·s;

S_0 – середнє значення площі піків ϵ -АКК на хроматограмах розчину стандартного зразка, mAU·s;

a_0 – наважка стандартного зразка ϵ -АКК, мг;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку ϵ -АКК, %;

w – вміст води у стандартному зразку ϵ -АКК, %.

Визначення декаметоксина дихлорида. Кількісне визначення декаметоксину проводили за допомогою спектрофотометрії після екстракції його комплексу з метилоранжем на фоні матриці (ϵ -АКК, ПАБК, оксиметазоліну гідрохлорида) за допомогою трихлорметану, який має максимум поглинання за довжини хвилі 420 ± 2 нм.

Стандарти та реактиви:

- стандартний зразок ДФУ – декаметоксин дихлорид (кат. номер за ДФУ D0451);

- вода високоочищена;
- метилоранж, CAS 547-58-0 (Sigma-Aldrich, Німеччина);
- стандартний зразок ϵ -АКК (кат. номер за ДФУ А0016, CAS 60-32-2);
- стандартний зразок ПАБК (кат. номер за ДФУ А0015);
- стандартний зразок оксиметазоліну гідрохлорида (кат. номер за ДФУ О0310, CAS 2315-02-8);
- трихлорметан, «ЧДА».

Приготування розчинів:

Розчин метилоранжу. Біля 60 мг метилоранжу поміщують у колбу 50 мл, розчиняють у 25 мл води високоочищеної, озвучують 10 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і доводять тим же розчинником до мітки (концентрація метилоранжу – біля 1,2 мг/мл).

Розчин стандартного зразку декаметоксину. Біля 10 мг декаметоксину гідрохлориду поміщують у колбу 50 мл, розчиняють у 25 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація декаметоксину гідрохлориду – біля 0,2 мг/мл).

Розчин стандартного зразку ϵ -АКК. Біля 500 мг ϵ -АКК поміщують у колбу 10 мл, розчиняють у 5 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація ϵ -АКК – біля 50 мг/мл).

Розчин стандартного зразку ПАБК. Біля 50 мг ПАБК поміщують у колбу 10 мл, розчиняють у 5 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація ПАБК – біля 5,0 мг/мл).

Розчин стандартного зразку оксиметазоліну гідрохлориду. Біля 10 мг оксиметазоліну гідрохлорида поміщують у колбу 20 мл, розчиняють у 10 мл води високоочищеної, доводять тим же розчинником до мітки (концентрація оксиметазоліну гідрохлорида – біля 0,5 мг/мл).

Буферний розчин. У мірний стакан на 1000 мл, переміщують наважку калію дигідрофосфату (біля 1,70 г), розчиняють і перемішують у 800 мл води високоочищеної, рН розчину доводять фосфорною кислотою

концентрованою до значення $pH=2,00\pm0,05$, розчин переносять до мірної колби і доводять до мітки водою високоочищеною.

Методика спектрофотометричного аналізу: 2,0 мл випробуваного розчину поміщують у пробірку, додають 1,0 мл розчину метилоранжу і 5,0 мл буферного розчину, перемішують. Комплекс декаметоксину і метилоранжу на фоні матриці екстрагують трихлорметаном п'ять разів по 5,0 мл, зливи трихлорметану переносять до мірної колби на 25,0 мл і доводять до мітки, тим же розчинником. Відбирають 5,0 мл і переносять у мірну колбу на 25,0 мл і доводять до мітки тим же розчинником. Отриманий розчин аналізують на фоні трихлорметану у спектрофотометрі при довжині хвилі 420 ± 2 нм. Паралельно проводять спектрофотометричний аналіз розчину стандартного зразку декаметоксину за тих же умов, що і випробуваного розчину, однак з додатковим додаванням по 1,0 мл розчинів стандартного зразку оксиметазоліну гідрохлориду, ПАБК, ϵ -АКК.

Вміст декаметоксину в препараті (X , мг/мл) у перерахунку на безводну речовину розраховували за калібрувальним графіком або рівнянням:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 10 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 25 \cdot P}{A_0 \cdot 2,0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 25 \cdot (100 - w)} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot 50 \cdot (100 - w)}, \quad (2.5)$$

де A – середнє значення оптичної густини декаметоксину у випробуваному розчині;

A_0 – середнє значення оптичної густини декаметоксину у розчині стандартного зразка;

a_0 – наважка стандартного зразка декаметоксину, мг;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку декаметоксину, %;

w – вміст води у стандартному зразку декаметоксину, %.

Біологічні та мікробіологічні методи

Протимікробна активність. Протимікробну активність вивчали в лабораторії біохімії та біотехнології Державної установи «Інститут

мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова» (м. Харків, Україна) методом дифузії в агар «колодязями» під керівництвом завідувачки лабораторії к.біол.н. Осолодченко Т.П. [19, 100].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності зразків використовували шість тест-штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Тест-штами мікроорганізмів було отримано з Музею мікроорганізмів Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова» (м. Харків, Україна). Виготовлення суспензії мікроорганізмів проводили з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництво PLIVA-Lachema, Чехія; за довжини хвилі 540 нм). Суспензію виготовляли згідно інструкції, яка додається до приладу й інформаційного письма про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій» (м. Київ, Україна) [130]. Синхронізацію культур проводили з використанням низької температури (4 °C) впродовж 24 годин.

Мікробне навантаження верхнього шару середовища складало 10^7 колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів у 1 мл поживного середовища (КОЕ/мл) і визначалася за стандартом McFarland. Для досліджень брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів, які інкубували в термостаті при 35 °C. Використовувався агар Мюллера-Хінтона.

При проведенні методу дифузії в агар «колодязями» необхідне використання двох шарів щільного поживного середовища, яке розливали в чашки Петрі. В нижньому шарі використовували не засіяні середовища (агар-агар, вода, солі), що являють собою підкладку висотою 10 мм, на яку суворо горизонтально встановлювали 3-6 тонкостінних циліндри з нержавіючої сталі діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навкруги циліндрів заливали верхній шар, що складається з поживного агаризованого середовища, попередньо розплавленого та охолодженого до 40 °C з внесенням відповідного стандарту

добової витримки культури тест-мікроба. Перед цим верхній шар добре перемішували до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри виймали стерильним пінцетом й в утворені лунки поміщали зразки речовин з урахуванням його об'єму (0,3 мл).

Об'єм середовища для верхнього шару коливається від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хв при кімнатній температурі й поміщали в термостат на 18-24 години при 35 °C для всіх штамів бактерій і 20 °C для грибів рода кандиди.

При оцінюванні нових антибактеріальних речовин, а також при вивченні антибіотикорезистентних штамів використовували такі критерії [20]:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навкруги лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до препарату або його концентрації;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до концентрації препарату;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються як показник чутливості мікроорганізму до концентрації препарату;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до концентрації препарату.

Загальні принципи використання векторної теорії для оцінки інтегральних показників протимікробної активності препарату. Сьогодні чинними є декілька методів оцінювання протимікробної активності препаратів, які засновані на різних принципах постановки експерименту й обліку результатів [81]. У мікробіології їх називають способами визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП). Сучасні стандартизовані методи визначення чутливості мікроорганізмів до АБП поділяють на методи «серійних розведень» та «дифузійні методи».

Спеціалісти з мікробіології, медицини та фармації застосовують простий спосіб порівняння протимікробної активності препаратів за такими показниками: діаметр зони затримки росту мікроорганізму, мінімальна

пригнічуюча/інгібуюча концентрація препарату (МПК/МІК), мінімальна бактерицидна концентрація препарату (МБК) між собою для одних і тих же тест-штамів мікроорганізмів, спостерігаючи відносно великі, малі або рівні значення цих показників. Проте до цих пір не існувало уніфікованих кількісних узагальнюючих (інтегративних) показників, які б характеризували протимікробну активність препарату в цілому з урахуванням всіх досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів одночасно.

Для розрахунку інтегрального показника протимікробної активності препарату зручно використовувати векторну теорію, яка дозволяє представити інтегральний показник протимікробної активності як вектор у n -вимірному просторі з координатами у вигляді МІК або МБК або діаметру зони затримки росту по кожному тест-мікроорганізму.

Векторна теорія об'єднує на науковій основі інтуїтивно використовувані і, здавалося б, дуже різні коефіцієнти подібності та відмінності: коефіцієнт асоціації, коефіцієнт кореляції та показник відстані, які можуть вказувати на перспективність застосування її в аналізі протимікробної активності препаратів.

З точки зору векторної теорії інтегральний (багатопараметровий) показник протимікробної активності препарату (A) і його помилку (δ_A) можна розрахувати за формулами [125]*:

$$A = \sqrt{\left(\frac{a_1 \cdot D_1}{25}\right)^2 + \dots + \left(\frac{a_n \cdot D_n}{25}\right)^2}, \quad (2.6)$$

$$\delta_A = \frac{1}{A} \cdot \sqrt{\left(\frac{a_1^2 \cdot D_1 \cdot \delta_{D1}}{25^2}\right)^2 + \dots + \left(\frac{a_n^2 \cdot D_n \cdot \delta_{Dn}}{25^2}\right)^2}, \quad (2.7)$$

де A – інтегральний показник протимікробної активності препарату, градаційна величина, у випадку використання діаметра зони затримки росту, діапазони ефективності показника складають: 1,0-1,5 – препарат проявляє слабку протимікробну активність; 1,5-2,5 – препарат проявляє середню

протимікробну активність; більше 2,5 – препарат проявляє сильну протимікробну активність;

$a_1, \dots a_n$ – частка людей серед хворих, у яких було виділено патогенний мікроорганізм при конкретному захворюванні, знаходиться в діапазоні від 0 до 1, в деяких випадках можна прийняти за одиницю;

$D_1 \dots D_n$ – середня величина діаметра зон затримки росту досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів, мм. Наприклад, D_1 – значення протимікробної активності для *S. aureus* ATCC 25923, мм; D_n – значення протимікробної активності для *C. albicans* ATCC 885-653, мм;

$\delta_{D1} \dots \delta_{Dn}$ – похибка визначення діаметра зони затримки росту для досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів, мм;

25 – нормуюча константа, яка дозволяє в разі використання як критерію діаметру зони затримки росту мікроорганізму привести величини інтегрального показника (A) до градаційних діапазонів ефективності цього показника (у разі використання МІК або МБК її не використовують).

Для порівняння препаратів (векторів), наприклад, X та St між собою, крім їх абсолютної величини інтегрального показника A (величини), можна використовувати відстань між об'єктами (Δ_{XSt}) і косинус кута між ними ($\cos\gamma$) або як його ще називають коефіцієнт кореляції (r), який виражає силу лінійного зв'язку між параметрами. Однак на практиці краще використовувати не коефіцієнт кореляції, а його квадрат (r^2), який показує ступінь подібності в частках від одиниці порівнюваних препаратів (векторів) або спектр дії препарату на мікроорганізми, тобто це частка тест-штамів мікроорганізмів, на які діє препарат із загальної їх кількості в досліді.

Відстань між об'єктами у векторному просторі показує різницю між кінцями векторів (інтегральними показниками протимікробної активності) досліджуваного й стандартного препаратів у просторі параметрів. Відстань між кінцями векторів (Δ_{XSt}) і коефіцієнт кореляції ($\cos\gamma = r$) між векторами (ГЛФ) можна розрахувати за формулами:

$$\cos \gamma = r = \frac{\sum [a_i^X \cdot D_i^X \cdot a_i^{St} \cdot D_i^{St}]}{\sqrt{\sum [a_i^X \cdot D_i^X]^2} \cdot \sqrt{\sum [a_i^{St} \cdot D_i^{St}]^2}}, \quad (2.8)$$

$$\Delta_{XSt} = \sqrt{\left(\frac{a_1 \cdot (D_1 - D_1^{St})}{25}\right)^2 + \dots + \left(\frac{a_n \cdot (D_n - D_n^{St})}{25}\right)^2}. \quad (2.9)$$

Як один із векторів для порівняння можна обрати «препарат-стандарт», який би відображав показники реальної речовини, наприклад, недорогий і загальнодоступний 0,05 % розчин «Chlorhexidinum». Використання реальної речовини дозволить нівелювати стохастичний вплив багатьох факторів, пов'язаних з проведенням мікробіологічних досліджень (час і температури інкубування, склад поживних середовищ, кількість мікробних клітин, властивості конкретних різновидів мікроорганізмів тощо). Однак можна застосовувати і віртуальний вектор, координати якого для всіх тест-штамів мікроорганізмів приймають рівним $D_i^{St}=25,0$ мм (при визначенні діаметра зони затримки їх росту).

*Примітки:

1) формули (2.6), (2.7) можна також представити і з урахуванням кількості тест-штамів мікроорганізмів у досліді, наприклад, як середню

величину $d_{jk}^2 = \frac{\Delta_{jk}^2}{n}$. При цьому зміняться межі діапазонів ефективності інтегрального показника протимікробної активності та не буде необхідності вводити нормуючу константу 25;

2) формули (2.6), (2.7), (2.8), (2.9) застосовуються у випадку використання діаметра зони затримки росту отриманого методом ДМК;

3) інтегральний показник протимікробної активності (A) при використанні таких показників як МІК або МБК (мкг/см³) у розрахунках буде вважатися тим кращим, чим меншу величину він матиме;

4) квадрат коефіцієнта кореляції (r^2) у разі використання МІК або МБК (мкг/см³) матиме низькі значення, які автор не може інтерпретувати;

5) саме по собі значення відстані між кінцями векторів (Δ_{XSt}) нічого не дає, і пронормувати його на цей момент автори не можуть, але за допомогою цього показника можна побудувати низку переваг серед препаратів. Чим менше відстань від дослідного до «віртуального» / стандартного препарату, тим перспективніше препарат;

6) відносні нормовані вагові коефіцієнти значущості штамів мікроорганізмів у захворюваннях можна розраховувати, якщо частоту виділення конкретного типу мікроорганізму в інфекційному вогнищі у хворих розділити на сто.

Стерильність. Визначення стерильності проводили згідно статті 2.6.1 «Стерильність» ДФУ за допомогою методу прямого висівання у тіогліколеве середовище для виявлення бактерій та середовище Сабуро для виявлення грибів. Для нейтралізації протимікробного компонента використовували лецитин.

Ефективність антимікробного консерванту. Визначення ефективності антимікробного консерванту проводили згідно статті 5.1.3 «Ефективність антимікробного консерванту» ДФУ за допомогою методу прямого висівання у тіогліколеве середовище для виявлення бактерій та середовище Сабуро для виявлення грибів.

При випробуванні ефективності антимікробного консерванту використовували такі штами тест-мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Candida albicans* ATCC 885/653. Початкова концентрація *Escherichia coli* ATCC 25922 у суспензії, яка додається до препарату (0,10 мл суспензії розбавляється стерильним розчином композиції до 10,0 мл) – 10^8 КУО/мл. Початкова концентрація *Candida albicans* ATCC 885/653 у суспензії, яка додається до препарату (0,10 мл суспензії розбавляється стерильним розчином композиції до 10,0 мл) – 10^7 КУО/мл.

Критерії ефективності антимікробного консерванту відображено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Лікарські засоби для місцевого застосування

Тест-мікроорганізм		Lg зменшення			
		2 діб	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Бактерії</i>	A	2	3	-	НВ
	B	-	-	3	НВ
<i>Гриби</i>	A	-	-	2	НВ
	B	-	-	1	НВ

Примітка. НВ – мікроорганізми не виявляються

Критерій А відповідає рекомендованій ефективності. Якщо обґрунтовано, що критерій А не може бути досягнутий, ЛЗ має задовольняти критерій В.

Противірусна активність. Противірусну активність ПАБК, ε-АКК та їх суміші визначали в Державній установі «Інститут епідеміології та інфікованих захворювань ім. Л. В. Громашевського» НАМН України (м. Київ) під керівництвом завідувачки лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій д.мед.н., проф. Рибалко С.Л.

Розчини для проведення дослідження готували шляхом розчинення точної наважки субстанції ПАБК у фізіологічному розчині з концентраціями: № 1 – 5000 мкг/мл, № 2 – 500 мкг/мл та № 3 – 50 мкг/мл. Приготування суміші ПАБК і ε-АКК (1:100) проводили шляхом розчинення ПАБК (50 мг) в 100 мл розчину ε-АКК (готова лікарська форма для інфузій «Амінокапронова кислота», 50 мг/мл, 100 мл). Вивчення протигрипозної активності композиції «Комбіназол» проводили після додавання до неї 1,0 % розчину лецитину (9:1).

Як препарати порівняння були використані вже зареєстровані ЛЗ з противірусною дією:

- «Таміфлю», 75 мг № 10 (фірма Roche, Швейцарія);
- «ПоліІ-ПоліЦ» (еталонний індуктор інтерферону фірми «Calbiochem»).

Для визначення противірусної активності також були використані:

- вірус везикулярного стоматиту (ВВС) штам Індіана, одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського. Інфекційний титр в культурі тканин складав $4,0-5,0 \lg \text{ТЦД}_{50}$;
- вірус грипу, одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського, – штам А/FM/1/47 (H1N1), інфекційний титр алантоїсної культури вірусу складав $7,0-8,5 \lg \text{ЕІД}_{50}$, титр гемаглютинінів (ГА) – 256-512 ГАО/0,2 мл. Вірус А/FM/1/47 (H1N1), адаптований до мишей, інфекційний титр його $10,0 \lg \text{LD}_{50}$, титр ГА – 1:256;
- культури клітин, які одержані з колекції музею культур тканин Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського:
 - а) МДСК – перещеплювана культура клітин нирки собаки;
 - б) ВНК – перещеплювана культура клітин нирки хом'яка;
 - с) МДБК – перещеплювана культура клітин нирки бика;
 - д) ОН-1 – перещеплювані лімфобластоїдні клітини миші;
- тварини. Використовували білих неінбредних мишей масою 14-18 г, яких утримували в стандартних умовах віварію;
- джерело аглютинуючої сироватки до штаму грипу А(H1N1) reference antisera, з діагностичного набору CDC. Prevention and control of influenza.

Визначення антигрипозної активності. Для визначення антигрипозної активності в умовах *in vitro* використовували добову перещеплювану культуру клітин МДСК (клітини нирки собаки) із суцільним шаром. Клітини вирощували в плашках на середовищі RPMI-1640 + 10 % фетальної сироватки (Nunclon, Surface, Denmark) при температурі 37 °C в термостаті з подачею CO₂. Для підвищення чутливості клітин до інфікування їх вірусом грипу проводили обробку трипсином (ТРСК (тип XIII з підшлункової залози теляти (Sigma Cat N 8642, USA). Маточний розчин трипсину готували додаючи до 3 г наважки ферменту 3 мл поживного середовища DMEM.

Клітини тричі промивали цим розчином по 50 мкл на лунку. Середовище росту зливали, до клітин вносили вірус грипу в дозі 100 ТЦД₅₀ і додавали досліджувані препарати в різних концентраціях.

Культури інкубували в термостаті з подачею CO₂ протягом 3 діб, щодня контролюючи за допомогою мікроскопу. Через 48-72 год. інкубації клітин культуральну рідину збирали і в ній визначали інфекційний титр вірусу грипу титруванням в культурі клітин.

За рекомендаціями ВООЗ дослідження специфічності дії потенційного ЛЗ та, відповідно, виявлення протівірусної активності потребує визначення індексу селективності (IS) та цитотоксичної концентрації (CC₅₀) досліджуваних речовин. За міжнародним протоколом показником цитотоксичності є IC₅₀ (концентрація, що зменшує кількість живих клітин на 50 %) або CC₅₀ (цитотоксична концентрація, що зменшує ріст клітин на 50 %).

Для визначення цитотоксичної концентрації (CC₅₀) розчинів № 1, № 2, № 3 використовували культури клітин МДСК, ВНК, МДВК.

У дослідах застосовували не менш десятих рядів лунок у плашці з культурами клітин для кожного розведення препаратів у живильному середовищі. Плашки з культурою клітин інкубували при 37 °C з подачею 5 % CO₂ протягом 5 днів. Щодня переглядали дослідні і контрольні культури з метою виявлення наявності або відсутності цитопатичної дії (ЦПД) у клітинах.

Визначення індексу селективності речовин стосовно вірусів герпесу (ВПГ-2), ВБВД та вірусу грипу проводили шляхом встановлення співвідношення CC₅₀ до ефективної концентрації (EC₅₀), що являє собою мінімальну кількість речовин, яка гальмує розвиток віруссpezifічної ЦПД на 50 %. Для визначення EC₅₀ тест-вірус у дозі 100 ТЦД₅₀/0,1 мл вносили в культуру клітин й інкубували протягом 1 години при 37 °C. Після адсорбції вірусу на клітинах його видаляли і клітини відмивали живильним середовищем, після чого в підтримуюче середовище (RPMI-1640 + 2 % фетальної сироватки) вносили речовини у концентраціях від 1,0 до 0,01 мг/мл. Відсутність ЦПД у досліді, при наявності його в контролі вірусу, а також різниця інфекційного титру в досліді порівняно з контролем вірусів на 2,0 lg ID₅₀ і більше дозволили виявити EC₅₀ речовин [202].

Вивчення індукції інтерферону розчинами речовини ПАБК *in vivo*.

Інтерфероногенність розчинів речовини ПАБК було вивчено в експерименті *in vivo* на білих мишах, яким було введено внутрішньочеревно розчини речовини ПАБК у дозі 25 мг/кг, 2,5 мг/кг, 0,25 мг/кг. Мишей виводили з експерименту шляхом евтаназії методом цервікальної дислокації та визначали наявність інтерферону в сироватках крові через 4, 24, 48 годин за загальноприйнятою методикою пригнічення ЦПД вірусу везикулярного стоматиту в перещеплюваних культурах клітин мишей ОН-1 [171].

Характеристика допоміжних матеріалів. В дослідях по вибору матеріалу фільтру для фінішної стерилізації розчину фармацевтичної композиції використовували шприцеві насадки, основні параметри яких наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Основні параметри фільтрів

Назва фільтру (матеріал)	Додаткові характеристики фільтра
Chromafil AO-20/25 (Polyamide)	Pore size: 0,2 μm , filter diameter: 25 mm. Macherey-Nagel GmbH&Co.KG. REF 729012
Chromafil Xtra GF 100/25 (Glass fibre)	Pore size: 1,0 μm , filter diameter: 25 mm. Macherey-Nagel GmbH&Co.KG. REF 729228.400
Cromafil Xtra CA-45/25 (Cellulose acetate)	Pore size: 0,45 μm , filter diameter: 25 mm. Macherey-Nagel GmbH&Co.KG. REF 729227
Biofil syringe filter (PVDF)	Pore size: 0,45 μm , filter diameter: 25 mm. Max. pressure: 4,5 bars.
Sartorius Ministart SRP 25 (PTFE)	Pore size: 0,45 μm , filter diameter: 25 mm. Sartorius. REF 17576 K

Методика проведення експерименту: 10,0 мл фармацевтичної композиції за допомогою шприца пропускають крізь фільтр. Отриманий фільтрат кількісно аналізують на вміст АФІ за допомогою описаних вище методів кількісного аналізу.

Статистичний аналіз та валідація аналітичних методик.

Статистичну обробку даних проводили згідно статті 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» та статті 5.3.N.2 «Валідіція аналітичних методик і випробувань» ДФУ.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано основну методологію досліджень для створення комбінованого назального спрею, а також обрано методи аналізу відповідно до вимог ДФУ.

2. Наведено основні об'єкти досліджень, розглянуто властивості активних та допоміжних речовин, які використовувались під час проведення досліджень.

3. Представлено основні методи дослідження: системний аналіз, хімічні, фізичні та фізико-хімічні, мікробіологічні та біологічні, які були використані під час розробки складу, технології та оцінки якості назального ЛЗ.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В. В., 2015. 30 с. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці методичних рекомендацій).

2. Theoretical justification of formulation and experimental evaluation of antiviral activity of some components of a complex nasal drug by in vitro and in vivo methods / L. V. Nefedova et al. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. В 2 т., Т. 2. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 109.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ НАЗАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

3.1 Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу назальної композиції

3.1.1 Вибір судинозвужувального компонента

Історично відомо, що перші дослідження з виявлення фізіологічного впливу судинозвужувальних речовин припадають на 1855 рік (дослідження Томаса Аддісона) та клінічні спостереження впливу витяжки наднирок на тваринах – Ланглуа, Броун-Секаром, Самюєлем [68, 83]. З того часу велика кількість вчених, провівши різноманітні дослідження топічних деконгестантів, зробили великий внесок у розвиток медицини й фармації та виявили певні негативні наслідки на організм людини після їх застосування.

Сучасна фармацевтична практика використовує як місцеві судинозвужувальні препарати невеликий асортимент субстанцій, які прийнято класифікувати за механізмом дії і тривалістю терапевтичного ефекту, наведені в таблиці 3.1 [65, 103].

Таблиця 3.1

Класифікація місцевих судинозвужувальних препаратів за механізмом дії (запропоновано L. Malm, A. Anggard, 1993)

Механізм дії	Міжнародна непатентована назва	Сфера застосування	Тривалість дії
1	2	3	4
α_1 – адреноміметики	Фенілефрин	Ринологія Офтальмологія Кардіологія	Коротка дія (до 4-6 год.)
α_2 – адреноміметики	Похідні імідазоліну: Інданозоламін	Ринологія	Коротка дія (2-4 год.)

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
	Нафазолін	Оторинологія	Коротка дія (до 4-6 год.)
	Тетризолін	Офтальмологія	Коротка дія (4-6 год.)
	Ксилометазолін	Ринологія	Середня дія (до 8-10 год.)
	Трамазолін Оксиметазолін	Оторинологія	Тривала дія (9-12 год.)
$\alpha\beta$ -адреноміме- тики сприяють виведенню норадреналіну	Адреналіну гідрохлорид (Епінефрин)	Кардіологія Алергологія Офтальмологія	1-2 хвилини
	Ефедрину гідрохлорид	Кардіологія	3-5 годин
Запобігають утилі- зації норадреналіну	Кокаїну гідрохлорид	Анестезіологія	Час напіввиведення 60-90 хвилин [164]

Як видно з даних таблиці 3.1, фармакологічна активність судинозвужувальних речовин залежить від місця розташування рецепторів, на які вони впливають, та, відповідно, відрізняється тривалістю терапевтичної дії. До назальних деконгестантів належать представники α_1 - та α_2 -адреноміметиків, які відрізняються хімічною природою походження субстанції й тривалістю судинозвужувального ефекту [13, 68, 91, 94, 96, 144, 173].

Судинозвужувальні препарати короткої дії потребують збільшення частоти прийому на день для підтримання фармакологічного ефекту на бажаному рівні (до 4-х разів), що призводить до виникнення побічних реакцій – пересихання слизової оболонки носа, появи печії та подразнення. Відомо, що представники інданозоламіну, нафазоліну мають найбільш токсичний ефект на клітини війчатого епітелію слизової оболонки носа [83, 138].

Винятком з наведених препаратів короткої дії є фенілефрин, який відрізняється за хімічною будовою молекули та сприяє селективній стимуляції α_1 -адренорецепторів, що призводить до більш м'якого вазоконстрикторного ефекту [60, 62]. З офіціальних інструкцій відомо, що краплі з фенілефрином дозволені для застосування в педіатричній практиці, що свідчить про безпечний фармакологічний ефект субстанції.

Представники середньої й тривалої дії, наведені в таблиці 3.1, мають подібні фармакологічні та фармакоеконімічні показники (окрім речовини трамазоліну гідрохлориду, яка є дороговартісною, що унеможлиблює отримання

доступного лікарського препарату), тому вибір деконгестанту в назальній композиції базувався на доступності субстанції для проведення досліджень.

Як судинозвужувальну речовину було обрано оксиметазолін гідрохлорид. Зазначений деконгестант в сучасних умовах часто застосовується в готових ЛЗ. Результати проведеного теоретичного аналізу та маркетингових досліджень асортименту зареєстрованих на території України ЛЗ з оксиметазоліном і фенілефрином наведені в п. 1.2 табл. 1.7. Вивчення медичної літератури [11, 15, 17, 59, 68, 71, 83, 143, 144, 154] дозволило зробити висновок, що застосування оксиметазоліну гідрохлориду рекомендовано дорослим та дітям з 12 років.

Так як створення назальної композиції орієнтовано на дорослих та дітей віком з 12 років, то було проаналізовано судинозвужувальні засоби відповідної вікової категорії та на його підставі визначено оптимальну концентрацію судинозвужувальної речовини. Основна характеристика назальних препаратів з відображенням концентрації активної речовини наведена в таблиці 3.2 [65, 71].

Таблиця 3.2

Характеристика лікарських препаратів, які містять оксиметазолін та фенілефрин

Торгова назва препарату	Лікарська форма випуску	Концентрація активної речовини, мг/мл	Застосування
Оксиметазоліну гідрохлорид			
Назол	Спрей	0,50	з 12 років
Нокспрей, СУІП ТОВ «Сперко Україна»	Спрей	0,50	з 12 років
Назо-спрей, ТОВ «ФК «Здоров'я»	Спрей	0,50	з 12 років
Назолонг, ТОВ «Валартин Фарма»	Спрей	0,50	з 12 років
Фенілефрину гідрохлорид			
Віброцил	Спрей	2,50	для дорослих та дітей з 6 років
Едем рино	Спрей	2,50	для дорослих та дітей з 6 років
Алергомакс	Спрей	2,50	для дорослих та дітей з 6 років

Отже, оптимальна концентрація оксиметазоліну в назальних ЛЗ для застосування як дорослими, так і дітьми з 12 років, становить 0,5 мг/мл. Відповідно для створення нової назальної композиції як судинозвужувальну речовину можна рекомендувати оксиметазолін гідрохлорид у наведених вище концентраціях.

3.1.2 Вибір антисептичного компонента

На сьогодні серед антимікробних речовин, які можна застосовувати для лікування ринітів бактеріального походження, найбільш розповсюджені четвертинні амонієві сполуки у вигляді мірамістину 0,1 мг/мл («Мірамістин» – розчин для зовнішнього застосування, «Офтамірин», «Окомістин» – краплі очні/вушні/назальні) та декаметоксину 0,2 мг/мл («Декасан» – небули для інгаляцій, розчин для інфузій, «Офталмодек», «Окодек» – очні краплі) та антибіотики (фраміцетину сульфат, неоміцин з поліміксином В) у складі препаратів «Ізофра» та «Полідекса з фенілефрином» відповідно. Зазначені ЛЗ проявляють бактеріостатичну, віруліцидну, фунгіцидну дію та здатні руйнувати мікробні клітини [64, 65].

Історично відомо, що препарати з колоїдного срібла також мають здатність до проявів високої протимікробної активності та можуть застосовуватися в ринології для дітей з 3-х років (2 %-й розчин «Протаргол»), але в складі комплексного лікарського препарату солі аргентуму здатні утворювати осади з іншими компонентами.

Саме тому для раціонального вибору антисептичного компонента у складі назальної композиції було вирішено експериментально вивчити рівень протимікробної активності основних препаратів, які представлені на фармацевтичному ринку України.

Результати проведеного дослідження наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Протимікробна активність дослідних препаратів та речовин,
представлених на фармацевтичному ринку України**

Міжнародна непатентована назва / Торгова назва препарату	Діаметри зон затримки росту, мм (число повторів n=6, довірна ймовірність P=95 %)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
Мірамістин/ «Мірамістин» 0,01 %	15,3±0,6	12,7±0,6	Ріст	Ріст	16,3±0,6	14,7±0,6
Декаметоксин/ «Декасан» 0,02 %	20,3±0,6	14,7±0,6	14,0±1,0	13,7±0,6	25,0±1,0	21,7±1,6
Хлоргексидин біглюко- нат / «Хлоргексидин біглюконат» 0,05 %	24,3±0,6	20,7±0,6	17,0±0,6	16,3±0,6	22,7±0,6	24,3±0,6
Бензалконію хлорид 0,05 %	16,0±1,0	14,3±0,6	Ріст	Ріст	18,7±0,6	12,3±0,6
Октенідин/ «Октенісепт» 0,1 %	16,0±1,0	14,7±0,6	Ріст	Ріст	19,3±1,2	13,3±0,6
Неоміцин + поліміксин В / «Полідекса з фенілефрином»	17,3±1,8	20,7±2,5	17,7±2,0	17,3±1,7	22,7±1,4	Ріст
Фраміцетину сульфат / «Ізофра»	26,4±1,9	23,1±2,0	20,3±2,5	21,7±2,3	28,5±1,6	18,6±1,8

Аналіз даних, наведених у таблиці 3.3, свідчить, що за своїми протимікробними властивостями найбільш активні препарати «Ізофра», «Хлоргексидину біглюконату» 0,05 % та «Декасан» 0,02 %, найменш активні «Бензалконію хлорид» 0,05 %, «Октенісепт» 0,1 %, «Мірамістин» 0,01 %.

Для можливості кількісного порівняння інтегральної антисептичної активності використали векторну теорію. Інтегральні показники протимікробної активності дослідних препаратів, які були обчислені за допомогою векторної теорії, наведено в таблиці 3.4.

Як видно з даних таблиці 3.4, найбільш активними діючими речовинами є фраміцетин сульфат (препарат «Ізофра»), хлоргексидин

біглюконат (препарат «Хлоргексидин біглюконат» 0,05 %) та декаметоксин («Декасан» 0,02 %).

Таблиця 3.4

**Інтегральні показники протимікробної активності дослідних препаратів,
обчислені за допомогою векторної теорії**

Міжнародна непатентована назва / Торгова назва препарату	Інтегральний показник антимікробної активності, A	Квадрат коефіцієнта кореляції, r ²
Мірамістин/ «Мірамістин» 0,01 %	1,18±0,02	0,66
Бензалконію хлорид 0,05 %	1,24±0,03	0,65
Октенідин/ «Октенісепт» 0,1 %	1,28±0,04	0,65
Неоміцин + поліміксин В / «Полідекса з фенілефрином»	1,72±0,05	0,82
Декаметоксин/ «Декасан» 0,02 %	1,84±0,06	0,95
Хлоргексидин біглюконат / «Хлоргексидин біглюконат» 0,05 %	2,07±0,02	0,98
Фраміцетину сульфат / «Ізофра»	2,21±0,04	0,99

Оскільки фраміцетин сульфат не діє на віруси та є досить дорогою субстанцією, а хлоргексидин біглюконат хімічно не сумісний з більшістю АФІ і дуже чутливий до зміни рН, то оптимальною субстанцією для використання у комплексному препараті є декаметоксин [66, 67, 72, 79, 82, 165]. При цьому інтегральний показник антимікробної активності препарату «Декасан» 0,02 % поступається у 1,1 рази показнику препарату «Хлоргексидин біглюконат» 0,05 %, у 1,2 рази показнику препарату «Ізофра» та перевищує у 1,1 рази показника препарату «Полідекса з фенілефрином», у 1,4 рази показника препарату «Октенісепт» 0,1 %, у 1,5 рази показника речовини «Бензалконію хлорид» 0,05 %, та у 1,6 рази показника препарату «Мірамістин» 0,01 %.

Для наукового обґрунтування концентрації декаметоксину в комплексному препараті було проведено додаткові експерименти з вивчення залежності його протимікробної активності від концентрації, наведені в таблиці 3.5.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.5, зі збільшенням концентрації декаметоксину підвищується і антимікробний ефект.

Таблиця 3.5

Протимікробна активність розчинів декаметоксину

Концентрація декаметоксину в розчині	Діаметри зон затримки росту, мм (число повторів n=6, довірна ймовірність P=95 %)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
Розчин 0,005 %	20,0±0,7	18,9±0,6	17,7±0,8	18,4±0,7	21,0±0,8	12,5±0,6
Розчин 0,010 %	22,3±0,6	21,0±0,8	19,8±0,7	20,3±0,8	22,7±0,6	13,8±0,7
Розчин 0,020 %	23,7±0,8	22,3±0,7	21,2±0,6	21,7±0,7	24,3±0,8	15,3±0,8
Розчин 0,050 %	25,3±0,7	23,7±0,6	22,7±0,7	22,3±0,8	25,3±0,6	16,3±0,6
Розчин 0,075 %	27,3±0,6	25,3±0,7	24,3±0,7	23,3±0,6	26,7±0,8	17,8±0,7
Розчин 0,100 %	28,3±0,8	26,3±0,6	25,7±0,8	25,3±0,7	28,0±0,7	18,8±0,8
Розчин 0,200 %	30,3±0,8	28,3±0,8	27,3±0,7	27,0±0,8	29,3±0,6	19,3±0,7

Для можливості кількісного порівняння антимікробної активності розчинів декаметоксину було розраховано їх інтегральні показники, наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Інтегральні показники протимікробної активності дослідних розчинів декаметоксину, обчислені за допомогою векторної теорії

Концентрація розчину	Інтегральний показник антимікробної активності, А	Квадрат коефіцієнта кореляції, r ²
Розчин 0,0050 %	1,79±0,06	0,98
Розчин 0,01 %	1,98±0,06	0,98
Розчин 0,02 %	2,12±0,06	0,98
Розчин 0,05 %	2,23±0,07	0,98
Розчин 0,075 %	2,38±0,07	0,98
Розчин 0,10 %	2,51±0,08	0,98
Розчин 0,20 %	2,66±0,08	0,98

Як видно з величини інтегрального показника антимікробної активності розчинів декаметоксину з різною концентрацією, наведених у таблиці 3.6, приріст концентрації у 10 разів, наприклад, для концентрацій 0,02 % та 0,20 %, призводить до збільшення інтегрального показника

антимікробної активності всього у 1,26 рази. Це свідчить про недоцільність використання високих концентрацій декаметоксину.

При цьому найбільш оптимальною концентрацією слід вважати 0,02 %, яка вже широко розповсюджена в медичній практиці, оскільки вище цієї концентрації інтегральний показник антимікробної активності незначно зростає, а нижче повільно спадає.

3.1.3 Вибір протівірусних речовин

Для наукового обґрунтування концентрації антивірусних компонентів у вигляді пара-амінобензойної кислоти та амінокапронової кислоти в комплексному препараті були проведені додаткові експерименти з вивчення їх протигрипозної активності у суміші ПАБК/АКК (№ 1 – 5,0/5,2 мг/мл, № 2 – 5,0/50,3 мг/мл, № 3 – 0,52/50,8 мг/мл), представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Протигрипозна активність модельних розчинів суміші ПАБК та АКК (співвідношення 1:1, 1:10, 1:100)

Модельний розчин № 1, ПАБК/АКК (1:1)		Модельний розчин № 2, ПАБК/АКК (1:10)		Модельний розчин № 3, ПАБК/АКК (1:100)	
концентрація суміші, мкг/мл	lgID ₅₀	концентрація суміші, мкг/мл	lgID ₅₀	концентрація суміші, мкг/мл	lgID ₅₀
5,1	3,0±0,5	2,77	3,0±0,5	20	3,0±0,5
2,6	4,0±0,5	1,38	4,0±0,5	10	4,0±0,5
1,3	4,0±0,5	0,69	5,0±0,5	5,0	4,0±0,5
0,64	5,0±0,5	0,35	5,0±0,5	2,5	4,0±0,5
0,32	5,0±0,5	0,17	6,0±0,5	1,25	4,0±0,5
0,16	6,0±0,5	0,086	6,0±0,5	0,62	4,0±0,5
0,080	7,0±0,5	0,043	7,0±0,5	0,31	6,0±0,5
Контроль вірусу	10,0±0,5	Контроль вірусу	10,0± 0,5	Контроль вірусу	10,0± 0,5

Примітка. Відносна помилка концентрації речовини в розчині становила не більше 5 %; число повторів $n=3$, довірча ймовірність $P=0,95$.

З даних, наведених у таблиці 3.7, видно, що в умовах *in vitro* дослідів,

протівірусна активність майже еквівалентна для модельних розчинів суміші ПАБК та АКК № 1 (1:1), № 2 (1:10) та № 3 (1:100), при цьому ефективна концентрація АФІ у сумішах речовин, яка інгібує 50 % вірусу, відповідно дорівнює в середньому 0,48 мг/мл (середнє в діапазоні 0,32÷0,64 мг/мл), 0,52 мг/мл (середнє в діапазоні 0,35÷0,69 мг/мл) та 0,47 мг/мл (середнє в діапазоні 0,31÷0,62 мг/мл).

Отже, враховуючи, те що розчин суміші ПАБК та АКК під номером № 3 (1:100) має виску концентрацію АКК (біля 50 мг/мл), яка, як буде показано нижче, надає композиції оптимальну величину ізотонічності, то саме це співвідношення протівірусних компонентів можна вважати оптимальним.

3.1.4 Вибір допоміжних речовин

Обґрунтування вибору загусника.

Сьогодні, у зв'язку з розвитком фармацевтичної промисловості та науки в цілому, існує великий асортимент як активних, так і допоміжних фармацевтичних субстанцій. Але при їх виборі в складі будь-якого лікарського препарату необхідне експериментальне дослідження взаємодії допоміжних речовин з АФІ та виявлення можливого впливу на організм людини [28, 134].

Допоміжні речовини здатні не лише надавати певну лікарську форму та задовольняти споживчі вимоги, а й посилювати фармакологічну активність основних компонентів (забезпечення пролонгованої дії, швидкості та повноти розчинення). Необхідно також відмітити використання консервантів та антиоксидантних систем у створенні лікарських препаратів, що забезпечує тривалу стабільність і подовження терміну придатності [40, 122].

Для забезпечення пролонгованої дії АФІ у складі назального препарату доцільне використання високомолекулярних полімерів, а саме похідних целюлози [102, 108].

Основні представники зазначеної групи згущувачів [108, 135], які найчастіше використовуються у складі ліків, наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Представники похідних целюлози, що застосовуються у складі ЛЗ

Назва полімеру	Основні характеристики	Сфера застосування	Переваги чи недоліки
Гідроксі-етилцелюлоза (ГЕЦ)	Добре розчиняється у воді.	Загусник та пом'якшувальна речовина (в офтальмології); зв'язувальний та плівкотворний компонент (при виробництві таблеток).	Проявляє дратівливі властивості на слизові оболонки (внаслідок утворення при гідролізі гліколю) та заборонена у складі ліків для внутрішнього застосування.
Гідрокси-пропілметилцелюлоза (ГПМЦ)	Білий (кремувато-білий) волокнистий порошок (гранули) без запаху і смаку. Розчиняється у воді з утворенням в'язких колоїдних розчинів; нерозчинна у хлороформі й етанолі (95 %).	Загусник, стабілізатор, емульгатор та суспендуєча речовина (в складі офтальмологічних препаратів, гелей та мазей для зовнішнього застосування); гелеутворювач; плівкоутворювач і пролонгатор (при виготовленні таблеток).	Не утворює комплексів із солями металів та іонними сполуками. При нанесенні на слизові оболонки не викликає алергії чи подразнення. Під час науково-дослідних робіт було встановлено, що ГПМЦ загущує водні розчини у дуже малих кількостях. Водні розчини зберігають стабільну в'язкість протягом тривалого часу зберігання.
Карбокси-метилцелюлоза (КМЦ)	Білий чи жовтуватий аморфний порошок без запаху і смаку. Добре розчинний у воді, не отруйний.	Покращує розпадання таблеток; плівкоутворювач, загусник, емульгатор та в складі офтальмологічних лікарських препаратів.	У ході проведених науково-дослідних робіт встановлено, що КМЦ випадає в осад з катіон-активними компонентами, а саме у водному розчині з декаметоксином дихлоридом спостерігається утворення мутного розчину. Отже, КМЦ є небажаним компонентом у назальному спреї.
Метилцелюлоза (МЦ)	Білий, волокнистий порошок, майже без запаху й смаку. Розчинна в льодяній оцтовій кислоті, суміші етанолу та хлороформу. Нерозчинна в ацетоні, гарячій воді.	Пролонгатор, зв'язувальний компонент (у складі таблеток), а з високою в'язкістю для покращення їх розпадання; емульгатор та суспендуєча речовина. Використовується в складі пероральних сиропів, як стабілізатор; пролонгатор для офтальмологічних препаратів; у складі препаратів з проносною дією та для регулювання апетиту.	Зв'язувальний та пролонгуючий компонент при виробництві таблеток, для нанесення покриття на ядра таблеток, для виготовлення емульсій оливкової, арахісової та мінеральної олій, в складі цукрових сиропів як стабілізатор.

Аналіз даних таблиці 3.8 свідчить, що основні похідні целюлози широко застосовуються в фармацевтичній промисловості в складі багатьох лікарських препаратів різноманітних фармакологічних груп. Наведені полімери не токсичні та не отруйні. А КМЦ та МЦ – фізіологічно індиферентні сполуки, широко використовувані в складі офтальмологічних ЛЗ [8, 123]. Але на підставі вивчення літературних джерел [8, 38, 40-42, 69, 134] визначено, що саме ГПМЦ має здатність до загущування водних розчинів у дуже малій концентрації та не утворює осадів з іншими компонентами назального препарату. Саме тому, як допоміжна речовина, що буде забезпечувати необхідну в'язкість та пролонгованість дії водного розчину, була обрана ГПМЦ.

Визначення концентрації, необхідної для задоволення реологічних показників назального препарату, було досліджено на серії приготованих водних розчинів ГПМЦ та перевірки останніх на здатність до розпилювання з контейнера. В процесі дослідження використано стандартний полімерний контейнер з клапанно-розпилювальним механізмом (BONA3409ABA, Китай) та приготовано водні розчини ГПМЦ (*HPMC 2208 K 100 M*) в діапазоні концентрацій (% м/о): 0,05; 0,10; 0,25; 0,40; 0,50; 0,75; 1,00.

Основні технічні характеристики клапанно-розпилювального механізму представлено в таблиці 3.9.

Результати проведеного дослідження відносно здатності розчинів ГПМЦ до розпилювання (число повторів $n=5$) наведено в таблиці 3.10.

За результатами дослідження, наведеними в табл. 3.10, можна зробити висновок, що розчин ГПМЦ у воді, здатний до розпилювання, має максимальну концентрацію 0,25 % м/о.

Розчини ГПМЦ у воді вище цієї концентрації втрачають здатність до розпилювання, оскільки їх в'язкість значно підвищується.

Отже, для забезпечення пролонгованості дії активних компонентів та надання водному розчину спрея оптимальної в'язкості було обрано концентрацію ГПМЦ – 0,25 % м/о.

Таблиця 3.9

Технічні характеристики клапанно-розпилювального механізму

Зовнішній вигляд	Каталожний номер	Матеріал	Тип та розмір горловини	Дозування
	BONA3409ABA	Пластик – поліпропілен	Кріплення до флакону – нагвинчування	130 мкл
		Додатковий матеріал 1 – пластик поліетилен	Тип – 415	
		Додатковий матеріал 2 – сталь	Розмір – 18 мм	

Таблиця 3.10

Здатність водних розчинів ГПМЦ до розпилювання

Концентрація ГПМЦ у воді, % м/о	Здатність розчину до розпилювання, +/-	В'язкість, сСт
0,05	+	0,24±0,02
0,10	+	1,2±0,1
0,25	+	8,7±0,8
0,40	-	25,9±2,5
0,50	-	48±4
0,75	-	105±10
1,00	-	430±40

*Примітка. Позначка (+) означає, що розчин розпилюється за допомогою клапанно-розпилювального механізму BONA3409ABA. Позначка (-) означає, що розчин не розпилюється.

Обґрунтування вибору компонентів для забезпечення оптимального рН назального розчину.

За даними наукової літератури оптимальна величина рН для назального спрею повинна знаходитися в діапазоні рН=6,5÷8,0 [133]. Для досягнення цього діапазону рН в технології назальних препаратів використовують такі види буферних компонентів: калію дигідрофосфат, дикалію гідрофосфат, натрію дигідрофосфат, динатрію гідрофосфат, натрію цитрат, натрію

тетраборат, їх кристалогідрати та ін., а також розчини гідроксиду натрію або фосфорної кислоти для корекції рН. Однак, у доступній літературі не описані фізико-хімічні параметри, за якими виробники їх обирають. Тому нами було вирішено вивчити біферну ємність основних буферних розчинів з перелічених вище компонентів, оскільки цей показник дозволяє науково обґрунтувати їх вид, а за допомогою осмоляльності – їх концентрацію.

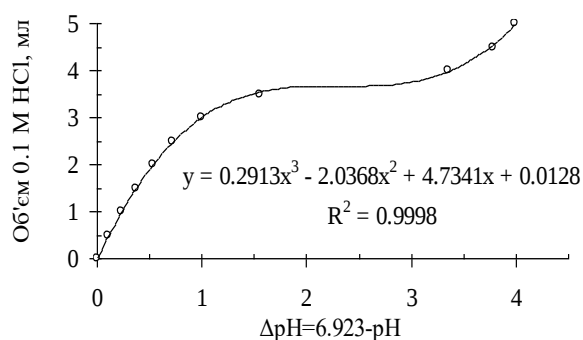
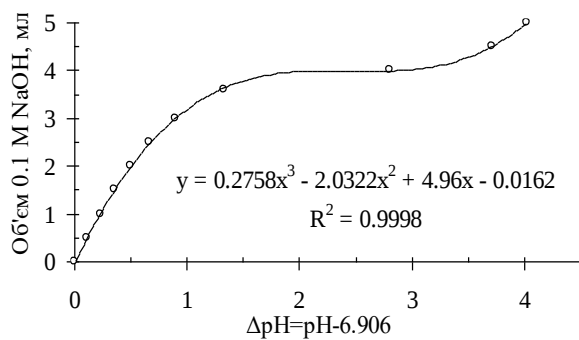
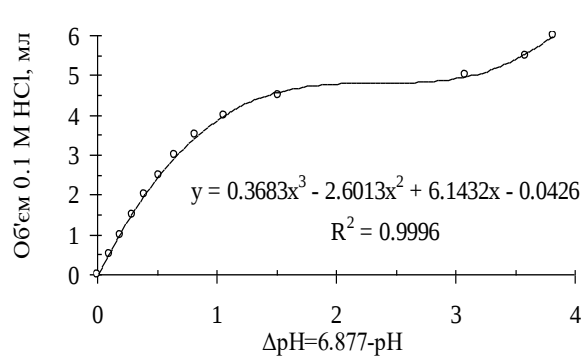
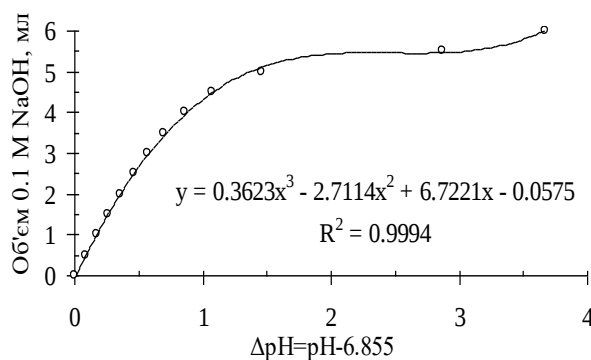
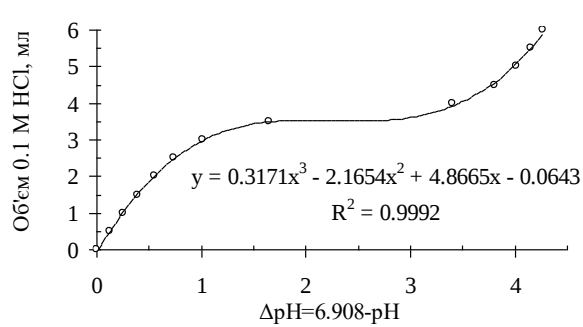
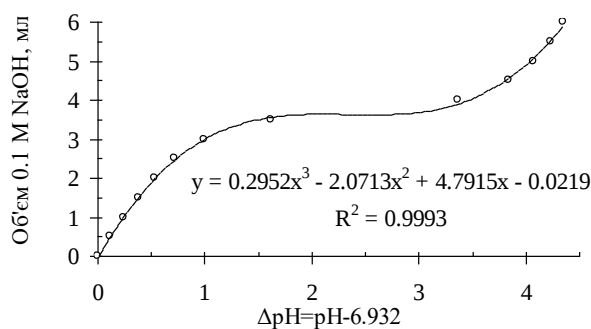
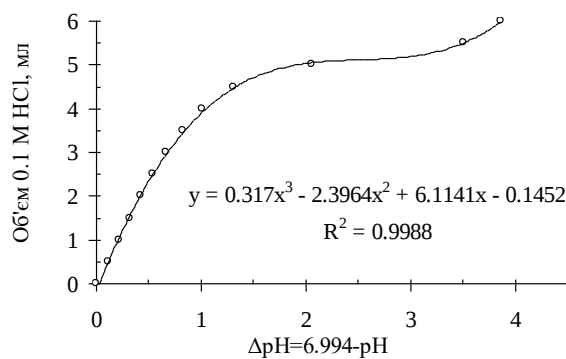
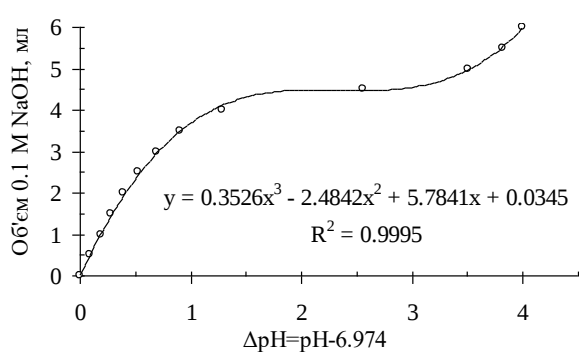
Експериментальні дані з визначення буферної ємності, буферних розчинів з калію дигідрофосфату, дикалію гідрофосфату, натрію дигідрофосфату, динатрію гідрофосфату, натрію цитрату, натрію тетраборату наведено на рис. 3.1–3.6.

За допомогою регресійних рівнянь, представлених на рис. 3.1–3.6, було розраховано величину об'єму лугу та кислоти (об'єм, який потрібно додати до буферу для відхилення його рН на одну одиницю). Величину буферної ємності буферного розчину за лугом (B_b) та кислотою (B_a) розраховували за рівнянням (2.1). Отримані результати представлено в табл. 3.11 та на рис. 3.7.

Як видно з даних табл. 3.11 та рис. 3.7, найбільшу величину буферної ємності в оптимальному діапазоні рН для назальної композиції має дикалію гідрофосфат ($B_b=0,017$, $B_a=0,016$) та динатрію гідрофосфат ($B_b=0,015$, $B_a=0,016$), за ними йдуть калію дигідрофосфат ($B_b=0,013$, $B_a=0,012$) та натрію дигідрофосфат ($B_b=0,012$, $B_a=0,012$), а натрію цитрат ($B_b=0,002$, $B_a=0,011$) та натрію борат ($B_b=0,002$, $B_a=0,0005$) мають найменші значення буферної ємності. Отже, найбільш оптимальний буферний компонент для отримання буферного розчину композиції є дикалію гідрофосфат та концентрована фосфорна кислота.

Результати вивчення буферної ємності за кислотою та лугом обраного компонента дикалію гідрофосфату з різною концентрацією наведено на рис. 3.8–3.11.

За допомогою регресійних рівнянь, представлених на рис. 3.8–3.11, було розраховано величину об'єму лугу та кислоти, на підставі яких визначено величину буферної ємності розчину дикалію гідрофосфату з різною концентрацією 0,01, 0,03, 0,05 та 0,10 М. Отримані результати представлено в таблиці 3.12.

Рис. 3.1 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М KH_2PO_4 Рис. 3.2 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М K_2HPO_4 Рис. 3.3 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М NaH_2PO_4 Рис. 3.4 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М Na_2HPO_4

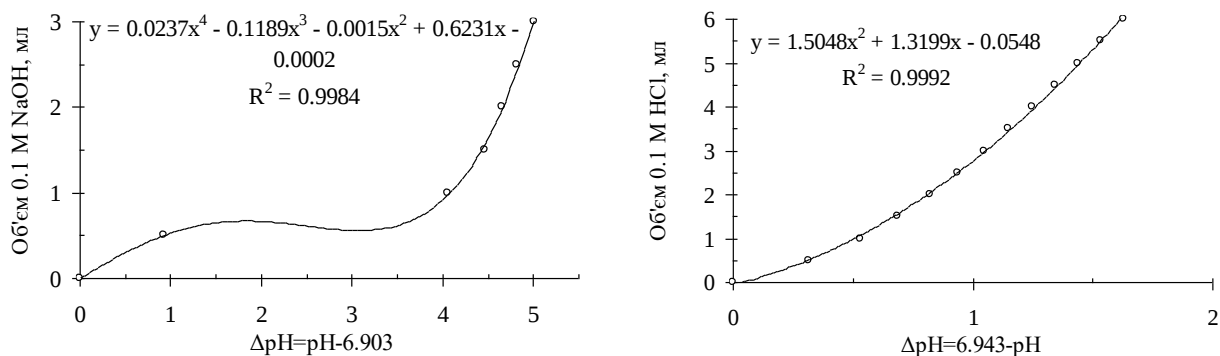


Рис. 3.5 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М натрію цитрат

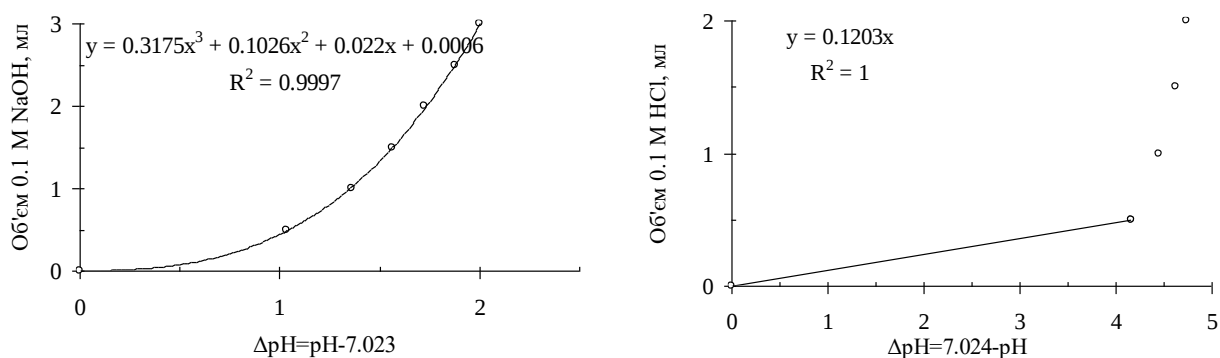


Рис. 3.6 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М натрію борат

Таблиця 3.11

Величина буферної ємності буферних розчинів за кислотою та лугом

№	Тип буферного розчину	Розрахований об'єм лугу, мл	Буферна ємність за лугом (B_b), моль/л	Розрахований об'єм кислоти, мл	Буферна ємність за кислотою (B_a), моль/л
1	0,03 М KH_2PO_4	3,19	0,013	3,00	0,012
2	0,03 М K_2HPO_4	4,32	0,017	3,87	0,016
3	0,03 М NaH_2PO_4	2,99	0,012	2,95	0,012
4	0,03 М Na_2HPO_4	3,69	0,015	3,89	0,016
5	0,03 М натрію цитрат	0,53	0,002	2,77	0,011
6	0,03 М натрію борат	0,44	0,002	0,12	0,0005

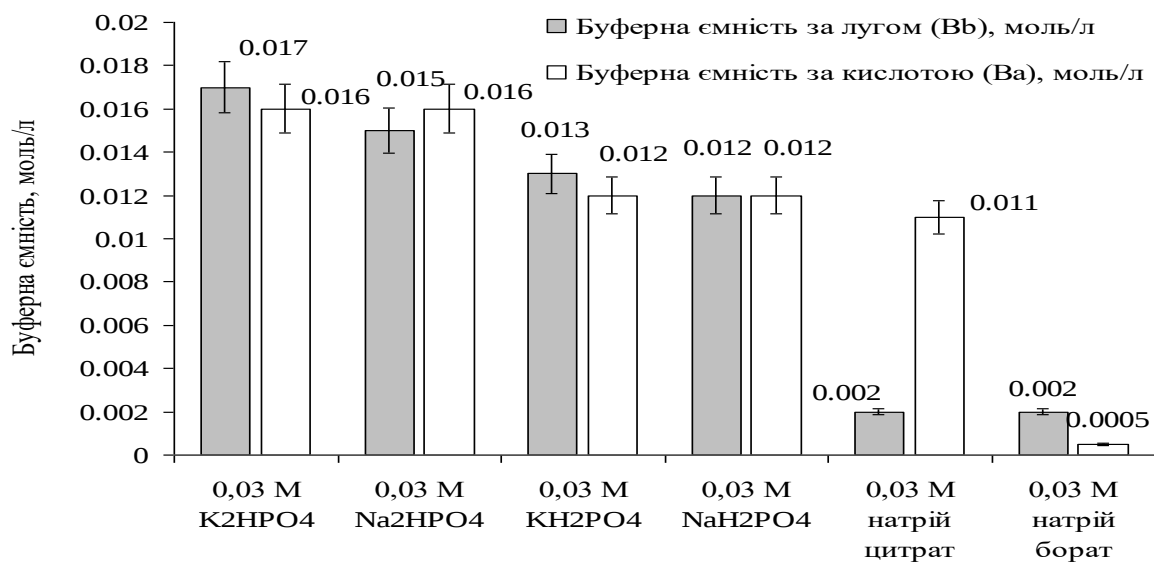
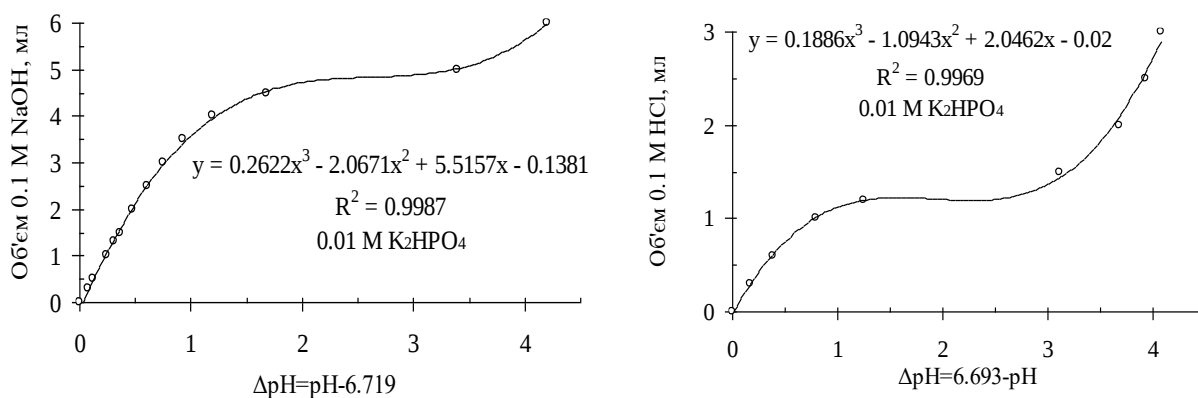
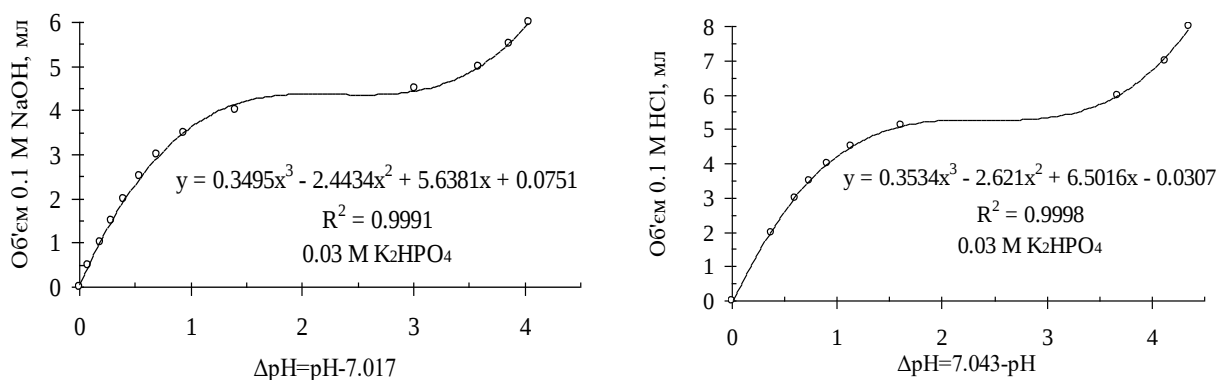
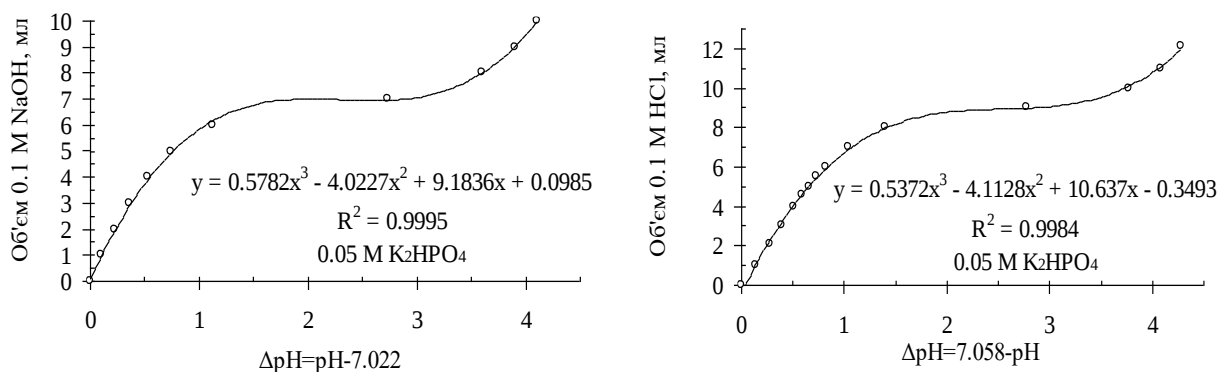
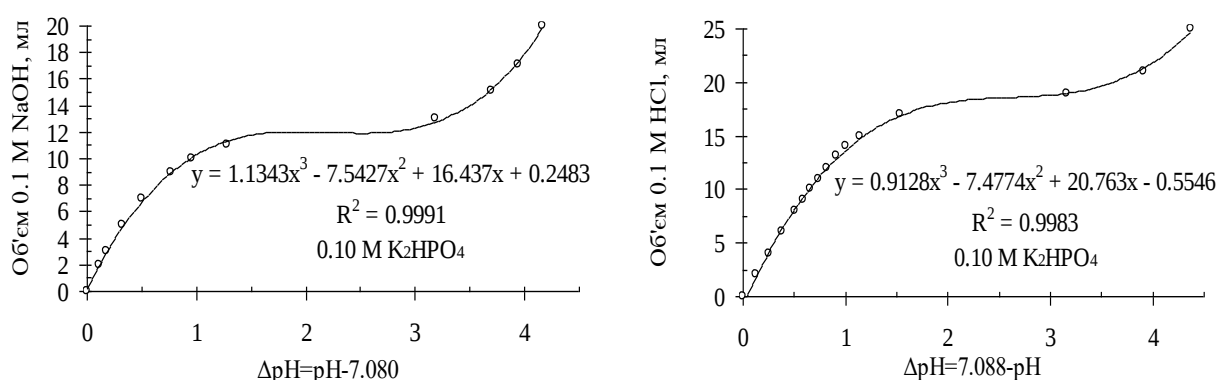


Рис. 3.7 Буферна ємність різних видів буферних розчинів

Рис. 3.8 Експериментальна залежність для буфера 0,01 М K₂HPO₄Рис. 3.9 Експериментальна залежність для буфера 0,03 М K₂HPO₄

Рис. 3.10 Експериментальна залежність для буфера 0,05 М К₂НРО₄Рис. 3.11 Експериментальна залежність для буфера 0,10 М К₂НРО₄

Таблиця 3.12

Величина буферної ємності буферних розчинів за кислотою та лугом для дикалію гідрофосфату з різною концентрацією

№	Концентрація буферного розчину К ₂ НРО ₄ , М	Розрахований об'єм лугу, мл	Буферна ємність за лугом (B_b), моль/л	Розрахований об'єм кислоти, мл	Буферна ємність за кислотою (B_a), моль/л
1	0,01	3,57	0,0072	1,12	0,0045
2	0,03	3,62	0,015	4,20	0,017
3	0,05	5,84	0,023	6,71	0,027
4	0,10	10,28	0,041	13,64	0,055

Експериментальні дані, наведені в таблиці 3.12, було використано для визначення залежності величини буферної ємності буферного розчину дикалію гідрофосфату від його молярної концентрації, представлені на рис. 3.12.

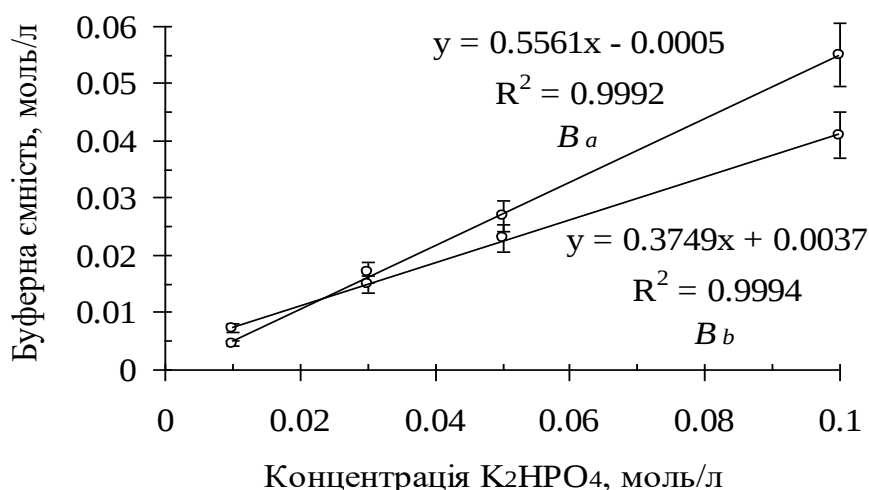


Рис. 3.12 Експериментальна залежність буферної ємності за кислотою (B_a) та лугом (B_b) від концентрації K_2HPO_4

Як видно з наведених графіків, буферна ємність за кислотою (B_a) та лугом (B_b) для буферних розчинів дикалію гідрофосфату має лінійну залежність від його молярної концентрації.

Для обґрунтування концентрації обраного буферного компонента нами було додатково визначено осмоляльність буферних розчинів з різною молярною концентрацією. Результати наведено на рис. 3.13.

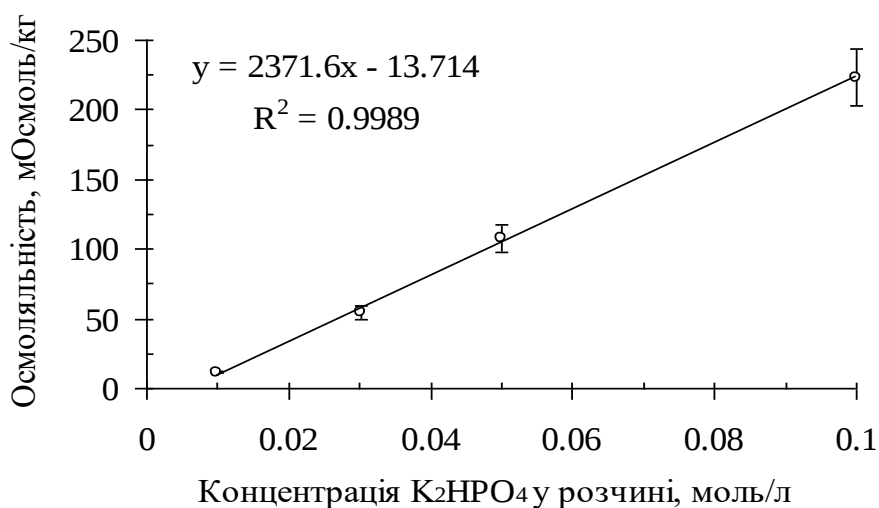


Рис. 3.13 Експериментальна залежність осмоляльності буферного розчину від концентрації K_2HPO_4

Як видно з графіку, наведеного на рис. 3.13, залежність осмоляльності від концентрації дикалію гідрофосфату має лінійну залежність. При цьому буферний розчин з концентрацією 0,03 М дикалію гідрофосфату має величину осмоляльності біля 54 ± 6 мОсмоль/кг, що незначно впливає на величину осмоляльності розроблюваної композиції (див. табл. 3.13) та дозволяє упевнено стабілізувати її рН.

Отже, для забезпечення величини рН розчину назального спрею в оптимальному діапазоні було обрано простий у приготуванні 0,03 М буферний розчин дикалію гідрофосфат, описано в ДФУ. При цьому раціональна концентрація дикалію гідрофосфату в цьому розчині дорівнює 0,03 М або 0,52 % м/о (5,2 мг/мл).

Обґрунтування вибору компонентів для забезпечення ізотонічності водного розчину.

Для забезпечення фізіологічної індиферентності фармацевтичної композиції та зменшення можливого дискомфорту при її застосуванні необхідно досягти ізотонічності водного розчину. За даними наукової літератури для назальних ЛЗ, оптимальний діапазон ізотонічності водного розчину повинен знаходитися в діапазоні $I=0,5-4,0$ % в еквіваленті концентрації натрію хлориду [133].

Забезпечення ізотонічності в комбінованому назальному препараті можна досягти завдяки концентрації АКК. При цьому необхідну концентрацію АКК, яка забезпечить ізотонічність назальній композиції, можна орієнтовно розрахувати за допомогою коефіцієнта ізотонічності за натрію хлоридом ($E=0,27$). Так, наприклад, теоретична величина ізотонічності для 5 % розчину АКК дорівнює $I=5,0 \cdot 0,27=1,35\%$ в еквіваленті концентрації натрію хлориду, що знаходиться в оптимальному діапазоні.

Для експериментального визначення величини ізотонічності розчину назальної композиції в еквіваленті концентрації натрію хлориду було вивчено залежність концентрації натрію хлориду в розчині від її величини осмоляльності. Отриману залежність наведено на рис. 3.14.

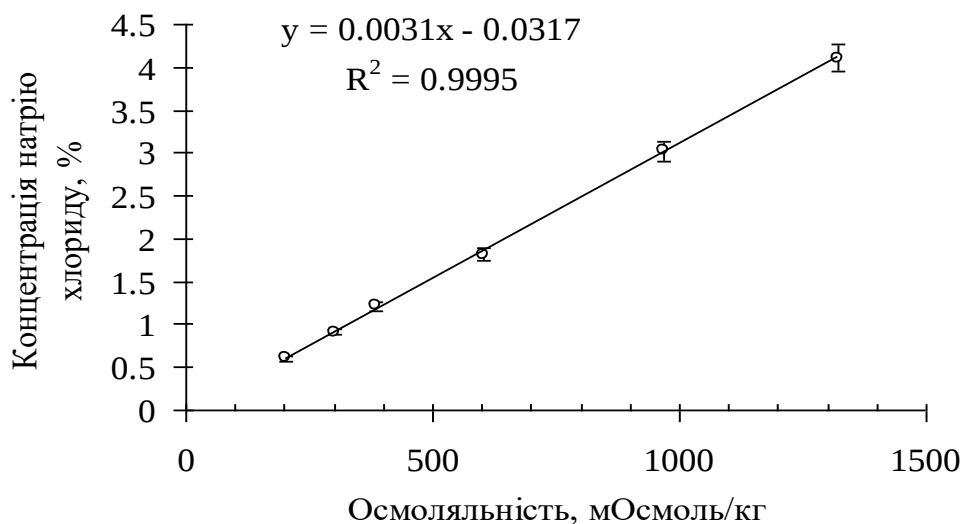


Рис. 3.14 Залежність концентрації натрію хлориду від осмоляльності розчину

Як видно з даних рис. 3.14, залежність добре апроксимується лінійною регресією з коефіцієнтом кореляції $r=0,99$, що свідчить про функціональну залежність.

Було виявлено, що ізотонічність назальної композиції не може бути експериментально знайдена за допомогою кріоскопічного метода, оскільки цей розчин не замерзав внаслідок присутності ГПМЦ, що не давало змогу визначити його осмоляльність зазначеним методом. Тому було прийнято рішення вивчити осмоляльність назальної композиції, яка не містила загущувач – ГПМЦ.

Результати вивчення ізотонічності розчину назальної композиції без загущувача в еквіваленті концентрації натрію хлориду наведено в табл. 3.13.

Як видно з даних табл. 3.13, експериментально визначена величина ізотонічності розчину назальної композиції без загущувача в еквіваленті концентрації натрію хлориду дорівнює $1,33 \pm 0,01$ %, що добре співпадає з теоретично розрахованою величиною, яка була розрахована за коефіцієнтом ізотонічності для АКК (1,35 %).

Отримані результати свідчать, що розроблена композиція має оптимальну величину ізотонічності.

Таблиця 3.13

**Ізотонічність розчину назальної композиції без загущувача в еквіваленті
концентрації натрію хлориду**

№	Буфер	Композиція без буфера та загущувача	Композиція без загущувача	
	Осмоляльність, мОсмоль/кг			Еквівалент концентрації натрію хлориду, %
1	55	375	439	1,33
2	50	381	433	1,31
3	61	377	440	1,33
4	50	385	436	1,32
5	54	380	442	1,34
X $\pm$ Δ X	54 $\pm$ 6	380 $\pm$ 5	438 $\pm$ 4	1,33 $\pm$ 0,01

Таким чином, на підставі проведених досліджень розроблено склад комбінованого назального спрею: декаметоксину дихлорид – 0,02 % (або 0,20 мг/мл); оксиметазолін гідрохлорид – 0,05 % (або 0,50 мг/мл); АКК – 5,0 % (або 50,0 мг/мл); ПАБК – 0,05 % (або 0,50 мг/мл); допоміжні речовини: дикалію гідрофосфату – 0,52 % (або 5,2 мг/мл); ГПМЦ (НРМС 2208 К 100 М) – 0,25 % (або 2,5 мг/мл), кислоти фосфорної концентрованої до рН=7,0 $\pm$ 0,5, води до 100 % (до 1,0 мл).

Визначення розміру частинок назального спрею.

Для назального спрею на основі ГПМЦ з концентрацією 0,25 % було визначено середній розмір частинок спрею.

Результати визначення розподілу частинок спрею за їх розміром ($n=5$, $P=0,95$):

- діаметр частинок D_v (10 %) – 45,51 $\pm$ 0,82 мкм;
- діаметр частинок D_v (50 %) – 67,13 $\pm$ 0,94 мкм;
- діаметр частинок D_v (90 %) – 102,6 $\pm$ 1,65 мкм;
- середній об'ємний діаметр частинок – 71,75 $\pm$ 1,10 мкм (рис. 3.15).

Як видно з наведених даних, середній об'ємний діаметр частинок модельного розчину спрею складає 72 $\pm$ 1 мкм, що відповідає оптимальному діапазону значень для зазначеного параметру.

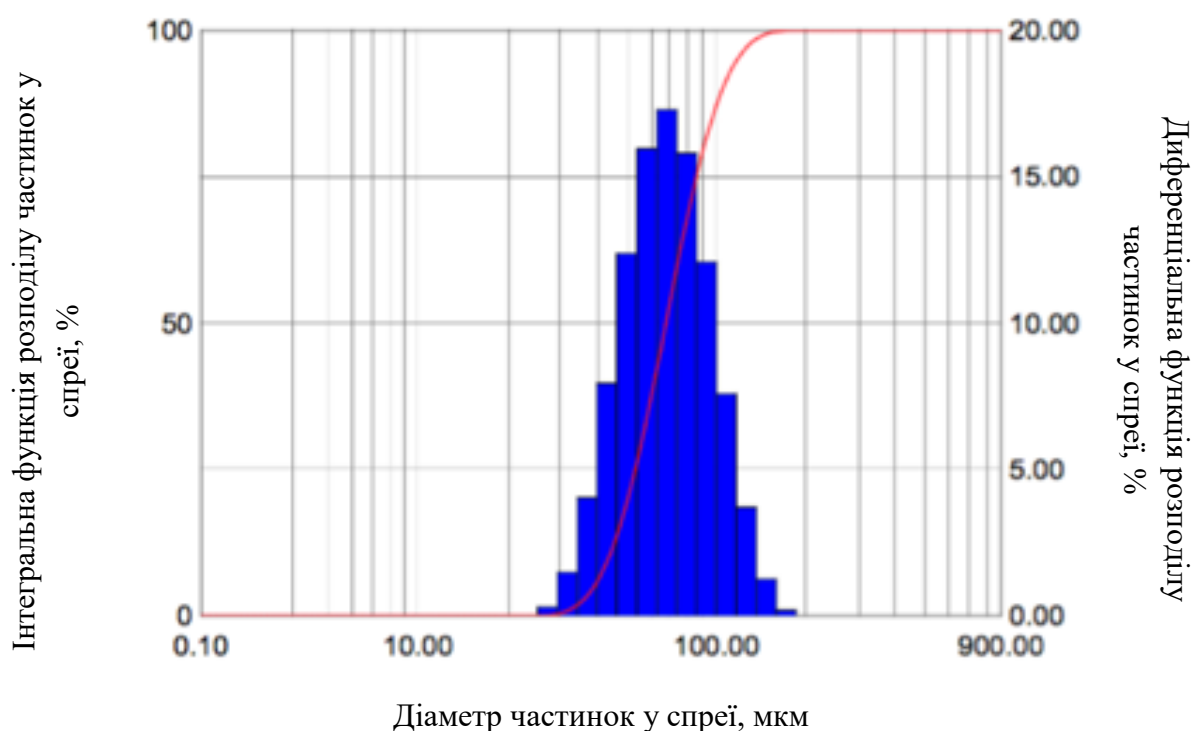


Рис. 3.15 Розподіл частинок модельного розчину назального спрею за їх розміром

За даними наукової літератури [26-27, 38, 75-76, 99, 133], оптимальний розмір частинок для назального спрею повинен знаходитися в діапазоні 10÷100 мкм.

Новизна складу комбінованого назального спрею з комплексною дією захищена патентами України на корисну модель «Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів» № 13542 від 11.09.2017 [142] та «Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань» № 83708 від 25.09.2013 [141].

3.2 Розробка технології комбінованої назальної композиції

Проведені фізико-хімічні експериментальні дослідження виявили, що АФІ назального препарату: АКК, ПАБК, оксиметазоліну гідрохлорид, декаметоксину дихлорид – добре розчинні у воді, однак останній компонент утворює піну при інтенсивному перемішуванні [38]. Серед допоміжних

речовин дикалію гідрофосфат та ГПМЦ добре розчинні у воді. Однак зазначено, що ГПМЦ утворює стійку піну при його змішуванні з декаметоксину дихлоридом.

Отже, процес змішування компонентів більш раціонально розділити на два етапи:

- на першому етапі доцільно приготувати розчин буферу (дикалію гідрофосфат, який нейтралізовано до $pH=7,0\pm0,5$ за допомогою концентрованої фосфорної кислоти), в якому розчинити ГПМЦ;
- на другому етапі до розчину додається необхідна кількість води та інших АФІ.

Слід відзначити ще одну особливість, оскільки ПАБК є фактором росту мікроорганізмів, то назальний розчин повинен бути стерильним для уникнення мікробного псування препарату впродовж його зберігання.

З урахуванням вищенаведеного, технологічний процес виготовлення назального спрею комплексної дії повинен включати такі основні стадії: підготовка сировини; приготування розчину; стерилізуюча фільтрація; пакування інтраназального спрею [97, 110, 111].

Виробництво назального спрею з вказівкою критичних параметрів та стадій зображено на схемі (рис. 3.16).

3.2.1 Вибір температурного режиму та швидкості обертання перемішуючого пристрою

Верхню межу температури, при якій спостерігається золь-гель перехід ГПМЦ, тобто відбувається утворення його осаду, визначали за допомогою спектрофотометричного методу з вивченням пропускної здатності розчину полімеру при довжині хвилі 800 нм за різних температур.

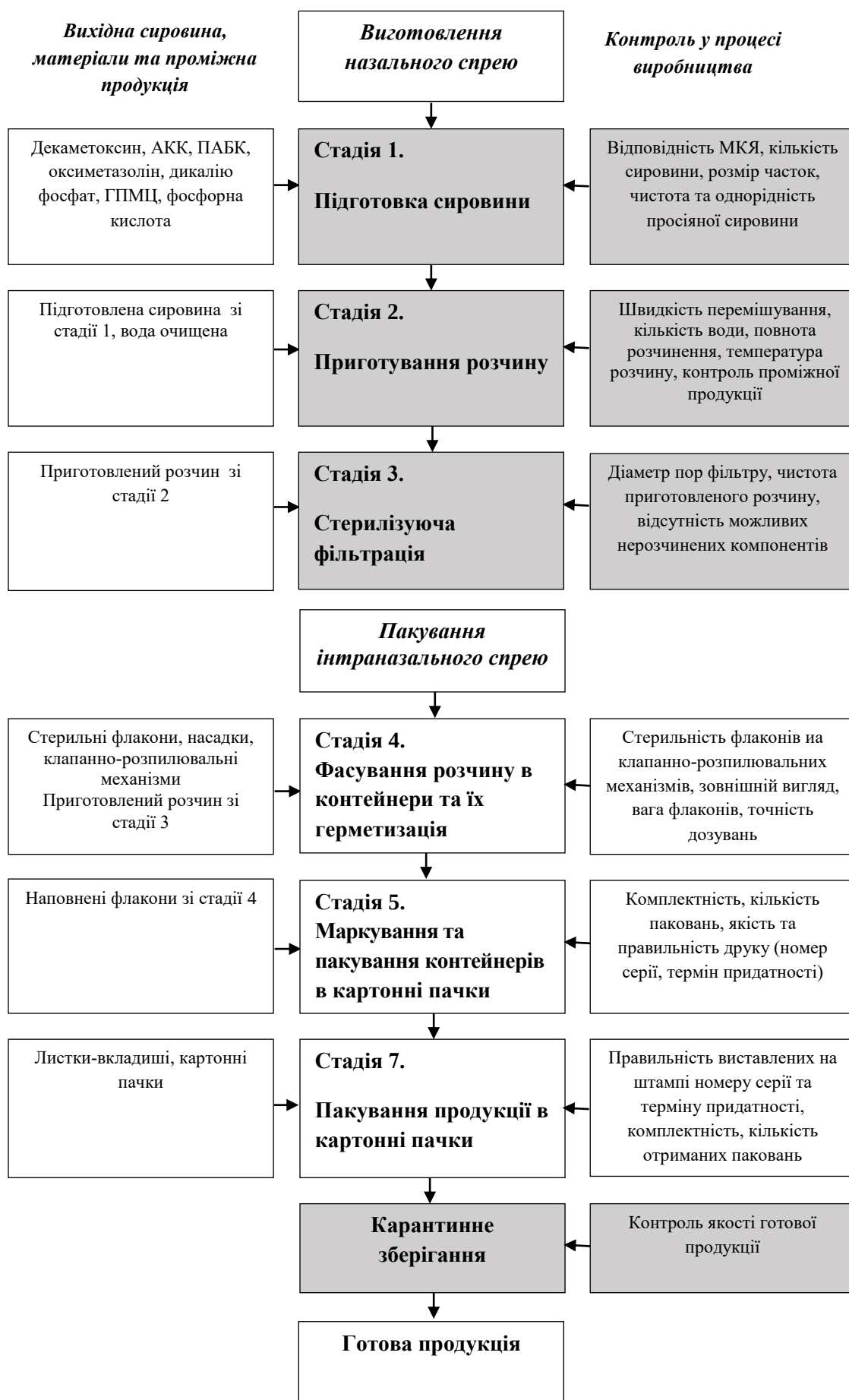


Рис. 3.16 Технологічна схема виготовлення назального спрею

Експериментальну залежність пропускної здатності 0,25 % розчину ГПМЦ (НРМС 2208 К 100 М) у буферному розчині від температури зображено на рис. 3.17.

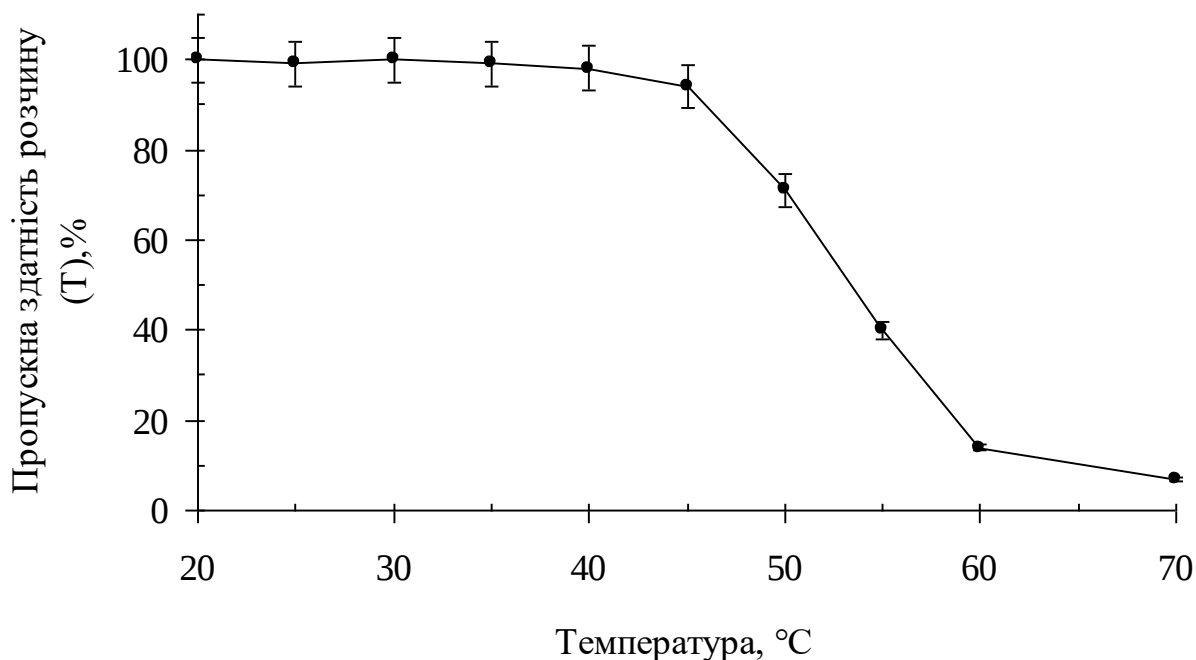


Рис. 3.17 Залежність пропускної здатності 0,25 % розчину ГПМЦ у буфері від температури

Як видно з наведеної залежності, зображеної на рис. 3.17, початок процесу утворення осаду ГПМЦ у розчині буфера спостерігається вище 45 °C. Відповідно процес розчинення ГПМЦ слід вивчати не вище цієї температури.

У попередніх дослідах було з'ясовано, що одночасне перемішування АФІ (зокрема декаметоксину дихлориду) з допоміжними речовинами (зокрема ГПМЦ) не доцільно проводити, оскільки відбувається значне піноутворення з утворенням стійкої піни. Тому було прийнято рішення, окремого розчинення допоміжних речовин з подальшим додаванням води та інших АФІ.

Мірний стакан об'ємом 200 мл поміщали в термостат, додавали 60 мл води, перемішували до вирівнювання температури, розчиняли 0,52 г дикалію фосфату, по краплях додавали кислоту фосфорну до $\text{pH}=7,0\pm0,5$ та 0,25 г

ГПМЦ і спостерігали за процесом розчинення. Розчинення вважалося закінченим, коли в розчині зникали грудочки ГПМЦ.

Результати вивчення впливу швидкості обертання перемішуючого пристрою на час повного розчинення ГПМЦ у буферному розчині при різних температурах (25 °С, 35 °С та 45 °С) наведено на рис. 3.18.

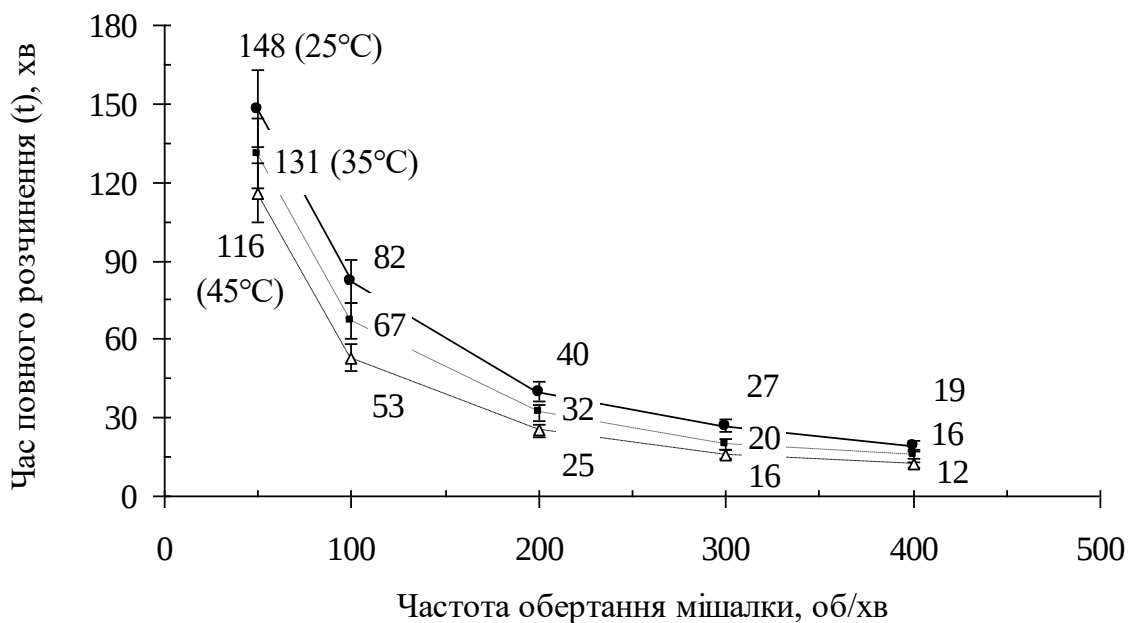


Рис. 3.18 Вплив швидкості обертання перемішуючого пристрою на процес розчинення

Як видно з кривих, наведених на рис. 3.18, найшвидше ГПМЦ розчиняється у буфері при 45 °С (нижня крива). При цьому, оптимальна частота мішалки знаходиться на рівні 200 об/хв (розрахована величина Рейнольдса дорівнює 16 000), оскільки за цієї частоти та температури для повного розчинення ГПМЦ у буферному розчині потрібно біля $25 \pm 2,5$ хв перемішування, а піноутворення було мінімальне. При частоті обертання 300 та 400 об/хв (розрахована величина Рейнольдса дорівнює відповідно 24 000 та 32 000) хоча і відбувалося більш швидке розчинення полімеру ($16 \pm 1,5$ та $12 \pm 1,3$ хв), однак при цьому спостерігалось утворення значної кількості піни, яка тривалий час не інактивувалась.

Таким чином, оптимальною температурою для процесу розчинення ГПМЦ та інших компонентів можна вважати від 40 °С до 45 °С.

3.2.2 Вибір фільтруючого матеріалу

Для стерилізації назальної композиції було обрано метод фільтрування. Оскільки за цих умов не відбувалося негативного впливу температури на полімер ГПМЦ, який випадає в осад при підвищенні температури (см. рис. 3.2).

У зв'язку з тим, що матеріал фільтру може адсорбувати АФІ, були проведені дослідження з вивчення впливу фільтрів на досліджувану назальну композицію. Для цього 10 мл розчину композиції за допомогою шприцу пропускали через фільтр, а отриманий фільтрат аналізували на кількісний вміст АФІ.

Результати вивчення впливу фільтру на склад фармацевтичної композиції після фільтрування наведено в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Вплив матеріалу фільтру на склад фармацевтичної композиції після фільтрування

Назва фільтра (матеріал)	Концентрація діючої речовини після фільтрації, мг/мл*			
	АКК	ПАБК	Оксиметазоліна гідрохлорид	Декаметоксина дихлорид
Вихідний розчин	50,6±1,0	0,49±0,01	0,51±0,01	0,201±0,004
Chromafil AO-20/25 (Polyamide)	50,2±1,0	0,37±0,01	0,45±0,01	0,114±0,004
Chromafil Xtra GF 100/25 (Glass fibre)	50,4±1,0	0,48±0,01	0,50±0,01	0,152±0,004
Cromafil Xtra CA-45/25 (Cellulose acetate)	50,5±1,0	0,48±0,01	0,49±0,01	0,198±0,004
Biofil syringe filter (PVDF)	50,4±1,0	0,48±0,01	0,50±0,01	0,198±0,004
Sartorius Ministart SRP 25 (PTFE)	50,5±1,0	0,49±0,01	0,51±0,01	0,200±0,004

* Примітка. Середню величину концентрації та її похибку ($X \pm \Delta X$) розраховували при кількості повторів $n=3$, довірчій ймовірності $P=0,95$.

Як видно з даних, наведених в табл. 3.15, АФІ найменше поглинаються на фільтрах з матеріалу СА, PTFE та PVDF. Однак було відмічено, що під час використання фільтру з матеріалом PTFE процес фільтрування розчину потребував значного механічного зусилля, а матеріал СА являє собою волоконний матеріал, з якого в розчин можуть відділятися частинки фільтру, тому було прийнято рішення використовувати фільтри з PVDF.

З вищенаведених даних видно, що фільтром для фінішної стерилізації слід використовувати мембранні PVDF-фільтри з діаметром пор 0,20 мкм, які не впливають на склад фармацевтичної композиції та мають прийнятні гідродинамічні характеристики. Слід відмітити, що СА-фільтри з діаметром пор 0,20-0,45 мкм можна використовувати як передфільтр для зменшення навантаження на мембранні PVDF-фільтри.

3.3 Технологія комбінованої назальної композиції

Підготовка виробництва.

Санітарна підготовка виробництва, відповідно до технічного регламенту на виробництво ЛЗ, затвердженого наказом МОЗ України «Методичні рекомендації щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів», включає такі основні стадії: підготовка вентиляційного повітря, приготування дезінфікуючих розчинів та антисептиків, підготовка персоналу та спеціального одягу до роботи, підготовка виробничих приміщень, обладнання та інвентарю.

Виробнича ділянка, в якій вихідні субстанції АФІ та допоміжних речовин можуть контактувати з зовнішнім середовищем, повинна забезпечуватись фільтраційним повітрям та відповідати вимогам до зовнішнього середовища класу чистоти D, стерильна проміжна продукція повинна зберігатися в стерильному збірнику, а розливатися в умовах середовища класу чистоти B [75, 87].

Усі технологічні операції повинні проводитися з урахуванням вибухонебезпечних і токсичних властивостей АФІ, напівпродуктів та матеріалів, використаних у виробництві назального спрею.

АФІ та допоміжні речовини (декаметоксин, оксиметазолін, АКК, ПАБК, ГПМЦ, дикалію гідрофосфат, фосфорна кислота) після проходження вхідного контролю за допомогою транспортних візків потрапляють на першу стадію виробництва назального препарату в приміщення підготовки сировини.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Підготовка сировини складається з таких операцій: зважування активних та допоміжних компонентів назальної композиції, просіювання та відмірювання необхідної кількості фосфорної кислоти.

З урахуванням матеріального балансу серії промислового випуску майбутнього препарату й обсягу виробництва проводять вибір основного та допоміжного обладнання. Використавши підібрані збірники, всі компоненти зважують на вагах платформних електронних та за допомогою транспортних візків зважені компоненти потрапляють на операцію просіювання, яка відбувається на віброситах. Під час проведення зазначеного технологічного процесу необхідно контролювати однорідність просіву та відсутність грудок.

Усі просіяні компоненти знов направляють на зважування, де завершенням стадії підготовки сировини є наклеювання відповідних етикеток на збірники із зазначенням найменування сировини та її маси, номеру серії, дати та прізвища відповідального апаратника.

Для визначення необхідної кількості води очищеної використовують мірник, оснащений показником рівня рідини. В системі водопідготовки відбувається процес дистиляції та отримання води очищеної.

Підготовлену сировину за допомогою транспортних візків передають на стадію 2.

Стадія 2. Приготування розчину.

Для якісного й повного розчинення всіх компонентів назального препарату раціонально використовувати реактор з мішалкою, а так як до

складу лікарського препарату входить високомолекулярна сполука, то необхідно вести технологічний процес розчинення ГПМЦ з підтриманням постійної температури. Тому необхідно використовувати реактор з теплообмінником та віддати перевагу пропелерним мішалкам, адже назальний розчин являє собою рідину з невеликою в'язкістю, що не потребує використання більш потужних перемішувальних пристроїв.

У підготовлений реактор необхідного об'єму завантажують через мірник 2/3 частини води очищеної від загальної кількості. Підігрівають до температури 42 ± 2 °C, завантажують зі збірника дикалію гідрофосфат і вмикають мішалку для повного швидкого розчинення субстанції. Проводять коректировку pH=7,0±0,5 за допомогою фосфорної кислоти та додають ГПМЦ.

Після повного розчинення ГПМЦ у реактор послідовно завантажують останню кількість води, АКК, ПАБК, оксиметазоліну гідрохлорид та декаметоксину дихлорид. Проводять перемішування розчину впродовж трьох годин при частоті обертання мішалки на рівні 20 об/хв (розрахована величина Рейнольдса дорівнює 1600), що дозволяє мінімізувати рівень піни.

Проводять візуальний контроль на повноту розчинення всіх компонентів, відбирають пробу для проміжного контролю в'язкості розчину (яка повинна бути від 7,8 до 9,6 сСт) та концентрації АФІ. Отриманий розчин, який відповідає критеріям якості за допомогою мембранного насосу направляють на стадію стерилізуючої фільтрації.

Стадія 3. Стерилізуюча фільтрація.

Приготовлений розчин за допомогою мембранного насоса потрапляє в фільтрувальний блок з класом чистоти В, де проходить звільнення від механічних включень та мікроорганізмів за допомогою системи фільтрації. Відфільтрований назальний розчин за допомогою насоса потрапляє в стерильний збірник, а потім на стадію наповнення флаконів.

Технологічний процес пакування назального спрею складається з таких стадій: завантаження стерильних флаконів, ковпачків та клапанно-розпилювальних механізмів; фасування концентрату в контейнери; герметизація контейнерів,

контрольне зважування та перевірка герметичності флаконів; маркування та пакування флаконів у картонні пачки, вставка в картонні пачки інструкцій та насадок; пакування картонних пачок з флаконами в транспортну тару.

Стадія 4. Фасування розчину в контейнери та їх герметизація.

Флакони потрапляють на лінію наповнення розчином з класом чистоти В. Дозувальний пристрій, який оснащений контролем рівня рідини, наповнює флакони назальним розчином. Наповнені флакони потрапляють на стадію герметизації, тобто закріплення клапанно-розпилювальних механізмів на горловині контейнерів.

Технологічний процес наповнення та герметизації контейнерів необхідно контролювати за такими параметрами: стерильність флаконів та клапанно-розпилювальних механізмів, зовнішній вигляд, точність дозувань та маса наповненого контейнеру. Зовнішній вигляд контролюють візуально, точність дозувань – за допомогою встановлених ультразвукових датчиків рівня та маси наповнених контейнерів. Маса визначають шляхом зважування на автоматичних вагах. При виявленні будь-яких відхилень наповнені контейнери необхідно відбракувати.

Наповнені контейнери направляються на стадію маркування та пакування контейнерів в картонні пачки.

Стадія 6. Маркування та пакування контейнерів в картонні пачки.

Маркування, пакування контейнерів та додавання в картонні пачки інструкцій здійснюється на автоматичній установці, де на конвеєрі з крапельно-струйним принтером відбувається нанесення на контейнери номеру серії та терміну придатності. Далі на транспортері контейнери направляються на пакування в картонні пачки з додаванням інструкцій з використання. При проведенні технологічного процесу необхідно здійснювати контроль на комплектність та кількість отриманих пакувань, чіткість та правильність нанесення друку.

Стадія 7. Пакування продукції в картонні пачки.

Пакування картонних пачок у транспортну тару здійснюють ручним способом на пакувальному столі. Після завершення процесу готовий лікарський препарат у транспортній тарі направляється в карантинне зберігання на склад готової продукції в сухе, захищене від світла місце.

Контроль якості готової продукції здійснюють в лабораторіях відділу контролю якості (ВКЯ). Після отримання дозволу з ВКЯ готову продукцію переводять на склад й оформлюють документацію – протокол аналізу проміжної продукції, протокол виготовлення серії, протокол випробувань вхідного контролю, протокол очищення обладнання та формують досьє на серію.

Апаратна схема виробництва назального спрею наведена на рис. 3.19.

За розробленою технологією було напрацьовано стерильний розчин композиції об'ємом 1,0 л (100 флаконів по 10,0 мл) для проведення подальших досліджень в області стабільності та контролю якості композиції, результати яких наведено в розділах 4 та 5.

Висновки до розділу 3

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад назальної композиції комплексної дії:

а) проведено аналіз асортименту судинозвужувальних препаратів за їх характеристикою та фармакологічною активністю. На основі отриманих даних обрано деконгестант та його концентрацію у складі назального спрею – 0,5 мг/мл оксиметазоліну гідрохлориду;

б) експериментально обґрунтовано вид та концентрацію АФІ: антисептика – 0,2 мг/мл декаметоксина гідрохлориду; антигрипозних компонентів – 0,5 мг/мл ПАБК та 50,0 мг/мл АКК;

с) експериментально обґрунтовано вид та концентрацію допоміжних речовин: загусник – 2,5 мг/мл ГПМЦ (*HPMC 2208 K 100 M*); стабілізатор рН – 5,2 мг/мл дикалію гідрофосфат та фосфорна кислота концентрована для корекції рН розчину до величини $pH=7,0\pm0,5$;

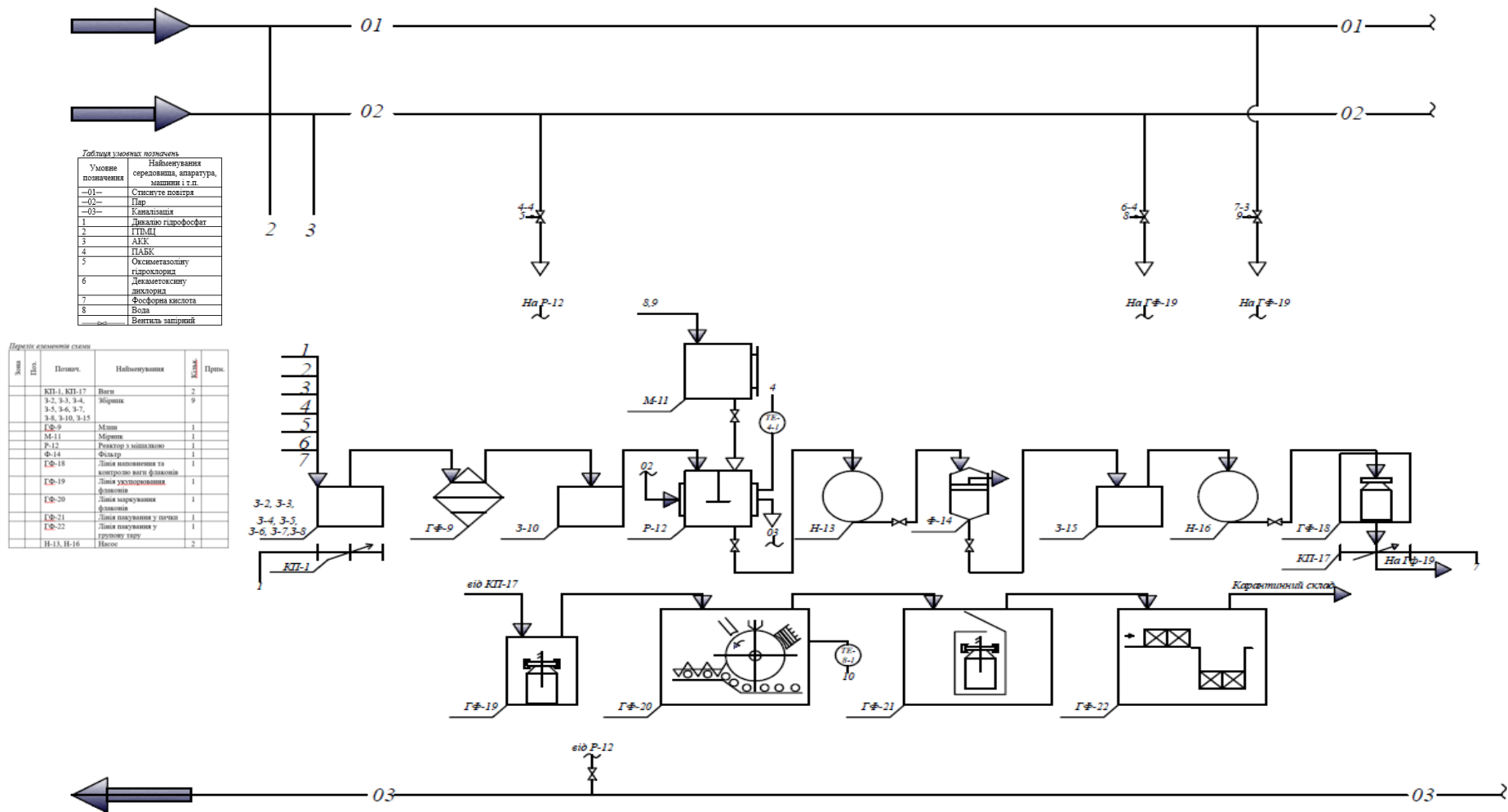


Рис. 3.19 Апаратурна схема виробництва назального спрею «КОМБІНАЗОЛ»

d) визначено середній діаметр частинок назального спрею – 72 ± 1 мкм.

2. Проведені експериментальні дослідження з розробки раціональної технології виготовлення назального препарату показали, що одночасне розчинення високомолекулярної речовини ГПМЦ та декаметоксину дихлориду потребує роздільного режиму введення.

3. Визначено оптимальну частоту обертання мішалки – 200 об/хв та температурний режим процесу розчинення допоміжних компонентів і АФІ – 42 ± 2 °C (при цьому режим перемішування – турбулентний, оскільки за цих умов Рейнольдс дорівнює 16 000).

4. Обрано метод стерилізації – фільтраційний та визначено оптимальний вид матеріалу фільтру – PVDF (полівініліденфторид).

5. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виготовлення назального препарату під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ»

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56 (Особистий внесок – брала участь в обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).

2. *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22 (Особистий внесок – брала участь в обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).

3. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань : пат. України № 83708, заявл. 28.03.2013 ; публ. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013

(Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

4. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів : пат. України № 118972 ; заявл. 28.12.2016 ; публ. 11.09.2017, Бюл. № 17/2017 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

5. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Харків, 21–23 лист. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.

6. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата, применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : матеріали наук.-практ. конф. за уч. Міжнар. спеціалістів, присвяченої 170-й річниці з дня народження І.І.Мечникова, м. Харків, 14–15 трав. 2015 р. Харків : ДУ «ІМП ім. І. І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.

7. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.

8. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VII наук.-практ. дистанц. конф. з міжнар. уч. Харків, 2018. С. 226–268.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ НАЗАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ «КОМБІНАЗОЛ»

У розділі представлено результати основ валідації аналітичних методик для визначення АФІ в розробленій назальній композиції (специфічність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність, прецизійність (повторюваність/збіжність), а також результати вивчення стабільності композиції протягом 18 місяців природного зберігання [4, 7, 115, 172, 192].

4.1 Розробка методик якісного й кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованої назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»

Згідно з літературними даними, серед чотирьох АФІ: ϵ -амінокапронової кислоти, декаметоксину дихлориду, оксиметазоліну гідрохлориду і пара-амінобензойної кислоти, останні два мають максимуми поглинання в УФ-спектрі (див. розділ 2, рис. 2.1-2.3) [165]. Тому кількісне визначення оксиметазоліна гідрохлориду і ПАБК можна проводити безпосередньо за допомогою методу ОФ ВЕРХ з УФ-детекцією [158, 159]. У той же час, оскільки АКК не має максимуму поглинання в УФ/ВИД діапазоні, використовували метод ОФ ВЕРХ з попередньою дериватизацією досліджуваної речовини з дансилхлоридом і подальшою детекцією в УФ-діапазоні дериватів [129]. Кількісний аналіз ДКМ проводили за допомогою спектрофотометричного методу [12].

Розробка та валідація аналітичної методики для ϵ -АКК.

Оскільки АКК не має максимуму поглинання в УФ/ВИД області спектра, нами було прийнято рішення використовувати метод предколоночної дериватизації (хімічної модифікації) досліджуваної речовини

за допомогою дансилхлориду, який з аміногрупою дає дериват з максимумом поглинання в районі 288 нм.

Для вибору оптимального співвідношення дансилхлориду і АКК, при якому можна спостерігати стійкий відгук у вигляді площі поглинання, було проведено попередні дослідження, результати яких відображені на рис. 4.1 у вигляді залежності площі піку дериватів/з'єднання дансилхлориду і АКК від їх масового співвідношення.

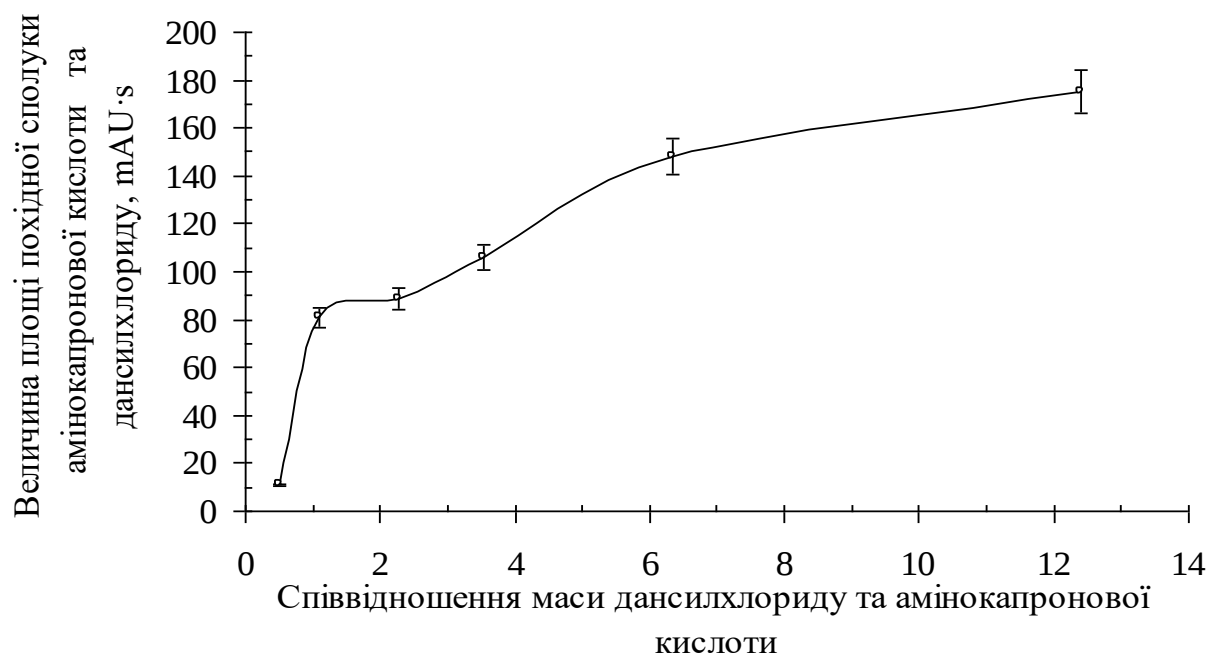


Рис. 4.1 Залежність площі піку дериватів/з'єднання дансилхлориду і ε-АКК від їх масового співвідношення

Як видно з експериментальної залежності, при співвідношенні дансилхлориду і ε-АКК в діапазоні $(2,0 \pm 0,5):1$ спостерігається стійке значення площі піку, яке в наведеному вище діапазоні не залежить від співвідношення компонентів. Тому в подальших дослідженнях ми використовували саме це співвідношення.

Специфічність, прецизійність.

Специфічність аналітичної методики перевірялася за специфічним збігом часу утримування і УФ-спектра для дериватів ε-АКК з

дансилхлоридом у розчині СО і випробуваної модельної суміші. Результати ОФ ВЕРХ методу аналізу представлено на рис. 4.2-4.3.

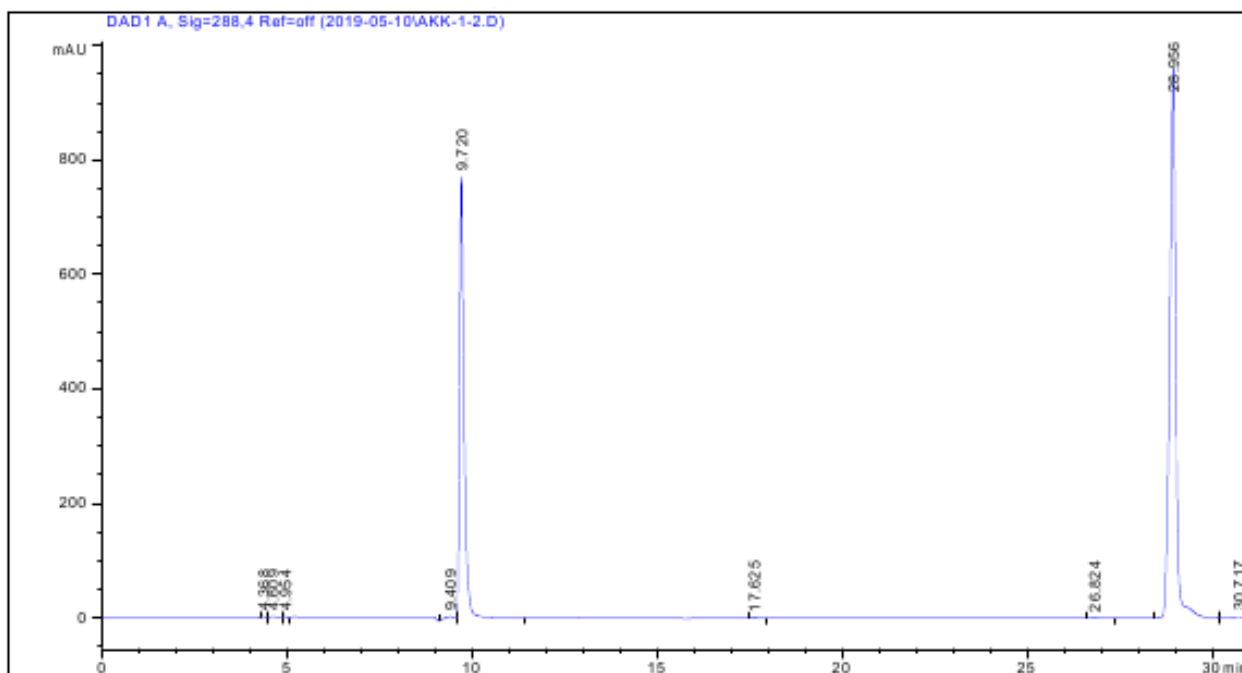
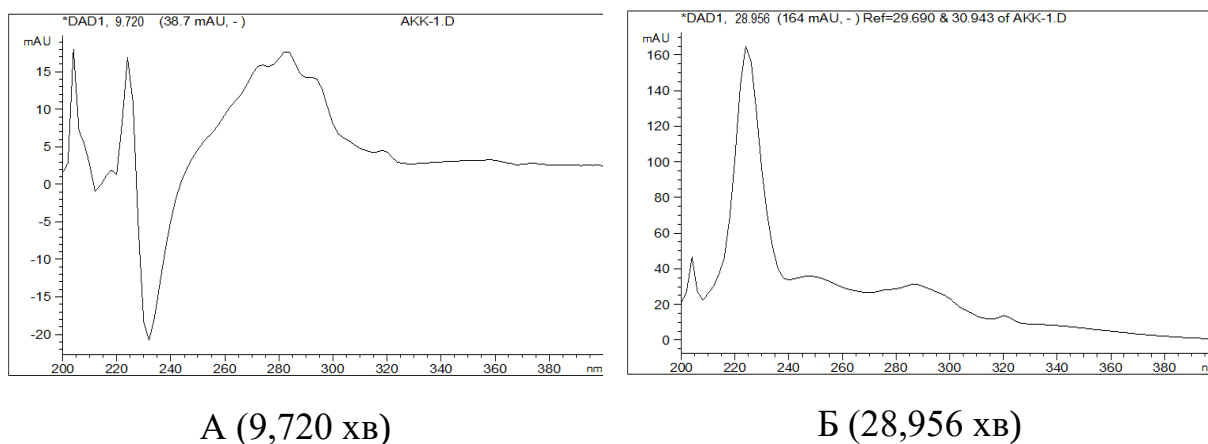


Рис. 4.2 Типова хроматограма розчину СО ε-АКК після предколоночної дериватизації з дансилхлоридом



А (9,720 хв)

Б (28,956 хв)

Рис. 4.3 УФ-спектри: А) дансилхлорид; Б) дериват дансилхлориду та ε-АКК

Основні параметри аналітичного сигналу дериватів дансилхлориду та ε-АКК наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Основні параметри аналітичного сигналу дериватів дансилхлориду та ϵ -АКК

Параметр	Значення*
Час виходу піку, хв	28,9 $\pm$ 0,7
Аналітична довжина хвилі, нм	288 $\pm$ 1
Коефіцієнт асиметрії	1,1 $\pm$ 0,1
Коефіцієнт розділення	8,5 $\pm$ 0,5
Число теоретичних тарілок	210 000 $\pm$ 30 000
Прецизійність у вигляді відносного стандартного відхилення піку, %	1,2

Примітка. * Кількість повторів $n=5$, довірна ймовірність $P=0,95$.

Значення параметрів, наведених в таблиці 4.1, свідчать, що всі параметри піку дериватів дансилхлориду та АКК відповідають мінімальним параметрам ДФУ, описаним у розділі 2 п. 2.3.

Типова хроматограма АКК в модельній суміші після предколоночної дериватизації з дансилхлоридом наведена на рис. 4.4.

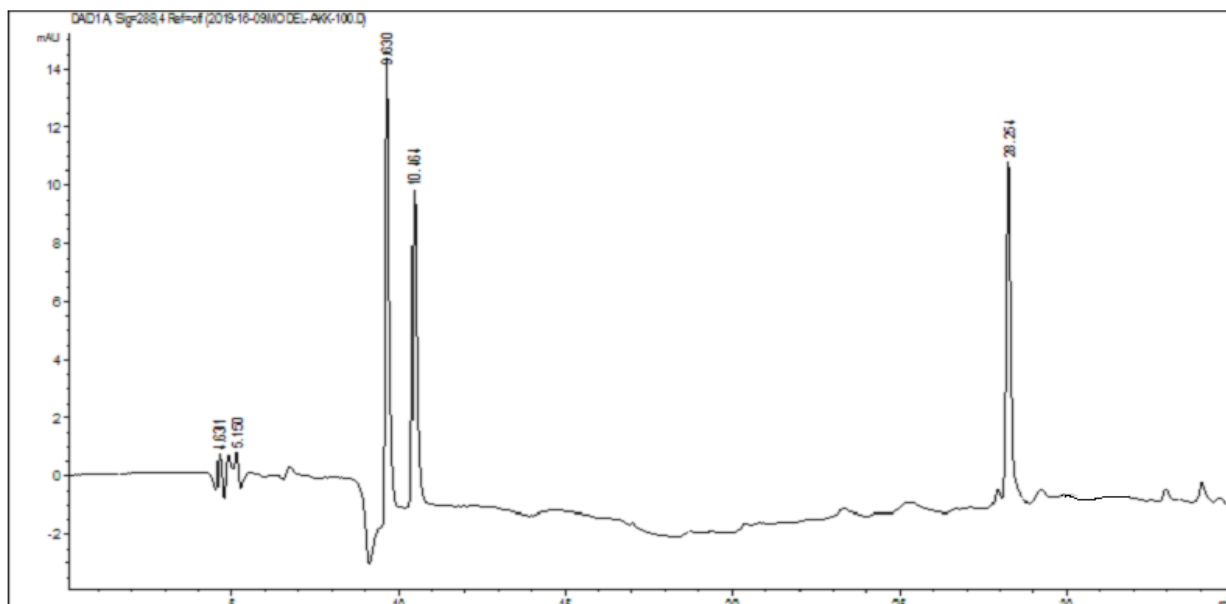


Рис. 4.4 Типова хроматограма АКК в модельній суміші після предколоночної дериватизації з дансилхлоридом

Як видно з наведених вище хроматограм і УФ-спектрів, дериват АКК і дансилхлориду (час виходу – $28,5 \pm 0,5$ хв) добре відділяється від інших АФІ, що свідчать про специфічність запропонованої методики (рис. 4.5).

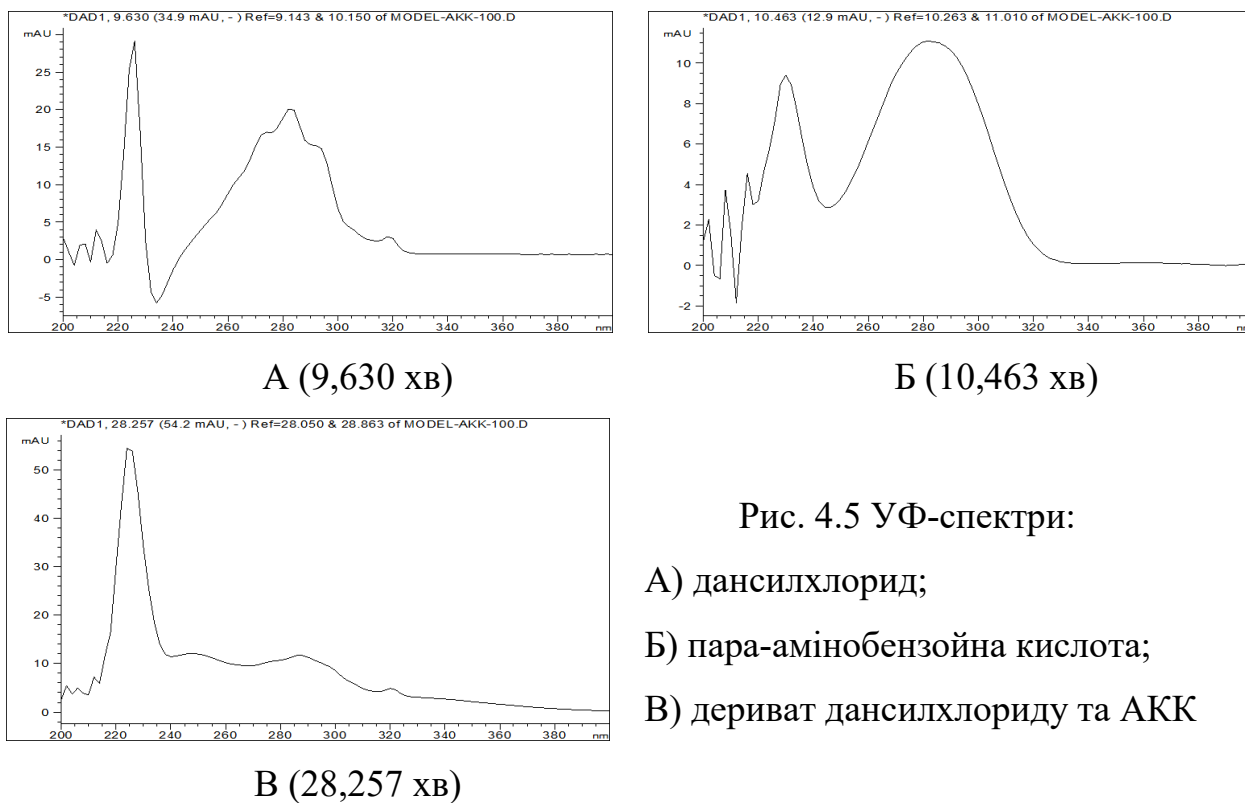


Рис. 4.5 УФ-спектри:

- А) дансилхлорид;
- Б) пара-амінобензойна кислота;
- В) дериват дансилхлориду та АКК

Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність. Результати дослідження відгуку в вигляді площі піку дериватів АКК і дансилхлориду від концентрації АКК представлено на рис. 4.6.

Регресійна залежність площі піку дериватів АКК і дансилхлориду від концентрації АКК, наведена на рис. 4.6, має лінійну форму з коефіцієнтом кореляції $R=0,9998$ (коефіцієнт детермінації $R^2=0,9996$), що задовольняє вимогу ДФУ до коефіцієнта регресії, який повинен бути не менше $R=0,98$. Таким чином, лінійність зазначеної методики підтверджується в аналітичній області концентрацій АКК від 0,26 до 1,74 мг/мл.

Основні параметри аналітичної методики кількісного визначення АКК представлено в таблиці 4.2.

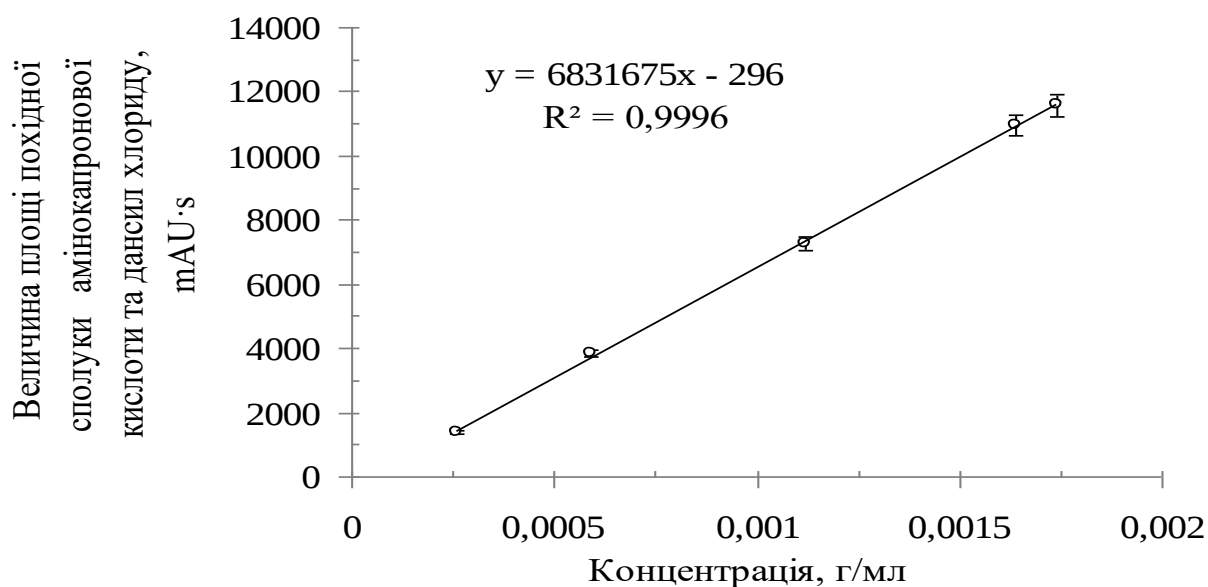


Рис. 4.6 Залежність площі піку дериватів АКК і дансилхлориду від концентрації АКК

Таблиця 4.2

**Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ),
аналітична область, лінійність**

Параметр	Значення
Межа виявлення (LOD), мг/мл	0,046
Межа кількісного визначення (LOQ), мг/мл	0,14
Аналітична область, мг/мл	0,26÷1,74
Лінійність (коефіцієнт кореляції)	0,9998
Рівняння регресії: 1) $C = (1,46 \pm 0,05) \cdot 10^{-7} \cdot S + (4,4 \pm 4,4)$; 2) $S = (6831675 \pm 249322) \cdot C - (296 \pm 303)$	

Результати, представлені в таблиці 4.2, дозволяють зробити висновок, що в рівнянні регресії значущим є тільки кут нахилу, а вільний член не значущий (його помилка більше його значення), тому оцінку правильності методики не проводили (з огляду на те, що зазначений показник демонструє відсутність систематичної помилки).

Таким чином, з отриманих результатів видно, що розроблена аналітична методика якісного й кількісного визначення АКК у пропонованій назальній композиції відповідає валідаційним вимогам, які висуваються ДФУ.

Розробка та валідація аналітичної методики для оксиметазоліна гідрохлориду. Оскільки оксиметазоліна гідрохлорид має максимум поглинання в УФ-області спектра, нами було прийнято рішення використовувати прямий метод ОФ ВЕРХ з максимумом поглинання 280 нм. Однак у процесі досліджень було виявлено, що сигнал піку досліджуваної речовини в рухливих фазах сильно асиметричний, тому в рухливі фази ввели сольовий модифікатор у вигляді літію перхлорату, що згідно даних наукової літератури мало призвести до поліпшення симетрії піка [1]. Отримані результати описані нижче.

Специфічність, прецизійність. Специфічність аналітичної методики перевірялася за специфічним збігом часу утримування і УФ-спектра для оксиметазоліну гідрохлориду в розчині СО і випробуваної модельної суміші. Результати ОФ ВЕРХ методу аналізу представлено на рис. 4.7-4.8.

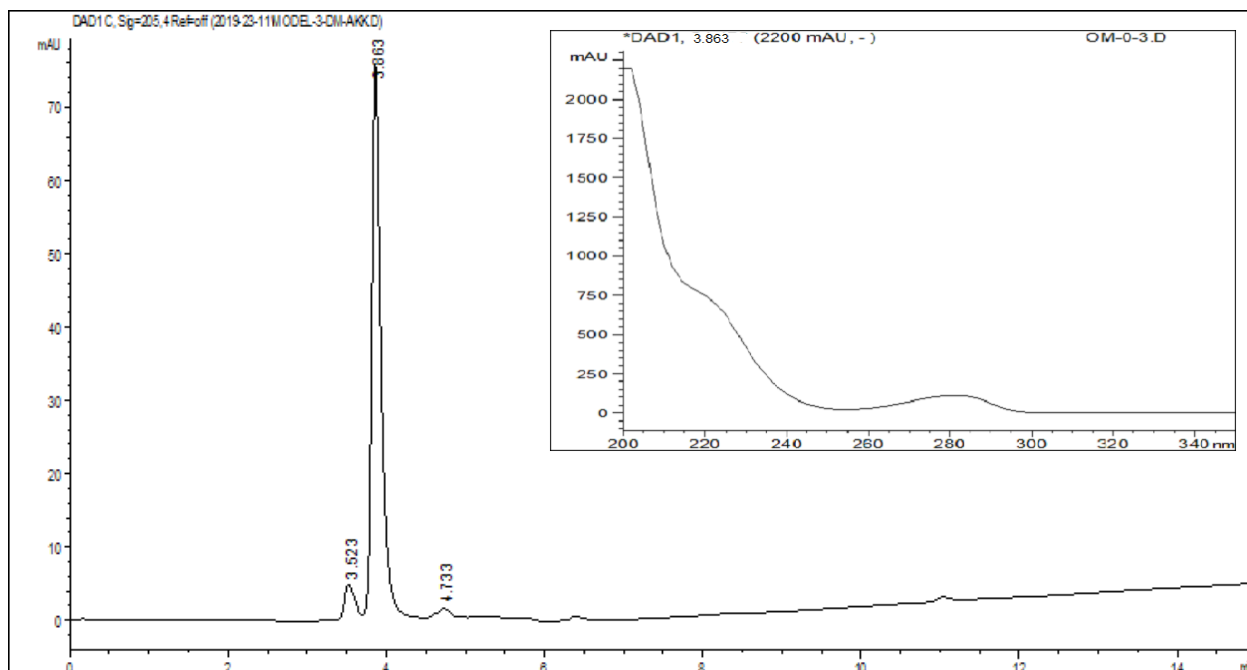


Рис. 4.7 Типова хроматограма розчину СО оксиметазоліну гідрохлорид

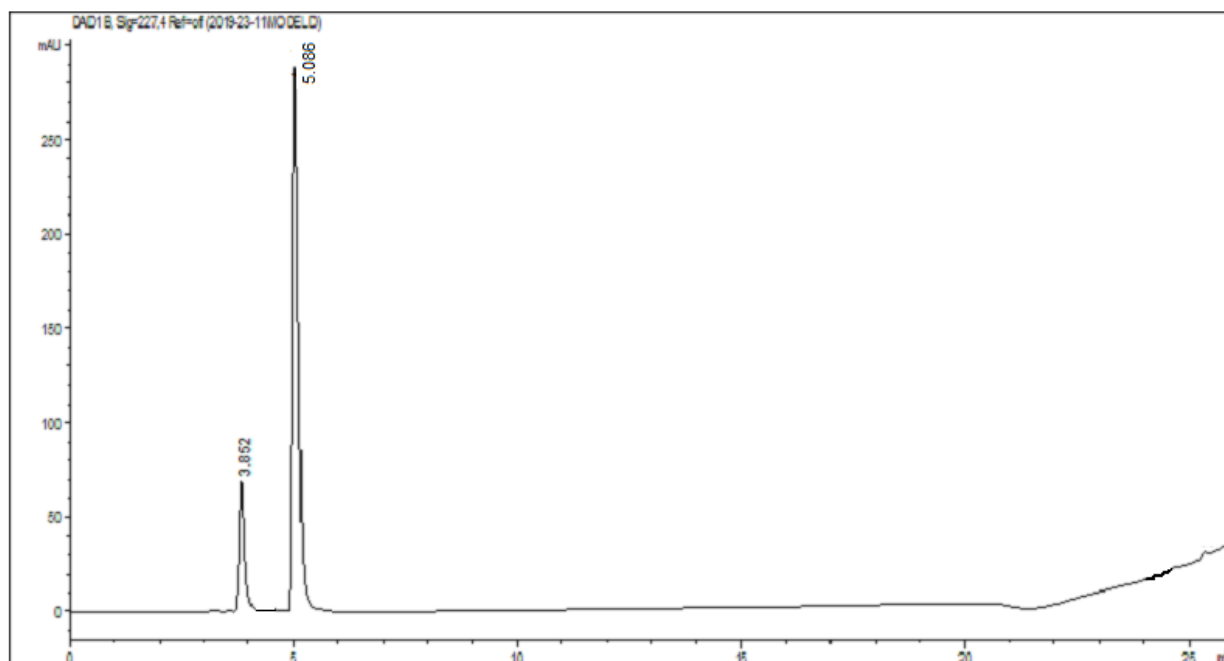


Рис. 4.8 Типова хроматограма модельної суміші: оксиметазоліну гідрохлориду – 3,852 хв; ПАБК – 5,086 хв

Основні параметри аналітичного сигналу оксиметазоліну гідрохлориду представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Основні параметри аналітичного сигналу оксиметазоліну гідрохлориду

Параметр	Значення*
Час виходу піку, хв	3,9±0,4
Аналітична довжина хвилі, нм	280±1
Коефіцієнт асиметрії	1,1±0,2
Коефіцієнт розділення	8,4±0,5
Число теоретичних тарілок	9000±2000
Прецизійність у вигляді відносного стандартного відхилення піку, %	1,0

Примітка. * Кількість повторів $n=5$, довірна ймовірність $P=0,95$.

Значення параметрів, наведених у таблиці, висвітлили, що всі параметри піку оксиметазоліну гідрохлориду з добавкою сольового

модифікатора в рухливій фазі відповідають мінімальним параметрам ДФУ, описаним у розділі 2 п. 2.3.

Типову хроматограму оксиметазоліну гідрохлориду і ПАБК з УФ-спектрами в модельній суміші наведено на рис. 4.9.

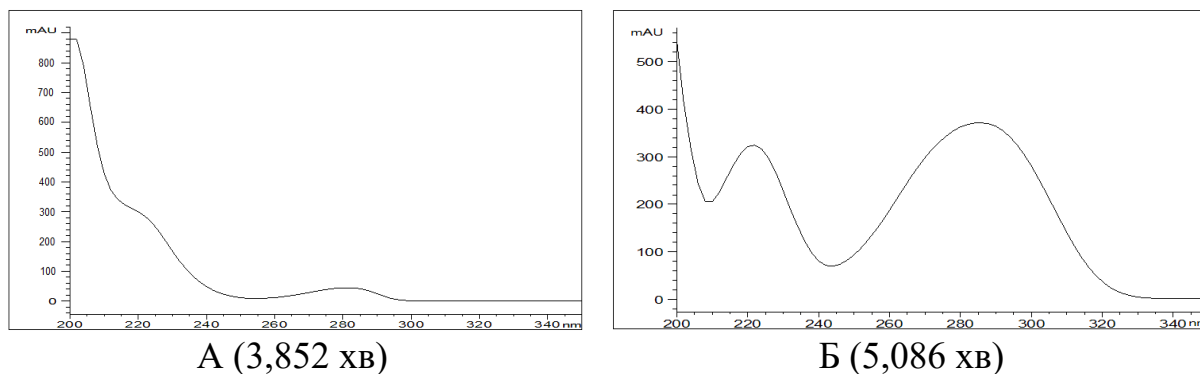


Рис. 4.9 УФ-спектри:

А) оксиметазолін гідрохлорид; Б) пара-амінобензойна кислота

Результати аналізу хроматограм і УФ-спектрів, наведених на рис. 4.7-4.9, доводять, що оксиметазолін гідрохлорид (час виходу – 3,852 хв) і ПАБК (час виходу – 5,086 хв) добре відділяються одна від одної, що свідчить про специфічність та прецизійність зазначеної методики.

Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність. Результати дослідження відгуку у вигляді площі піку від концентрації оксиметазоліну гідрохлориду представлено на рис. 4.10.

Регресійна залежність площі піку від концентрації оксиметазоліну гідрохлориду має лінійну форму з коефіцієнтом кореляції $R=0,9999$ (коефіцієнт детермінації $R^2=0,9997$), що задовольняє вимогу ДФУ до коефіцієнта регресії, який повинен бути не менше $R=0,98$. Отже, лінійність досліджуваної методики підтверджується в аналітичній області концентрацій оксиметазоліну гідрохлориду від 0,13 до 1,11 мг/мл.

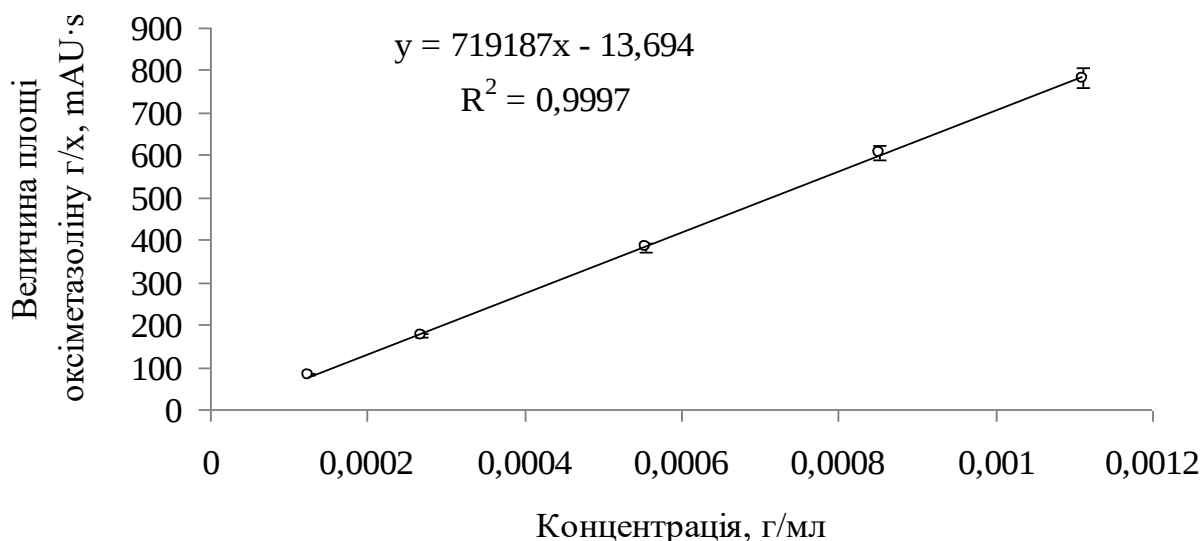


Рис. 4.10 Залежність площі піку від концентрації оксиметазоліну гідрохлорида

Основні параметри аналітичної методики кількісного визначення оксиметазоліну гідрохлорида представлено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ),
аналітична область, лінійність**

Параметр	Значення
Межа виявлення (LOD), мг/мл	0,024
Межа кількісного визначення (LOQ), мг/мл	0,074
Аналітична область, мг/мл	0,13÷1,11
Лінійність (коефіцієнт кореляції)	0,9999
Рівняння регресії: 1) $C = (1,39 \pm 0,05) \cdot 10^{-6} \cdot S + (1,92 \pm 2,28) \cdot 10^{-5}$; 2) $S = (719187 \pm 24520) \cdot C - (13,7 \pm 16,8)$	

Результати дослідження, наведені в таблиці 4.4, висвітлили, що в рівнянні регресії значущим є тільки кут нахилу, а вільний член не значущий (його помилка більше його значення), тому оцінку правильності методики не

проводили (з огляду на те, що зазначений показник демонструє відсутність систематичної помилки).

Підводячи підсумки, можна зробити висновок, що розроблена аналітична методика якісного й кількісного визначення оксиметазоліну гідрохлорида в пропонованій назальній композиції відповідає валідаційним вимогам, що висуваються ДФУ до методики.

Розробка та валідація аналітичної методики для пара-амінобензойної кислоти.

Оскільки ПАБК має максимум поглинання в УФ-області спектра, нами було прийнято рішення використовувати прямий метод ОФ ВЕРХ з максимумом поглинання 280 нм. Однак у процесі досліджень було виявлено, що сигнал піку досліджуваної речовини в рухливих фазах, як і в разі оксиметазоліна гідрохлориду, був сильно асиметричний. Тому в рухливій фазі ввели сольовий модифікатор у вигляді літію перхлорату, що згідно даних наукової літератури сприяло поліпшенню симетрії піка [1]. Отримані результати описані нижче.

Специфічність та прецизійність. Специфічність аналітичної методики перевірялася за специфічним збігом часу утримування й УФ-спектра для ПАБК в розчині СО і випробуваної модельної суміші. Результати ОФ ВЕРХ методу аналізу наведені на рис. 4.11.

Основні параметри аналітичного сигналу ПАБК наведено в таблиці 4.5.

Усі параметри піку ПАБК з добавкою сольового модифікатора в рухливій фазі відповідають мінімальним параметрам ДФУ, описаним у розділі 2 п. 2.3, при цьому з рис. 4.8 та рис. 4.11 добре видно, що оксиметазоліна гідрохлориду і ПАБК добре відділяються одна від одної, що свідчить про специфічність та прецизійність зазначеної методики.

Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність. Результати дослідження відгуку у вигляді площі піку від концентрації ПАБК представлено на рис. 4.12.

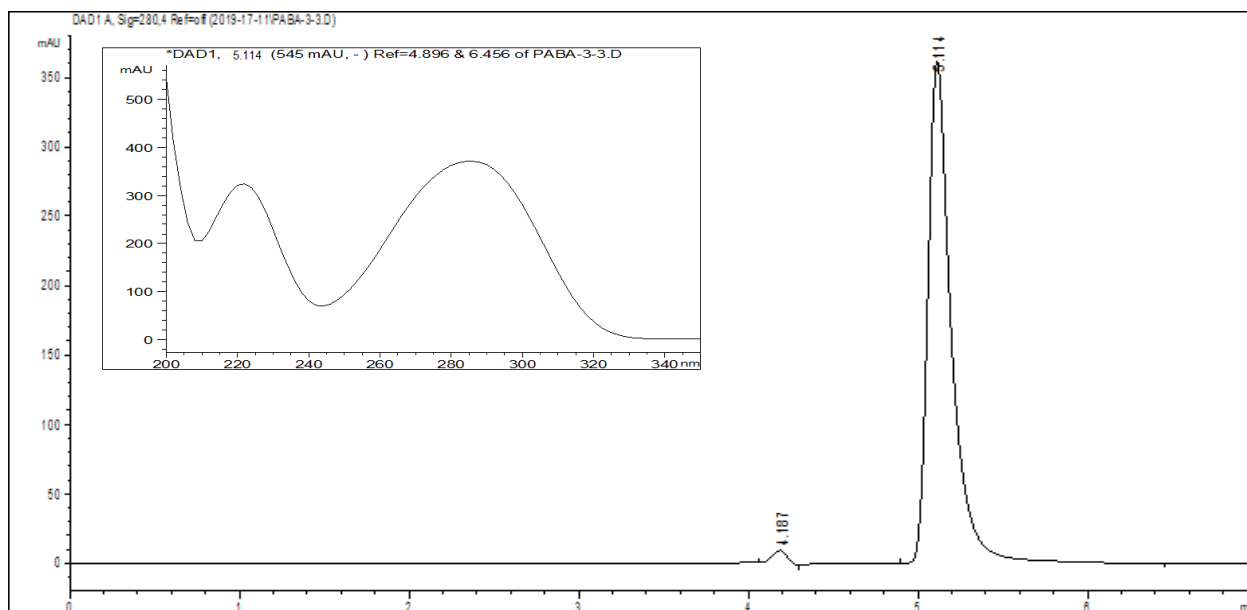


Рис. 4.11 Типова хроматограма розчину СО ПАБК

Таблиця 4.5

Основні параметри аналітичного сигналу ПАБК

Параметр	Значення*
Час виходу піку, хв	5,1±0,4
Аналітична довжина хвилі, нм	280±1
Коефіцієнт асиметрії	1,2±0,2
Коефіцієнт розділення	4,9±0,1
Число теоретичних тарілок	8900±400
Прецизійність у вигляді відносного стандартного відхилення піку, %	1,5

* Кількість повторів $n=5$, довірна ймовірність $P=0,95$.

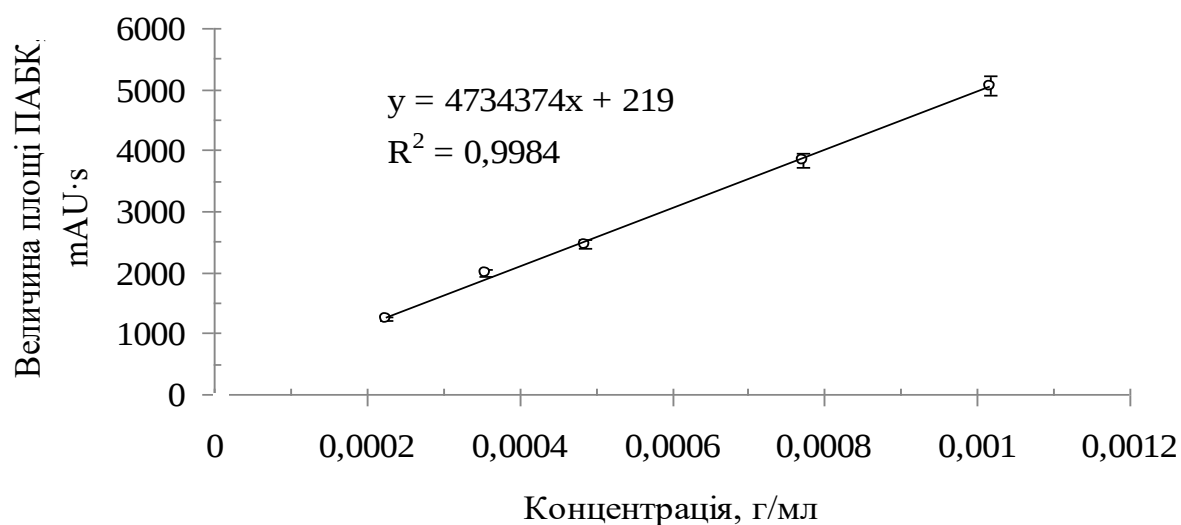


Рис. 4.12 Залежність площі піка від концентрації ПАБК

Регресійна залежність площі піку від концентрації ПАБК має лінійну форму з коефіцієнтом кореляції $R=0,9992$ (коефіцієнт детермінації $R^2=0,9984$), що задовольняє вимогу ДФУ до коефіцієнта регресії, який повинен бути не менше $R=0,98$. Отже, лінійність досліджуваної методики підтверджується в аналітичній області концентрацій ПАБК від 0,22 до 1,02 мг/мл.

Основні параметри аналітичної методики кількісного визначення ПАБК наведено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ),
аналітична область, лінійність**

Параметр	Значення
Межа визначення (LOD), мг/мл	0,049
Межа кількісного визначення (LOQ), мг/мл	0,15
Аналітична область, мг/мл	0,22 ÷ 1,02
Лінійність (коефіцієнт кореляції)	0,9992
Рівняння регресії: 1) $C=(2,11\pm0,16)\cdot10^{-7}\cdot S-(4,5\pm5,0)\cdot10^{-5}$; 2) $S=(4734374\pm350735)\cdot C+(219\pm224)$	

Узагальнюючи результати, представлені в таблиці 4.6, можна констатувати, що в рівнянні регресії значущим є тільки кут нахилу, а вільний член не значущий (його помилка більше його значення), тому оцінку правильності методики не проводили (з огляду на те, що зазначений показник демонструє відсутність систематичної помилки).

Підводячи підсумки, можна зробити висновок, що розроблена аналітична методика якісного й кількісного визначення ПАБК у пропонованій назальній композиції відповідає валідаційним вимогам, висунутим ДФУ до аналітичної методики [184, 185].

Розробка та валідація аналітичної методики для декаметоксина дихлориду.

Специфічність. Специфічність аналітичної методики перевірялася за збігом ВИД-спектра для декаметоксина дихлориду в розчині СО і випробуваної модельної суміші. Результати СФ-методу аналізу наведено на рис. 4.13.

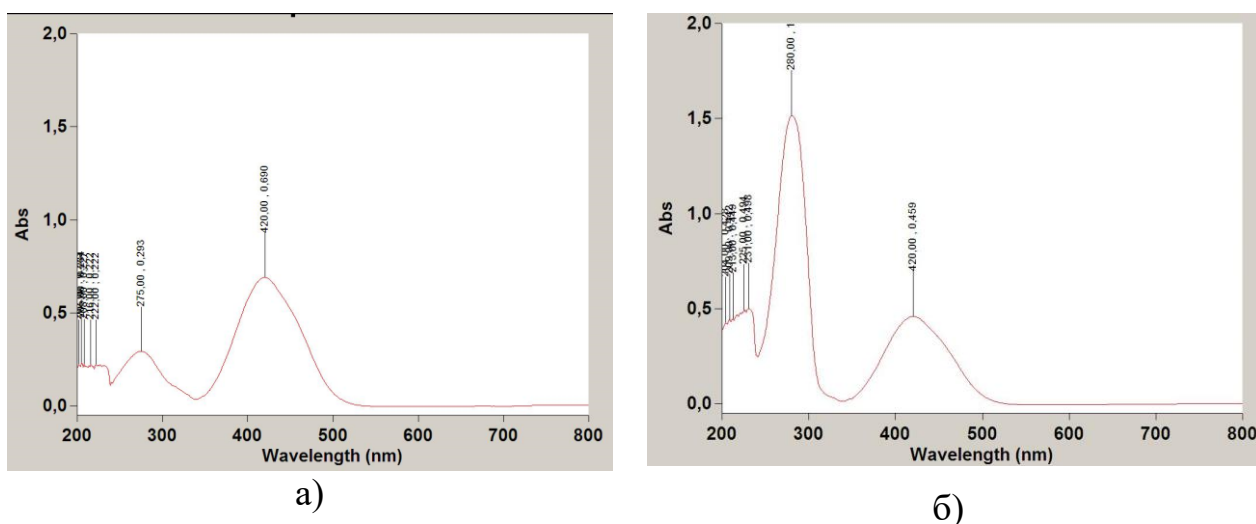


Рис. 4.13 Спектр декаметоксину дихлориду в розчині стандартного зразка (а) та випробувальної модельної суміші (б)

Як видно з рис. 4.13, спектри декаметоксину дихлориду в розчині стандартного зразка та модельній суміші однакові в діапазоні довжин хвиль від 350 до 540 нм, який має максимум при 420 ± 2 нм. Саме цю довжину хвилі було обрано в подальших дослідженнях як аналітичну.

Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність. Результати дослідження відгуку у вигляді оптичної густини від концентрації декаметоксину дихлориду представлено на рис. 4.14.

Регресійна залежність оптичної густини від концентрації декаметоксину має лінійну форму з коефіцієнтом кореляції $R=0,9995$ (коефіцієнт детермінації $R^2=0,9989$), що задовольняє вимогу ДФУ до коефіцієнта регресії, який повинен бути не менше $R=0,98$.

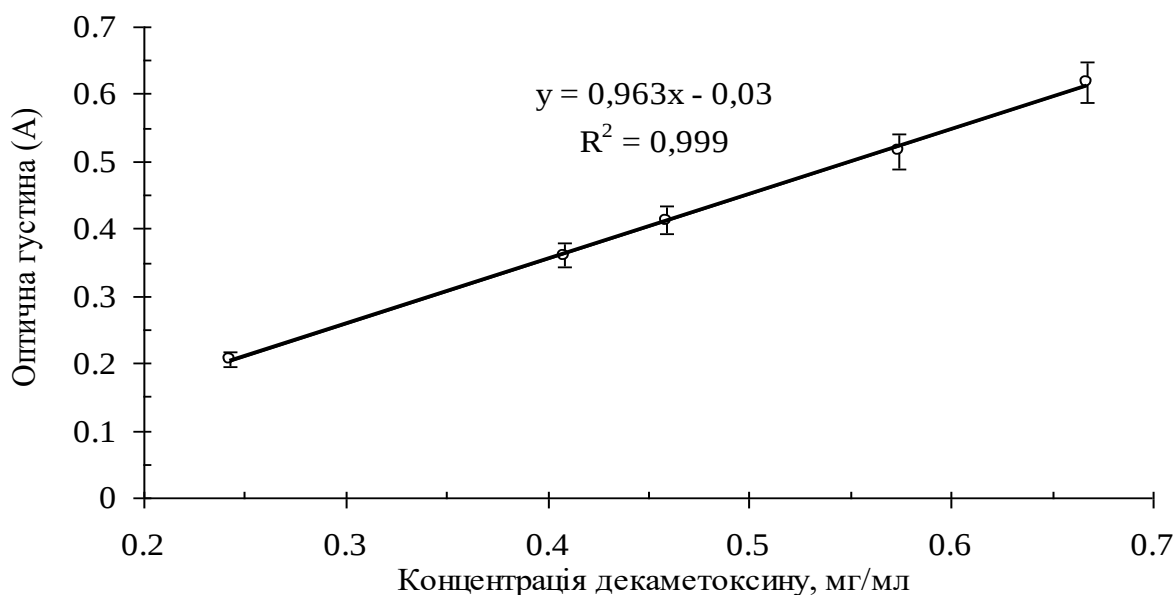


Рис. 4.14 Залежність оптичної густини від концентрації декаметоксину

Отже, лінійність досліджуваної методики підтверджується в аналітичній області концентрацій декаметоксину від 0,21 до 0,67 мг.

Основні параметри аналітичної методики кількісного визначення декаметоксину наведено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ),
аналітична область, лінійність**

Параметр	Значення
Межа визначення (LOD), мг	0,03
Межа кількісного визначення (LOQ), мг	0,09
Аналітична область, мг/мл	0,21 ÷ 0,67
Лінійність (коефіцієнт кореляції)	0,9995
Прецизійність у вигляді відносного стандартного відхилення сигналу, %	2,0
Рівняння регресії: $C = (0,963 \pm 0,057) \cdot A + (0,03 \pm 0,03)$	

Узагальнюючи результати, представлені в таблиці 4.7, можна констатувати, що в рівнянні регресії значущим є тільки кут нахилу, а вільний член не значущий (його помилка дорівнює його значенню), тому оцінку

правильності методики не проводили (з огляду на те, що зазначений показник демонструє відсутність систематичної помилки).

4.2 Розробка методик визначення фізико-хімічних параметрів назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»

Валідація аналітичної методики визначення рН. Оскільки водневий показник розчину – це один з важливих фізіологічних показників, межі якого визначають комфортність застосування зазначеної лікарської форми. З даних літератури відомо, що оптимальний діапазон водневого показника для назального розчину повинен бути в межах від 6,5 до 8,0 одиниць. Тому одним із буферних розчинів було обрано 0,03 М розчин дикалію гідрофосфат з $pH=7,0\pm0,5$.

Також цей показник відображає хімічну стабільність композиції, відповідно проводили і його валідацію. Однак валідацію досліджуваного метода аналізу проводили тільки по показнику прецизійності.

Прецизійність. Результати розрахунку прецизійності методики у вигляді відносного стандартного відхилення (RSD, %), представлені нижче. При цьому використовували шість повторень та обсяг композиції, який дорівнює 10,0 мл.

$$pH_1=6,80,$$

$$pH_2=6,75,$$

$$pH_3=6,83,$$

$$pH_4=6,78,$$

$$pH_5=6,81,$$

$$pH_6=6,79.$$

Середнє значення вибірки:

$$\overline{pH} = \frac{\sum_{i=1}^n pH_i}{n} = \frac{6,80 + 6,75 + 6,83 + 6,78 + 6,81 + 6,79}{6} = 6,79.$$

Похибка середнього:

$$\Delta \overline{pH} = \frac{t(0,05; n-1) \cdot S}{\sqrt{n}} = \frac{2,57 \cdot 0,027}{\sqrt{6}} = 0,03.$$

Відносне стандартне відхилення:

$$RSD = \frac{S}{\overline{pH}} \cdot 100 = \frac{0,027}{6,79} \cdot 100 = 0,40\%.$$

Наведені розраховані дані висвітлили, що такий показник як прецизійність для рН у вигляді відносного стандартного відхилення не перевищує величини 0,40 %.

4.3 Вивчення стабільності комбінованої назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»

Стабільність (стійкість) лікарських препаратів і їх якість щільно пов'язані між собою. Дослідження стабільності ЛЗ залежно від різних факторів та встановлення термінів придатності лікарських препаратів – одне з найважливіших завдань технології ліків [74, 76].

Критерієм стабільності є збереження якості лікарської речовини. Зниження кількісного вмісту фармакологічно активної речовини в лікарських препаратах підтверджує його нестабільність. Зменшення кількісного вмісту не повинно супроводжуватися утворенням токсичних продуктів або зміною фізико-хімічних властивостей ЛЗ [169, 186].

З фізичних факторів найбільший вплив на стабільність ліків здійснюють температура і вологість [198].

Основна мета вивчення стабільності – отримання інформації про зміни якості ЛЗ з плином часу залежно від впливу факторів навколишнього середовища (температури, вологості).

Препарат можна вважати стабільним, якщо в ході природного зберігання в ньому не спостерігається «Істотна зміна» стабільності, до якої відносять [187, 188, 189]:

- 10 % зміну вмісту (порівняно з вихідним значенням вмісту);
- появу довільного продукту розкладання;
- недотримання критеріїв прийнятності за зовнішнім виглядом, фізичним властивостям і функціональному тесту (прозорість, кольоровість, видимі механічні включення, рН, кількісне визначення).

З наведеного вище можна зробити висновок, що метою досліджень є вивчення стабільності лабораторних зразків комбінованої назальної композиції у вигляді спрею, що містить як діючі речовини ϵ -амінокапронову кислоту, декаметоксин дигідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид і ПАБК. Вивчення стабільності лабораторних зразків методом природного старіння проведено для обґрунтування орієнтовного терміну зберігання [197]. Для дослідження лабораторних зразків назальної композиції використовувалися фізичні, фізико-хімічні та хімічні методи досліджень, зокрема ОФ ВЕРХ, які були закладені в нормативній документації (НД) (табл. 4.8).

Вибір і обґрунтування показників для оцінки якості досліджуваних лабораторних зразків назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ» проведено відповідно до вимог ДФУ [32, 33, 34, 35, 93, 98].

Опис дозволяє відстежити можливі фізичні зміни та включає опис можливих змін при впливі на назальну композицію температури та вологості.

Відповідність дозволяє виявити можливі зміни з основними діючими речовинами в назальній композиції в процесі зберігання.

Прозорість та кольоровість дозволяють візуально відслідковувати можливі зміни в назальній композиції «КОМБІНАЗОЛ» в процесі зберігання.

рН дає можливість оцінити зміни, що відбуваються в назальній композиції за час його зберігання завдяки зміні активності іонів гідроксонію (рН).

Видимі механічні включення дозволяють візуально оцінити назальну композицію «КОМБІНАЗОЛ» на наявність видимих механічних включень.

Об'єм вмісту упаковки дозволяє відстежити зміну об'єму назальної композиції під час зберігання.

Таблиця 4.8

Специфікація назальної комбінації «КОМБІНАЗОЛ»

Показники якості	Методи досліджень	Норми
Відповідність:		
Опис	Візуальний	Прозорий безбарвний розчин
- амінокапронова кислота	ОФ ВЕРХ	У тесті на кількісне визначення час утримування основного піка на хроматограмі випробуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину стандартного зразка
- декаметоксин дихлорид	СФ	У тесті на кількісне визначення спектр декаметоксина в препараті повинен співпадати зі спектром декаметоксину в розчині стандартного зразка
- оксиметазолін гідрохлорид	ОФ ВЕРХ	У тесті на кількісне визначення час утримування основного піка на хроматограмі випробуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину стандартного зразка
- пара-амінобензойна кислота	ОФ ВЕРХ	У тесті на кількісне визначення час утримування основного піка на хроматограмі випробуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину стандартного зразка
Прозорість	Візуальний	Прозорий
Кольоровість	Візуальний	Безбарвний або жовтуватий
pH	Потенціометричний	від 6,5 до 7,5
Механічні включення	Візуальний	Відсутні
Об'єм вмісту упаковки	Волюмометричний	10,0±1,0 мл
В'язкість	Капілярметричний	від 7,8 до 9,6 сСт
Кількісне визначення:		
- амінокапронова кислота	ОФ ВЕРХ	50,0±5,0 мг/мл
- декаметоксин дихлорид	СФ	0,20±0,02 мг/мл
- оксиметазолін гідрохлорид	ОФ ВЕРХ	0,50±0,05 мг/мл
- пара-амінобензойна кислота	ОФ ВЕРХ	0,50±0,05 мг/мл
Стерильність	мікробіологічний	Відсутність бактерій та грибів

Кількісне визначення – контроль за вмістом діючих речовин в назальній композиції «КОМБІНАЗОЛ».

Результати аналізу.

Результати аналізу лабораторних зразків назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ», що знаходиться в умовах природного зберігання, представлено в таблиці 4.9 [187].

Результати досліджень, представлені в таблиці 4.9, дозволили зробити висновок, що показники якості назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ» протягом 18 місяців природного зберігання при температурі $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ і відносній вологості $(60\pm 5)\%$ знаходяться в межах закладених у НД. При цьому за допомогою рН метрії, ОФ ВЕЖХ та СФ методів аналізу впродовж вивченого терміну стабільності нами не було зафіксовано появи сторонніх домішок.

Висновки до розділу 4

1. Проведені дослідження в сфері валідації аналітичних методик кількісного визначення в пропонованій назальній композиції «КОМБІНАЗОЛ»: ϵ -амінокапронової кислоти, декаметоксина дихлориду, оксиметазоліна гідрохлориду, пара-амінобензойної кислоти, показали, що специфічність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), аналітична область, лінійність, прецизійність (повторюваність/збіжність), правильність відповідають валідаційним вимогам, висунутим ДФУ до аналітичної методики.

2. Проведені дослідження стосовно вивчення стабільності композиції «КОМБІНАЗОЛ» впродовж 18 місяців природного зберігання при температурі $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ і відносній вологості $(60\pm 5)\%$ показали, що кількісні й якісні параметри не виходять за нижню межу, закладену в нормативну документацію. Отримані результати дають підставу рекомендувати термін придатності не менше 18 місяців.

Таблиця 4.9

**Визначення стабільності лабораторних зразків назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ»
(температура $T=25\pm 2$ °С, вологість $RH=60\pm 5$ %)**

Час зберігання, міс.	Найменування показників якості, вимоги, результати випробувань. Кількість повторів $n=6$, довірча імовірність $P=95\%$. Символ «+» означає, що параметр відповідає НД																				
	Опис	Справжність				Прозорість	Кольоровість	рН	В'язкість	Видимі механічні включення	Обсяг вмісту упаковки	Кількісне визначення									
		АКК	ОМ	ДКМ	ПАБК							Препарат повинен бути прозорим	Препарат повинен бути безбарвним або жлвтуватим	від 6,5 до 7,5	від 7,8 до 9,6 сСт	Відповідно до вимог ДФУ	Від 9,0 до 11,0 мл	АКК	ОМ	ДКМ	ПАБК
																		50,0±5,0 мг/мл	0,50±0,05 мг/мл	0,20±0,02 мг/мл	0,50±0,05 мг/мл
1	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	7,00±0,05	9,0±0,1	Відсутні	10,0±0,1	49,8±0,9	0,51±0,01	0,208±0,004	0,50±0,01						
2	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	6,90±0,05	9,0±0,1	Відсутні	10,0±0,1	49,6±0,9	0,51±0,01	0,201±0,004	0,51±0,01						
4	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	6,79±0,05	8,8±0,1	Відсутні	10,0±0,1	48,5±0,9	0,50±0,01	0,199±0,004	0,52±0,01						
6	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	7,01±0,05	8,8±0,1	Відсутні	10,0±0,1	49,1±0,9	0,48±0,01	0,198±0,004	0,51±0,01						
12	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	6,76±0,05	8,7±0,1	Відсутні	10,0±0,1	48,8±0,9	0,49±0,01	0,199±0,004	0,50±0,01						
18	Прозорий безбарвний розчин	+	+	+	+	Прозорий	Безбарвний	6,68±0,05	8,5±0,1	Відсутні	10,0±0,1	48,6±0,9	0,48±0,01	0,196±0,004	0,50±0,01						

* Примітка. Лабораторні зразки впродовж всього часу зберігання витримували тест на «Стерильність».

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 48. P. 42–47 (Особистий внесок – брала участь у проведенні розробці технологічної схеми виробництва комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
2. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
3. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Управление рисками в производстве комплексных назальных капель с противовирусным эффектом. *Управління якістю в фармації* : матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 125.
4. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Бойко М. М. Стандартизація і забезпечення якості на етапах життєвого циклу назального лікарського засобу з протівірусною та антисептичною дією. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Харків, 18 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 139.

[illegible]

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1:160	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1:320	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

Примітка. Число 0 – відсутність будь-яких цитотоксичних ефектів на культуру клітин; 10 – кількість повторень проведення експерименту цитотоксичної дії ПАБК на культури клітин. Вихідна концентрація ПАБК для розчину № 1 – 5000 мкг/мл, № 2 – 500 мкг/мл, № 3 – 50 мкг/мл.

За даними таблиці 5.1 можна зробити висновок, що розчини ПАБК у різних концентраціях не токсичні для чутливих клітин, які використовували для зараження вірусами грипу, герпесу, ВБВД навіть у мінімальному розведенні 1:5 (1 мкг/мл). Тобто умовно саме цю концентрацію можна прийняти за цитотоксичну концентрацію ($CC_{50}=1$ мкг/мл).

Визначення впливу розчинів ПАБК (№ 1, № 2, № 3) та АКК на репродукцію вірусу грипу проводили на штамі A/FM/1/47 (H1N1) з інфекційним титром у клітинах лінії MDCK – 6,0-9,0 lg ID₅₀.

Результати визначення протигрипозної активності (EC₅₀) розчинів ПАБК, АКК та їх суміші (1:100) наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Визначення EC₅₀ розчинів ПАБК, АКК та їх суміші (1:100)

Інфекційний титр в lg ID ₅₀ (концентрація, мкг/мл)				
ПАБК			АКК	ПАБК/АКК (1:100)
2,0±0,5 (6,25)	2,0±0,5 (0,625)	2,0±0,5 (0,0625)	<1,0 (25,0)	<1,0 (1,25)
2,0±0,5 (3,13)	3,0±0,5 (0,313)	2,0±0,5 (0,0313)	<1,0 (6,25)	3,0±0,5 (0,62)
3,0±0,5 (1,56)	3,0±0,5 (0,156)	3,0±0,5 (0,0156)	2,0±0,5 (1,56)	5,0±0,5 (0,31)
3,0±0,5 (0,78)	3,0±0,5 (0,078)	4,0±0,5 (0,0078)	3,0 (0,78)	6,0±0,5 (0,15)
Контроль вірусу				
9,0±0,5	7,0±0,5	9,0±0,5	6,0±0,5	9,0±0,5

Як видно з таблиці 5.2, найменша концентрація ПАБК, яка викликає пригнічення 50 % вірусу, еквівалентна величині $EC_{50}=0,0078$ мкг/мл, для АКК – еквівалентна величині $EC_{50}=0,78$ мкг/мл, а для суміші – $EC_{50}=0,62$ мкг/мл.

Для оцінки ступеня синергетичного ефекту протівірусної активності розчину, який містить комбінацію ПАБК та АКК, розраховували фракційний інгібуючий коефіцієнт за формулою [18]:

$$FIK = \frac{EC_{50}(ПАБК + АКК)}{EC_{50}(ПАБК) + EC_{50}(АКК)} = \frac{0,62}{0,0078 + 0,78} = 0,79,$$

де ФІК – фракційний інгібуючий коефіцієнт, при значенні $FIK=0,5 \div 1,0$ має місце помірний синергізм речовин, при значенні $FIK=1,0 \div 1,5$ – адитивний ефект комбінації, при значенні $FIK > 1,5$ – антагонізм речовин;

EC_{50} – інгібуюча концентрація речовини, яка знижує інфекційний титр вірусу на 50 % ($lg ID_{50}$), мкг/мл.

Як видно, для комбінації ПАБК та АКК (1:100) фракційний інгібуючий коефіцієнт дорівнює $FIK=0,79$, що свідчить про помірний рівень синергетичного ефекту досліджуваних речовин в суміші.

Дані з вивчення протигрипозної активності розробленої фармацевтичної композиції «Комбіназол» та протигрипозних препаратів, які зареєстровано на фармацевтичному ринку України, наведено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Протигрипозна активність розробленої фармацевтичної композиції
«Комбіназол» та протигрипозних препаратів**

Таміфлю		АКК		«Комбіназол»	
концентрація, мкг/мл	$lgID_{50}$	концентрація, мкг/мл	$lgID_{50}$	сумарна концентрація суміші ПАБК та АКК, мкг/мл	$lgID_{50}$
1	2	3	4	5	6
3,1	<1,0	25,0	<1,0	0,65	$3,0 \pm 0,5$

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5	6
1,55	<1,0	6,25	<1,0	0,33	5,0±0,5
0,72	<1,0	1,56	<1,0	0,17	7,0±0,5
0,36	4,0±0,5	0,78	3,0±0,5	0,085	8,0±0,5
Контроль вірусу	4,0±0,5	Контроль вірусу	6,0±0,5	Контроль вірусу	9,0±0,5

Примітка. Відносна помилка концентрації речовини в розчині становила не більше 5 %; число повторів n=3, довірна ймовірність P=0,95. Під час протигрипозних досліджень до композиції «Комбіназол» додавали лецитин.

Як видно з даних таблиці 5.3, протигрипозна активність розробленої композиції «Комбіназол» у *in vitro* дослідженні має ефективну концентрацію – 0,49 мкг/мл (середнє між 0,65 та 0,33 мкг/мл), яка інгібує 50 % вірусу, при цьому зазначена величина не поступається препарату порівняння «АКК» – 0,78 мкг/мл та наближається до препарату «Таміфлю» – 0,36 мкг/мл.

Оскільки за даними літератури ПАБК проявляє інтерферогенну активність нами було вирішено перевірити цю інформацію на *in vivo* дослідах з використанням лабораторних мишей. Як препарат порівняння застосовувався еталонний індуктор інтерферону ПоліІ:ПоліЦ. Результати дослідження наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Інтерферогенна активність розчинів речовини ПАБК та речовини порівняння *in vivo*

Час, години	Розчини речовини ПАБК			ПоліІ:ПоліЦ
	5000 мкг/мл	500 мкг/мл	50 мкг/мл	
	Титр інтерферону, од. акт./мл			
4	< 1:10	< 1:10	< 1:10	1:320
24	1:10	1:160	1:40	1:2048
48	1:80	1:32	1:20	1:1024

Як видно з даних таблиці 5.4, усі вивчені концентрації ПАБК проявляють інтерферогенну активність у *in vivo* дослідах, хоча і дозозалежно.

Проведені дослідження показали, що розчини ПАБК малотоксичні, є ефективними інгібіторами репродукції вірусів грипу *in vitro*, проявляють інтерферогенну активність [57, 173], а також помірний синергетичний ефект з АКК відносно інгібування вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1).

5.2 Вивчення стерильності назальної композиції

Стерильність назальної композиції проводили згідно ДФУ [32].

Результати вивчення стерильності назальної композиції наведено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Вивчення стерильності назальної композиції

Тіогліколеве живильне середовище при 35 °С	Живильне середовище Сабуро при 25 °С
Кількість колоній мікроорганізмів, од.*	
Немає	Немає

Примітка.* Кількість повторів n=3.

Як видно з даних таблиці 5.5, назальна композиція стерильна, відсутні колонії мікроорганізмів в тіогліколовому живильному середовищі та живильному середовищі Сабуро.

Отже, назальна композиція відповідає вимогам ДФУ за показником «стерильність», що визначено на підставі проведених експериментальних досліджень.

5.3 Вивчення ефективності антимікробного консерванта назальної композиції

Вивчення ефективності антимікробного консерванта в розробленій назальній композиції викликане тим фактом, що один із АФІ (пара-амінобензойна кислота) є стимулятором росту бактерій. При цьому під час використання може відбутися мікробіологічне контамінування стерильного спрею, що може призвести до псування продукції. В той же час, оскільки декаметоксина дихлорид у назальній композиції являє собою антисептичний компонент, який може виконувати функцію антимікробного консерванта, то було вирішено вивчити його ефективність на тест-мікроорганізмах: *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Candida albicans* ATCC 885-853, які рекомендовані ДФУ [32].

Результати вивчення ефективності антимікробного консерванта назальної композиції наведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Вивчення ефективності антимікробного консерванта (декаметоксина дихлорид) назальної композиції

Тест-мікроорганізм	Мікробне навантаження, КУО/мл (n=3)				
	0 діб	2 діб	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	$1 \cdot 10^6$	1000±90	НВ	НВ	НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-853	$1 \cdot 10^5$	100±9	<10	НВ	НВ

Примітка. НВ – мікроорганізми не виявляються.

Як видно з даних таблиці 5.6, назальна композиція відповідає вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробних консервантів» за критерієм А, що визначено на підставі проведених експериментальних досліджень. Отже, концентрація декаметоксину в назальній композиції

достатня для виявлення необхідного рівня антимікробної ефективності консерванта, принаймні на 28 діб з дня її використання (контамінування).

Дані з вивчення протимікробної активності розробленої фармацевтичної композиції «Комбіназол» та препаратів для лікування риносинуситу, які зареєстровано на фармацевтичному ринку України, наведено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Протимікробна активність розробленої фармацевтичної композиції
«Комбіназол» та препаратів для лікування риносинуситу, які
представлено на фармацевтичному ринку України**

Міжнародна непатентована назва / Торгова назва препарату	Діаметри зон затримки росту, мм (число повторів n=3, довірча ймовірність P=95 %)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
Комбіназол	25,7±1,8	23,2±1,9	21,3±2,0	21,8±2,2	25,4±2,4	17,5±1,7
Полідекса з фенілефрином	16,8±1,6	20,5±2,1	18,3±1,9	18,1±1,7	23,4±2,2	Ріст
Ізофра	25,6±1,9	23,0±2,2	20,6±2,1	21,2±2,1	26,1±2,5	18,2±1,8

Як видно з даних таблиці 5.7, протимікробна активність розробленої композиції «Комбіназол» у *in vitro* дослідженні не поступається препаратам порівняння «Полідекса з фенілефрином» та «Ізофра».

Висновки до розділу 5

1. Проведені дослідження виявили, що розчини ПАБК малотоксичні, ефективні інгібітори репродукції вірусів грипу *in vitro*, проявляють інтерфероногенну активність, а також помірний синергетичний ефект з АКК

відносно інгібування вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1). Розрахована величина фракційного інгібуючого коефіцієнта для комбінації ПАБК та АКК (1:100), дорівнює $\Phi K=0,79$.

2. Протигрипозна активність розробленої композиції «Комбіназол» у *in vitro* дослідженні має ефективну концентрацію – 0,49 мкг/мл, яка інгібує 50 % вірусу, при цьому зазначена величина не поступається препарату порівняння «АКК» – 0,78 мкг/мл та наближається до препарату «Таміфлю» – 0,36 мкг/мл.

3. Вивчення стерильності назальної композиції показало, що назальна композиція відповідає вимогам Державної фармакопеї України за досліджуваним показником.

4. Вивчення ефективності антимікробного консерванта назальної композиції показало, що назальна композиція відповідає вимогам Державної фармакопеї України за зазначеним показником. Виявлено, що концентрація декаметоксина дихлорида в назальній композиції – 0,2 мг/мл – достатня для виявлення необхідного рівня антимікробної ефективності консерванта впродовж 28 діб з дня її використання (контамінування).

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. *In vitro* study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22 (Особистий внесок – брала участь у обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією та підготовці статті).

2. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ϵ -амінокапронової кислоти / Л. В. Нефьодова та ін. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень та підготовці статті).

ВИСНОВКИ

Уперше науково обґрунтовано склад, розроблено технологію та методи контролю якості комбінованої назальної композиції з протівірусною, антисептичною та судинозвужувальною активністю. Маркетинговими дослідженнями підтверджено перспективність створення лікарського засобу для лікування гострого риносинуситу.

1. Проведено літературний огляд сучасного стану досліджень у сфері розробки лікарських засобів для лікування гострого риносинуситу, проаналізовано перспективні лікарські форми.

2. Розроблено оптимальний склад фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею для лікування гострого риносинуситу. Активними фармацевтичними інгредієнтами було обрано: пара-амінобензойну та ϵ -амінокапронову кислоти (протівірусна дія з помірним синергетичним ефектом), декаметоксин дихлорид (антисептична дія) та оксиметазолін гідрохлорид (судинозвужувальна дія). Найбільш оптимальною та зручною в застосуванні лікарською формою для назальної композиції було обрано спрей.

Комбінований склад створюється вперше.

3. Для забезпечення пролонгації дії активних фармацевтичних інгредієнтів назальної композиції було обрано гідроксипропілметилцелюлозу. Для забезпечення стабільної та фізіологічно прийнятної величини рН композиції було обрано дикалію гідрофосфат. Фільтрами для фінішної стерилізації було обрано мембранні PVDF-фільтри з діаметром пор 0,20 мкм.

4. Експериментальні й теоретичні обґрунтування складу назальної композиції для лікування риносинуситу виявили, що оптимальні концентрації декаметоксину дихлориду – $0,20 \pm 0,02$ мг/мл, оксиметазоліну гідрохлориду – $0,50 \pm 0,05$ мг/мл, ϵ -амінокапронової кислоти – $50,0 \pm 5,0$ мг, пара-амінобензойної кислоти – $0,50 \pm 0,05$ мг/мл, гідроксипропілметилцелюлози

типу НРМС К 100 М – $2,5 \pm 0,3$ мг/мл, дикалію гідрофосфату – $5,2 \pm 0,5$ мг/мл та фосфорної кислоти до рН $7,0 \pm 0,5$.

5. Розроблено оптимальну технологію виготовлення назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ» із зазначенням необхідного обладнання та основних критичних стадій технологічного процесу.

Експериментальним шляхом було знайдено оптимальні величини частоти обертів мішалки – 200 об/хв, часу перемішування – $25 \pm 2,5$ хв та температури розчинення – 42 ± 2 °С (при цьому розрахована величина числа Рейнольдса дорівнює біля 16 000).

6. Проведено *in vitro* дослідження протівірусної і протимікробної активності розробленої фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею. Доведено її ефективність на моделі вірусу грипу А/ФМ/1/47 (H1N1) і на тест-штамах мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. При цьому протигрипозна активність розробленої композиції у *in vitro* дослідженні перевищує активність препарату «АКК» та знаходиться на рівні препарату «Таміфлю». Ефективність протимікробної активності розробленої композиції у *in vitro* дослідженні не поступається препаратам порівняння «Полідекса з фенілефрином» та «Ізофра».

8. Розроблено методи кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у фармацевтичній композиції у вигляді назального спрею, проведено їх валідацію за параметрами специфічність, лінійність, правильність, прецизійність.

9. Проведено комплексні дослідження з вивчення стабільності для визначення термінів придатності фармацевтичної композиції у вигляді назального спрею (довгострокові за звичайних умов зберігання). Виявлено, що впродовж 18 місяців зберігання при температурі (25 ± 2) °С і відносній вологості $(60 \pm 5)\%$ кількісні й якісні параметри не виходять за нижню межу, закладену в нормативних документах.

10. Розроблено проекти технологічного регламенту і методик контролю якості на виробництво комбінованої назальної композиції «КОМБІНАЗОЛ».

11. Фрагменти роботи упроваджені в науково-дослідну роботу та освітній процес низки фармацевтичних / медичних закладів вищої освіти України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азарова И. М., Барам Г. И. Применение перхлората лития в обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии аминсоединений. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2014. Т. 14, Вып. 1. С. 65–74.
2. Акберова С. И. Пара-аминобензойная кислота и перспективы ее применения в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2002. Т. 118, № 3. С. 53–55.
3. Акберова С. И., Ершов Ф. И., Мусаев Галбинур. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении новым индуктором интерферона актиполом. *Вестник офтальмологии*. 2001. Т. 117, № 1. С. 33–36.
4. Аладышева Ж. И., Береговых В. В., Беляев В. В. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик. *Фармация*. 2008. № 7. С. 9–14.
5. Андрейчин М. А., Москалюк В. Д. Протівірусна терапія хворих на гострі респіраторні інфекції. *Інфекційні хвороби. ТДМУ*. 2007. № 2. С. 74–79.
6. Антибактеріальний засіб : пат. України № 86158. № заявки а200711282 ; заявл. 08.08.2013 ; публ. 10.12.2013, Бюл. № 23/2013.
7. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Харитонов Ю. Я. Валидация аналитических методов. *Фармация*. 2006. № 4. С. 8–12.
8. Аутлов С. А., Базарнова Н. Г., Кушнир Е. Ю. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения. *Химия растительного сырья*. 2013. № 3. С. 33–41.
9. Баженов Е. Е., Ахмедов В. А., Остапенко В. А. Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии. Москва : Бином, 2010. 359 с.

10. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / пер. с англ. Москва ; Санкт-Петербург : ЗАО «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект», 2000. 192 с.
11. Бережной В. В., Ершова И. Б., Кунегина Е. Н. Острые респираторные заболевания у детей и подростков. Киев ; Луганск, 2003. 140 с.
12. Блинникова А. А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств : учеб. пособ. Томск, 2005. 96 с.
13. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.
14. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология : учебник. Москва : ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. 736 с.
15. Булгакова В. А. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2013. № 4 (257). С. 32–40.
16. Бурмистров В. А. Опыт применения новых серебросодержащих препаратов ЗАО «Вектор-Бест». *Новости «Вектор-Бест»*. 2001. № 2, Т. 20. URL: http://www.vector-best.mhost.ru/nvb/st20_7.htm (дата обращения: 28.08.2019).
17. Бэйкер Э. Респираторная медицина. Секреты клинических разборов. Москва : ГЭОТАР Медиа, 2010. 464 с.
18. Васильев А. Н. Разработка национальной программы качественных доклинических исследований биологически аналогичных лекарственных препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b : автореф. дис. ... докт. биол. наук; 14.03.06. Волгоград. 2012. 49 с.
19. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ : ДФЦ МОЗ України, 2004. 38 с.

20. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : метод. вказівки 9.9.5–143–2007. Київ : МОЗ України, 2007. 80 с.
21. Генетический анализ вируса гриппа А H1N1 «пандемический» в условиях эпидемии / Е. С. Костюкова и др. *Терапевтический архив*. 2012. № 3. С. 48–54.
22. Гострий риносинусит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2016. 218 с.
23. Гридіна Т. Л., Палій Г. К., Лозицький В. П., Федчук А. С. Результати дослідження деяких механізмів протівірусної дії декаметоксину та етонію. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2008. № 11. С. 43–45.
24. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2012. 320 с.
25. Грипп как проблема XXI века / Л. В. Осидак и др. *Детские инфекции*. 2009. № 3. С. 3–9.
26. Губин М. М. Новая лекарственная форма – спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства. URL: www.medbusiness.ru/426.php (дата обращения: 26.08.2017).
27. Губин М. М., Азметова Г. В. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. *Фармация*. 2008. № 7. С. 40–48.
28. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183.
29. Давтян Л. Л., Вашук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 54–58.
30. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии : руководство для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 198 с.
31. Державна служба статистики України з 2015 р. / під ред. І. М. Жук. Київ, 2016. 575 с.

32. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доп. 4. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2011. 540 с.
33. Державна Фармакопея України. 1-е вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.
34. Державна Фармакопея України. 1-е вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : РІРЕГ, 2001. Доп. 1. 2004. 520 с.
35. Державна Фармакопея України. 1-е вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. Доп. 2. 618 с.
36. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 13.07.2020).
37. Державний формуляр лікарських засобів України / за ред. В. Є. Бліхара та ін. Київ, 2011. 1258 с.
38. Дмитриевский Д. И., Бобрицкая Л. А. Технологические аспекты к разработке лекарственного препарата противовирусного действия. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шутика*. 2009. Вип. 18, кн. 3. С. 335–340.
39. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. Київ : Авиценна, 2002. 528 с.
40. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
41. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків, 2010. 467 с.

42. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
43. Дьячкова С. Я., Николаевский В. А. Противовирусные средства : учеб.-метод. пособ. для фармацевт. факультетов вузов. Воронеж : Воронежский государственный университет, 2008. 149 с.
44. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты : справочник. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.
45. Жакина А. Х. Биологические свойства п-аминобензойной кислоты и ее производных. *Известия Национальной академии наук Республики Казахстан*. 2010. № 3. С. 25–30.
46. Жакина А. Х., Газалиев А. М., Нуркенов О. А., Курапова М. Ю. Синтез и биологическая активность некоторых производных анестезина. *Журнал общей химии*. 2008. Т. 78 (140), Вып. 6. С. 1026–1028.
47. Зайцев А. А. Актуальные вопросы фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2015. № 4 (297). С. 31–35.
48. Зайцев А. А., Кулагина И. Ц. Симптоматические средства для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2013. № 4 (257). С. 79–82.
49. Зайцева О. В. Пути профилактики острых респираторных заболеваний. *Фарматека*. 2014. № 15 (288). С. 84–87.
50. Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2006. № 9. С. 50–56.
51. Засіб з антинейрамінідазою та інтерфероніндукуючою дією для профілактики та лікування грипозної інфекції : пат. 75632 України. № заявки u201205951 ; заявл. 16.05.2012 ; публ. 10.12.2012, Бюл. 23/2012.
52. Засіб профілактики та лікування грипозної інфекції : пат. 77974 України. № заявки 20040403194 ; заявл. 28.04.2004 ; публ. 15.02.2007, Бюл. № 2/2007.

53. Зубков М. Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 17, № 2. С. 123–131

54. Зупанець І. А., Бездетко Н. В. Фармацевтична опіка хворих з простудними захворюваннями: симптоматичне лікування риніту. *Провизор*. 2002. № 9. С. 14–18.

55. Игнатьева В. И., Гуменюк Г. Л., Капитан Г. Б. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гнойного гайморитомидита. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010. № 1–2 (23). С. 54–56.

56. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм / Е. Т. Жиликова и др. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 1. С. 179–183.

57. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислотий ϵ -амінокапронової кислоти / Л. В. Нефьодова та ін. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40.

58. Казюкова Т. В. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний: тактика выбора лекарственных средств. *Фарматека*. 2014. № 15 (288). С. 78–83.

59. Каманин Е. И. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов : практ. рук. по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 465 с.

60. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2-х т. / пер. с англ. Т. 1. Санкт-Петербург : Бином-Невский диалект, 2007. 648 с.

61. Кинев М. Ю., Мельникова О. А., Петров А. Ю. Анализ ассортимента противовирусных препаратов для профилактики вирусной инфекции на фармацевтическом рынке Свердловской области. *Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация*. 2014. № 18. С. 212–221.

62. Клиническая фармакология : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 944 с.
63. Клинические исследования. URL: www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/ (дата обращения: 04.01.2017).
64. Коваленко С. В. Досвід застосування небулайзерної терапії декасаном хворих із інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010. № 1–2 (23). С. 65–66.
65. Компендіум on line. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 19.08.2018).
66. Копча В. С., Копча Ю. В. Удосконалення терапії хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 2. С. 84–90.
67. Кравець В. П., Кравець В. В. Применение новых лекарственных форм декаметоксина для профилактики и лечения постинъекционных осложнений. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. 2008. № 1. С. 63–65.
68. Крыжановский С. А. Фармакология : учеб. для студ. сред. проф. учеб. заведений : в 2 т. Т. 1. Москва : Издательский центр «Академия», 2007. 496 с.
69. Лебединец О. В., Баранова И. И., Грубник И. М. Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксипропилцеллюлозой. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Вип. 23, № 1. С. 55–57.
70. Левачкова Ю. В. Вивчення асортименту протівірусних препаратів в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 108.
71. Лекарственные препараты Украины / под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца. Харків : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2005. 512 с.
72. Леонова М. В., Ефременкова О. В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*. 2002. № 1. С. 1–3.

73. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах / Л. С. Намазова и др. *Детские инфекции*. 2007. № 6 (2). С. 49–52.

74. Лікарські засоби. Випробовування стабільності : Настанова 42-3.3:2004. Київ : МОРИОН. 2004. 60 с.

75. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003. Київ : МОЗ України, 2003. 56 с.

76. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : Настанова 42-3.1:2004. Київ : МОРИОН. 2004. 15 с.

77. Лозицький В. П., Федчук А. С., Гридін Т. Л., Поздняков С. В. Амінокапронова кислота – засіб для лікування і профілактики грипу та ГРВІ. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010. № 1–2 (23). С. 74–77.

78. Макаров В. В. Применение антисептика «Декасана» в лечении острых абсцессов легких. *Проблемы сучасної торакальної хірургії* : труды та тези доп. наук.-практ. конф. Сімеїз ; Кривий Ріг, 2005. С. 149–153.

79. Максакова В. Л., Ерофеева М. К. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ. *Фарматека*. 2013. № 15 (268). С. 73–78.

80. Медицинская вирусология. Ч. 2. Частная вирусология : учеб.-метод. пособ. / под ред. доц. Н. С. Горячкиной и проф. Л. И. Кафарской. Москва : Российский Государственный медицинский Университет. Московский факультет РГМУ, 2011. 184 с.

81. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів : метод. рек. (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ : ФОП Петров В. В., 2015. 30 с.

82. Милькаманович В. К. Диагностика и лечение болезней органов дыхания : прак. рук. Минск : ООО «Полифакт-Альфа», 1997. 360 с.

83. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология : учеб. для студ. педиатр. и лечеб. фак. мед. высш. учеб. заведений. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург : Фолиант, 2000. 524 с.

84. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <http://www.mkb-10.com> (дата обращения: 23.07.2018).

85. Морозова Е. В., Степанова Э. Ф., Морозов Ю. А. Спреи: новая лекарственная форма или разновидность аэрозолей. *Новая аптека*. 2009. № 2. С. 104–106.

86. Мубаракшина О. А. Современные возможности фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2014. № 3 (276). С. 19–22.

87. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова и др. Київ : Морион, 2001. 472 с.

88. Немченко А. С., Симонян Л. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку противірусних препаратів та імуностимуляторів для лікування грипу. *Вісник фармації*. 2012. № 3. С. 20–22.

89. Немченко А. С., Сімонян Л. С., Немченко О. А. Маркетинговий аналіз ринку противірусних ліків від грипу. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 3 листоп. 2015 р. Харків, 2015. С. 179–181.

90. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в эпидемиологический и межэпидемиологический периоды в организованных детских коллективах : метод. рек. Москва : Союз педиатров России, 2007. 60 с.

91. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата, применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. 170-й річниці з дня народж. І. І. Мечникова, м. Харків, 14–15 трав. 2015 р. Харків : ДУ «ІМП ім. І. І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.

92. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Анализ рынка назальных препаратов, применяемых для

лечения ОРВИ в Украине. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 440–441.

93. Нефьодова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Управление рисками в производстве комплексных назальных капель с противовирусным эффектом. *Управління якістю в фармації* : матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 125.

94. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 лист. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.

95. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів протівірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.

96. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. участю. Харків, 2018. С. 266–268.

97. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.

98. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Стандартизація і забезпечення якості на етапах життєвого циклу назального лікарського засобу з протівірусною та антисептичною дією.

Управління якістю в фармації : матеріали XII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 139.

99. Носуля Е. В. Эффективность комбинированных препаратов в терапии острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Фарматека*. 2014. № 15 (288). С. 64–68.

100. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : метод. указ. МУК 4.2.1890-04 / Н. А. Семина и др. Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

101. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні / за заг. ред. В. М. Лехан, В. М. Рудого. Київ : Вид-во Раєвського, 2005. 168 с.

102. Павх О. І., Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження назальних гелів. *Матеріали VIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих учених*. Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. С. 193.

103. Павх О. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження українського ринку назальних засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 2. С. 46–52.

104. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболеваний / Л. В. Колобухина и др. *Терапевтический архив*. 2011. № 9. С. 48–53.

105. Петров В. И., Белан Э. Б. Противовирусные средства. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 244 с.

106. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология. 2-е изд. Москва : МИА, 2006. 560 с.

107. Поздняков С. В. Розробка протигрипозних засобів: досвід, здобутки, перспективи. *СЕС. Профілактична медицина*. 2009. № 5. С. 24–27.

108. Полимеры для фармацевтической технологии : учеб. пособ. ; под ред. проф. С. А. Кедика. Москва : ЗАО «ИФТ», 2011. 661 с.

109. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения : МУ 64–04–001–2002. Киев, 2002. 120 с.

110. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества : метод. указания / Н. А. Ляпунов и др. Киев : Госкоммедбиопрот Украины, 1997. 219 с.

111. Промышленная технология лекарств : учеб. для студ. вузов : в 2-х т. / под ред. проф. В. И. Чуешова. Харьков : Изд-во НФАУ, 2002. Т. 2. 716 с.

112. Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В., Сапаева Н. В., Богомильский М. Р. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007. № 6 (5). С. 92–95.

113. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания : рук-во для практикующих врачей / А. Г. Чучалин и др. Москва : Литтерра, 2004. 874 с.

114. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. Санкт-Петербург : СТЕЛЛА, 2008. 123 с.

115. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / В. Л. Багирова и др. ; под ред. Н. В. Юргеля. Москва : Фарм. пром., 2007. 58 с.

116. Сальникова А. Г., Балахонова Е. Г. Некоторые аспекты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств. *Фармация и фармакология*. 2015. № 6. С 60–63.

117. Самсыгина Г. А. О рецидивирующих инфекциях респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2012. № 11 (3). С. 52–53.

118. Свистунова Н. В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09. Москва, 2014. 24 с.

119. Сенцова Т. Б. Респираторные вирусные инфекции. *Consiliummedicum*. 2008. № 1. С. 72–75.

120. Синтез и биологическая активность этилового эфира-4-амино-3-(цитизинолметил)бензойной кислоты / А. Х. Жакина и др. *Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности* : материалы IV междунар. науч.-практ. конф., г. Санкт-Петербург, 2-5 окт. 2007 г. Санкт-Петербург, 2007. Т. 3. С. 207–208.

121. Слепцов В. П., Бондаренко И. В. Антимикробные препараты в клинической медицине. Симферополь, 2002. 224 с.

122. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова и др. *Фармация*. 2012. № 7. С. 3–6.

123. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова и др. *Фармация*. 2014. № 5. С. 10–20.

124. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. Москва : Мир, 2003. 191 с.

125. Солдатов И. Б., Гофман В. Р. Оториноларингология. Самара : ЭЛБИ, 2000. 472 с.

126. Спосіб індукції інтерферону : пат. 14401 України. № заявки u2200510852 ; заявл. 16.11.2005 ; публ. 15.05.2006, Бюл. № 5/2006.

127. Спосіб лікування грипозної інфекції : пат. 50497 України. № заявки u200913348 ; заявл. 22.12.2009 ; публ. 10.06.2010, Бюл. № 11/2010.

128. Спосіб стимуляції утворення ендogenousного інтерферону : пат. 20904 України. № заявки u200609525 ; заявл. 03.09.2006 ; публ. 15.02.2007, Бюл. № 2/2007.

129. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии / О. Б. Рудаков и др. Воронеж : Водолей, 2004. 528 с.

130. Стандартизація приготування мікробних суспензій : інформ. лист № 163-2006 / Ю. Л. Волянський та ін. Київ : Укрмедпатентінформ, 2006. 10 с.

131. Тарасова Г. Д. Современные тенденции терапии заболеваний верхних дыхательных путей. *Фарматека*. 2011. № 18 (231). С. 53–58.

132. Терешкина О. И., Павлов В. М., Рудакова И. П., Самылина И. И. Спреи: определение понятия. *Фармация*. 2006. № 5. С. 41–43.

133. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / Под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. В 2-х т. Т. 2. Харьков : ИГ «РИРЕГ», 2000. 784 с.

134. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля : дис. ... докт. фарм. наук : 15.00.01 / ГОУВПО Московская медицинская академия. Москва, 2006. 412 с.

135. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для фармац. вузів і факультетів. Вінниця : Нова книга, 2007. 640 с.

136. Устінов О. В. Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання. *Український медичний часопис*. 2010. № 6 (80). С. 24–29.

137. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики. *Педиатрия*. 2009. № 88 (1). С. 127–132.

138. Фармакология / под ред. Р. Н. Аляутдина. 2-е изд., испр. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 592 с.

139. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации : науч.-практ. руководство для фарм. отрасли / под ред. С. Н. Быковского и др. Москва : Перо, 2015. 472 с.

140. Фармацевтическая химия : учеб. пособ. : в 2 ч. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2009. 616 с.

141. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань : пат. 83708 України. № заявки u201303849 ; заявл. 28.03.2013 ; публ. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

142. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів : пат. 118972 України. № заявки u201613542 ; заявл. 28.12.2016 ; публ. 11.09.2017, Бюл. № 17/2017.

143. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / пер. с англ. Ю. Б. Шевелева. 3-е изд. Москва : МедиаСфера, 2004. 352 с.
144. Харкевич Д. А. Фармакология. 10-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 908 с.
145. Центр медичної статистики МОЗ України «Статистичні дані». URL: <http://www.medstat.gov.ua/ukr/statreports.html> (дата звернення: 11.08.2018).
146. Челенкова И. Н. Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*. 2010. Т. 18, № 30. С. 44–48.
147. Чистые помещения / под ред. А. Е. Федотова. Москва : Асинком, 2003. 575 с.
148. Яковлева Л. В., Ткачова О. В., Бутко Я. О., Лар'яновська Ю. Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.
149. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oilbased artificial tear formulations / I. J.Wang et al. *European Journal of Ophthalmology*. 2007. Vol. 17, № 2. P. 151–159.
150. Akberova S. I. New biological properties of p-Aminobenzoic Acid. *Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2013. Vol. 29, № 4. P. 390–393.
151. Andreychyn M. A., Kopcha V. S. Problema of influenza A/H1N1: the pas and contemporaneity. *Infectious Diseases*. 2009. № 4. P. 5–19.
152. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use againstrespiratory viruses, varies according to test conditions / M. J. Brooks et al. *Journal of Medical Virology*. 2012. Vol. 84, № 1. P. 170–181.
153. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Rec-ommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports*. 2011. Vol. 60, № 1. P. 1–24.
154. Austen K. F. Therapeutic immunology. London : Blackwell Science, 2001. 654 p.

155. Bondarenko A. M. Influenza A/H1N1 – realities and «features». *Infectious Diseases*. 2009. № 4. P. 96–102.
156. Boriskin Y. S., Leneva I. A., Pecheur E. I., Polyak S. J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Current Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 15, № 10. P. 997–1005.
157. Brooks M. J., Sasadeusz J. J., Tannock G. A. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2004. Vol. 10, № 3. P. 197–203.
158. Cazes J. Encyclopedia of chromatography. NewYork : CRC Press, 2009. 2850 p.
159. Cazes J., Scott R. P. W. Chromatography theory. NewYork ; Basel : Marcel Dekker, 2002. 476 p.
160. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status / D. F. Smith et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013. Vol. 149, № 4. P. 639–644.
161. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial / P. Diggory et al. *British Medical Journal*. 2001. Vol. 322. P. 577–579.
162. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir / S. Bantia et al. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001. Vol. 45, № 4. P. 1162–1167.
163. Continued emergence and changing epidemiology of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)2009 virus, United Kingdom, winter 2010/11 / A. Lackenby et al. *Euro Surveill*. 2011. Vol. 16, № 5. P. 10–15.
164. Davies B. E. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010. Vol. 65, Suppl. 2. P. ii5–ii10.
165. Dibbern H.-W., Muller R. M., Wirbitzki E. UV and IR Spectra of Pharmaceutical Substances (UV and IR) and Pharmaceutical and Cosmetic Excipients. Aulendorf : EditioCantorVerlag, 2002. 1764 p.

166. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2013. Vol. 2. 3655 p.

167. Fasano M. B. Combined airways: impact of upper airway on lower airway. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010. Vol. 18, № 1. P. 15–20.

168. First International Symposium on influenza and other respiratory viruses: summary and overview / L. Kaiser et al. *Antiviral Research.* 1999. Vol. 42, № 3. P. 149–176.

169. Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation. CPMP/QWP/576/96 EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011-Rev. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

170. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. URL: www.who.cn/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf (Date of access: 30.07.2014).

171. Ho M., Enders J. F. An inhibitory of viral activity appearing in infected cell cultures. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1959. V. 260. P. 141–143.

172. ICH Harmonised Tripartite Guideline. URL: <http://www.ich.org> (Date of access: 06.09.2019).

173. *In vitro* study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al. *Annals Of Mechnikov Institute.* 2017. № 2. P. 20–22.

174. Influenza – associated hospitalizations in the United States / W. W. Thompson et al. *Journal of the American Medical Association.* 2004. Vol. 292. № 11. P. 1333–1340.

175. Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by ϵ -aminocaproic acid and ambenium in adenovirus-infected cells / L. Nosach et al. *Acta Biochimica Polonica.* 2002. Vol. 4, № 4. P. 1005–1012.

176. Kabanova T. V., Zhdanova E. R., Moustafine R. I. Characterization of Eudragit E100/Carbomer 940 Pinterpolyelectrolyte complexes using swellability measurements. *Journal of Controlled Release.* 2006. Vol. 116, № 2. P. 33–35.

177. Kilgore D., Najm W. Common respiratory diseases. *Prim. Care*. 2010. Vol. 37, № 2. P. 297–324.
178. Krueger R. F., Mayer G. D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. *Science*. 1970. Vol. 169, № 3951. P. 1213–1234.
179. Lozitsky V. P. Anti-Infectious Actions of Proteolysis Inhibitor ϵ -Aminocaproic Acid (ϵ -ACA). *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. 2008. Vol. 1. P. 193–198.
180. Main achievements of the lab in the development of new antivirals. *Research Institute of Influenza*. URL: http://www.influenza.spb.ru/en/organization_structure/laboratory_of_molecular_antiviral_hemotherapy/research_and_development_of_antivirals (Date of access: 04.01.2017).
181. Majithiya Rita J., Ghosh Pradip K., Umrethia Manish L., Murthy Rayasa S. R. Thermoreversible-mucoadhesive Gel for Nasal Delivery of Sumatriptan Submitted. *AAPS PharmSciTech*. 2006. № 7 (3). P. E1–E7.
182. Maly V. P., Romansov M. G., Sologub T. V. Influenza: Manual for doctors. SPb. ; Kharkov, 2007. 108 p.
183. Multidrug resistant 2009 A/H1N1 influenza clinical isolate with a neuraminidase I223R mutation retains its virulence and transmissibility in ferrets / E. Vries et al. *PLoS Pathogens*. 2011. Vol. 7, № 9. P. 1–9.
184. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020. № 48. P. 42–47.
185. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

186. Note for Guidance for In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products. CHMP/QWP/2934/99. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

187. Note for Guidance on evaluation of stability data. CPMP/ICH/420/02. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

188. Note for Guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/138/95 (12/95; 06/96). URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

189. Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products. CPMP/QWP/122/02 Rev. 1. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

190. Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza drug resistance. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. Vol. 32, № 4. P. 409–422.

191. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico / R. Perez-Padilla et al. *The New England Journal of Medicine*. 2009. № 361. P. 680–689.

192. Requirements for New Dosage Forms. CPMP/ICH/280/95. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

193. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Ed. American Pharmacists Assn. Chicago. 2009. 900 p.

194. Serkedjieva J., Nikolova E., Kirilov N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenolrich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virologica*. 2010. Vol. 54, № 2. P. 137–145.

195. Singh S. Intranasal thermoreversible-mucoadhesive Gels: a review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 2, № 3. P. 548–556.

196. Snacken R. Managing Influenza in Primary Care. *Disease Management and Health Outcomes*. 2000. Vol. 8, № 2. P. 79–85.

197. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. CPMP/ICH/421/02. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

198. Stability testing of new drug substances and products. CPMP/ICH/2736/99. URL: <http://www.ema.eu.int> (Date of access: 06.09.2019).

199. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008 / T. G. Sheu et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008. Vol. 52, № 9. P. 3284–3292.

200. Swarbrick E. J., Boylan J. C. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York : Marcel Dekker, 2002. Vol. 3. P. 3005–3019.

201. Tai A., Bianchihi R., Jachowicz I. Texture analysis of cosmetic/pharmaceutical raw materials and formulations. *International Journal of Cosmetic Science*. 2014. Vol. 36, № 4. P. 291–304.

202. Theoretical justification of formulation and experimental evaluation of antiviral activity of some components of a complex nasal drug by in vitro and in vivo methods / L. V. Nefedova et al. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 109.

203. Tsunada A., Maasab H. F., Cochran K. W., Eveland W. C. Antiviral activity of alpha-methyl-l-adamantane methylamine hydrochloride. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1965. Vol. 4. P. 553–560.

204. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. World Health Organization. 2010. URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/ (Date of access: 15.02.2017).

205. Zlydnikov D. M., Kubar O. I., Kovaleva T. P., Kamforin L. E. Study of Rimantadine in the USSR: A Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 1981. Vol. 3, № 3. P. 408–421.

ДОДАТКИ

Додаток А
Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56. (Особистий внесок – брала участь у обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
2. Nefedova Lilia, Boyko Nikolay, Starosila Daria, Rybalko Svetlana, Zhilyakova Elena, Novikov Oleg, Zhukovina Olga, Sagaydak-Nikitjuk Rita, Iurchenko Ivan. *In vitro* study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. Р. 20–22. (Особистий внесок – брала участь у обґрунтуванні вибору антисептика для комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).
3. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ϵ -амінокапронової кислоти. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
4. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 48. Р. 42–47. (Особистий внесок – брала участь у проведенні

розробці технологічної схеми виробництва комбінованого назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією, обробці результатів та підготовці статті).

5. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

Патенти

6. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань : пат. 83708 України. № заявки u201303849 ; заявл. 28.03.2013 ; публ. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).
7. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів : пат. 118972 України. № заявки u201613542 ; заявл. 28.12.2016 ; публ. 11.09.2017, Бюл. № 17/2017. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

Методичні рекомендації

8. Бойко М. М., Зайцев О. І., Похил С. І., Осолодченко Т. П., Казмірчук В. В., Нефьодова Л. В., Гушилик Б. І., Мельник А. Л., Невмержицький В. В., Христян Г. Є. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16). Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці методичних рекомендацій).

Тези доповідей

9. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 лист. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.
10. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. 170-й річниці з дня народж. І. І. Мечникова, м. Харків, 14–15 трав. 2015 р. Харків : ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.
11. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Анализ рынка назальных препаратов применяемых для лечения ОРВИ в Украине. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 440–441.
12. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.
13. Nefedova L. V., Boyko N. N., Rybalko S. L., Starosila D. B., Sagaydak-Nikitjuk R. V., Zhukovina O. V. Theoretical justification of formulation and experimental evaluation of antiviral activity of some components of a complex nasal drug by in vitro and in vivo methods. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 109.
14. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Управление рисками в производстве комплексных назальных капель с

противовирусным эффектом. *Управління якістю в фармації* : матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 125.

15. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Бойко М. М. Стандартизація і забезпечення якості на етапах життєвого циклу назального лікарського засобу з противірусною та антисептичною дією. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 139.
16. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. участю. Харків, 2018. С. 266–268.
17. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів противірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.

Продовж. дод. А
Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. III науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012, форма участі – публікація тез)
2. науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, присвячена 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015, форма участі – публікація тез)
3. V міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2016, форма участі – публікація тез)
4. III Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017, форма участі – публікація тез)
5. XXIV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2017, форма участі – публікація тез)
6. XI науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 2017, форма участі – публікація тез)
7. XII науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 2018, форма участі – публікація тез)
8. VII науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2018, форма участі – публікація тез)
9. I Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації» (Харків, 2018, форма участі – публікація тез)

Додаток Б



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83708** (13) **U**
(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 03849	(72) Винахідник(и): Бойко Микола Миколайович (UA), Нефьодова Лілія Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.03.2013	(73) Власник(и): Бойко Микола Миколайович, вул. Тимурівців, 11-Б, к. 419, м. Харків, 61054 (UA), Нефьодова Лілія Володимирівна, вул. Октябрська, 80, кв. 18, м. Харківськ, Донецька обл., 86700 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2013	(74) Представник: Лерантович Єліна Томашівна, реєстр. №285
(46) Публікація відомостей про видану патенту: 25.09.2013, Бюл.№ 18	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НАЗАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**(57) Реферат:**

Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань містить у своєму складі активну діючу речовину, а саме антисептик з широким спектром дії - мірамистин або декаметоксин, або бензалконію хлорид, або хлоргексидину біглюконат, розчинник - воду дистильовану та допоміжні речовини: ізотонічний компонент - натрію хлорид та модифіковане похідне целюлози (метилцелюлоза або етилцелюлоза, або гідроксипропілметилцелюлоза). Додатково містить судинозвужувальний компонент - фенілефрину гідрохлорид та допоміжну речовину - гліцерин.

UA 83708 U



Додаток В

Проект

Екз. №

для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

«УЗГОДЖЕНО»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету

Д. фарм. н., проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«*підпис*» 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

на виробництво препарату «КОМБІНАЗОЛ»

комбінованої назальної композиції з комбінації оксиметазоліну, пара-
амінобензойної та ϵ -амінокапронової кислот і декаметоксином дихлоридом
в спреї

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої дільниці

ДВД _____

Термін дії до «*30*» *листопада* 2022 р.

Розробники:

Д. фарм. н., проф.

Р.В. Сагайдак-Нікітюк Р.В. Сагайдак-Нікітюк

Аспірант

Л.В. Нефьодова Л.В. Нефьодова

Харків - 2020

Додаток Г

Проект

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
з фарм.н., проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«*вересня*» 2020 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**«КОМБІНАЗОЛ»
«COMBINAZOL»**

Комбінована назальна композиція з оксиметазоліну, пара-амінобензойної та
ε-амінокапронової кислот і декаметоксину дихлоридом у вигляді спрею

Продовж. дод. Г

Проект

УПАКОВКА

По 10 мл у пластиковому, білому, непрозорому контейнері з мікродозатором. Кожен контейнер разом з інструкцією із застосування поміщають в картонну пачку за ГОСТ 7625-86 з картону для споживчої тари за ГОСТ 7333-89.

Групова упаковка і транспортна тара відповідно до ГОСТ 12301-2006.

МАРКУВАННЯ

На контейнері, пачці й етикетці для групової упаковки вказують торгову назву препарату українською мовою та додатково англійською, МНН, підприємство-виробник і його товарний знак, лікарську форму, концентрацію, обсяг препарату в мілілітрах, умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, попереджувальні написи: «Зберігати в недоступному для дітей місці».

На контейнері і пачці додатково вказують назву і зміст діючих речовин в одній дозі або в одному мілілітрі спрею.

На пачці й етикетці для групової упаковки додатково вказують адресу, телефон/факс підприємства-виготовлювача, штриховий код, умови відпуску.

На пачці додатково наносять графічні елементи, показання до застосування препарату, попереджувальні написи.

На етикетці для групової тари додатково вказують кількість пачок, маніпуляційні знаки відповідно з ГОСТ 14192-96.

Маркування груповий упаковки і транспортної тари відповідно до ГОСТ 14192-96, ДСТУ ISO 780-2001.

ЗБЕРІГАННЯ

У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

18 місяців.

Додаток Д



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
д.фарм.н., проф. Владимирова І. М.

» вересень 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія отримання противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Осолодченко Т. П., Лозицький В. П., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Жилякова Є. Т., Новіков О. О. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів: пат. 118972 України на корисну модель. № u 201613542 ; заявл. 28.12.2016 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. №17.

3.2 Nefedova Lilia, Boyko Nikolay, Starosila Daria, Rybalko Svetlana, Zhilyakova Elena, Novikov Oleg, Zhukovina Olga, Sagaydak-Nikitjuk Rita, Iurchenko Ivan. In vitro study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.3 Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г. In vitro вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ε-амінокапронової кислоти. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40.

3.4 Бойко М. М., Зайцев О. І., Похил С. І., Осолодченко Т. П., Казмірчук В. В., Нефьодова Л. В., Гушилик Б. І., Мельник А. Л., Невмержицький В. В., Христян Г. Є. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16). Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (лекційний курс, лабораторні заняття).

Завідувачка кафедри заводської технології ліків
професор, доктор фармацевтичних наук

Олена РУБАН



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
д.фарм.н., проф. Владимирова І. М.

вересень 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія отримання противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Осолодченко Т. П., Лозицький В. П., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Жилякова Є. Т., Новіков О. О. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів: пат. 118972 України на корисну модель. № u 201613542 ; заявл. 28.12.2016 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. №17.

3.2 Nefedova Lilia, Boyko Nikolay, Starosila Daria, Rybalko Svetlana, Zhilyakova Elena, Novikov Oleg, Zhukovina Olga, Sagaydak-Nikitjuk Rita, Iurchenko Ivan. In vitro study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.3 Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г. In vitro вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ϵ -амінокапронової кислоти. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40.

3.4 Бойко М. М., Зайцев О. І., Похил С. І., Осолодченко Т. П., Казмірчук В. В., Нефьодова Л. В., Гушилик Б. І., Мельник А. Л., Невмержицький В. В., Христян Г. Є. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16). Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (лекційний курс, лабораторні заняття).

Завідувачка кафедри аптечної технології ліків
професор, доктор фармацевтичних наук

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного університету,



проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«14» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

3.2 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.

3.3 *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al.. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.4 Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

3.5 Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ.

5. Термін впровадження: 2019-2020 н. р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.

Результати наукових досліджень використовується студентами на кафедрі промислової фармації та економіки.

7. Зауваження та пропозиції: не має.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 17 від 04.11.2020

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації

та економіки ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., професор

Олег ШПИЧАК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету.

проф.  Г.М. Ерстенюк« 18 » листопада 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

3.2 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинорозширювальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.

3.3 *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al.. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.4 Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

3.5 Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського Національного медичного університету.

5. Термін впровадження: 2019-2020 н. р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.

Результати наукових досліджень використовується студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків.

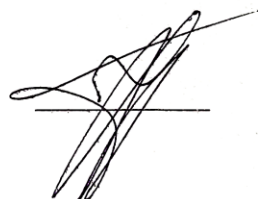
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 3 від 11.11.2020

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, доктор фармацевтичних наук, доцент



М.І. Федоровська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Донецького Національного
медичного університету

проф. Ольга ЧЕРНИШОВА

«10» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

3.2 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниковського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.

3.3 *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al.. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. Р. 20–22.

3.4 Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). Р. 52–59.

3.5 Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації та фармакології Донецького Національного медичного університету.

5. Термін впровадження: 2019-2020 н. р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.

Результати наукових досліджень використовується студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 5 від 03.12.2021

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації та фармакології

Донецького Національного медичного університету,

д. фарм. н., професор



Віктор ХОМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 _____ Ігор GERUSH
 « 8 » грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

3.2 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниковського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.

3.3 *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al.. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.4 Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

3.5 Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (БДМУ).

5. Термін впровадження: 2020-2021 н. р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації БДМУ, протокол № 8 від « 8 » грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного університету,
 к. фарм. н., доцент



Олег GERUSH

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Вінницького національного
медичного університету



імені М. І. Пирогова,

проф. Юрій ГУМІНСЬКИЙ

Григор 20 *л*р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: технологія противірусної та протимікробної фармацевтичної композиції під умовною назвою «Комбіназол» у вигляді спрею.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Р.В. Сагайдак-Нікітюк, асп. Л.В. Нефьодова.

3. Джерела інформації:

3.1 Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.

3.2 Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниковського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.

3.3 *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al.. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.

3.4 Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

3.5 Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

5. Термін впровадження: 2019-2020 н. р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.

Результати наукових досліджень використовується студентами на кафедрі фармації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 7 від 10.12.2019

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова,
д. фарм. н., професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ