

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту, назва факультету)

Кафедра промислової фармації

(повна назва кафедри)

Дипломна магістерська робота

на тему: «Дослідження систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів на основі циклодекстрину»

Виконала:

студентка групи МГЗХФ-20

Спеціальності 226«Фармація, промислова фармація»

Н.В. Мала
(ініціали , прізвище)

Керівник А.Г. Галстян
(ініціали , прізвище)

Рецензент Харитоненко А.І.
(ініціали , прізвище)

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Інститут, факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

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

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри Промислової фармації
д.фарм.н., проф. ВЛАДИСЛАВ Страшний
“ _____ ” _____ 2021 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Малої Наталії Валеріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи: «Дослідження систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів на основі

циклодекстрину»

Науковий керівник роботи Галстян Андрій Генрійович, д.х.н., проф. _____,

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

затверджені наказом вищого навчального закладу від “ 04” жовтня 2021 року № 286

2. Строк подання студентом роботи 29 листопада 2021 року

3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, патенти, накази МОЗу, ДФУ.

4. Зміст дипломної роботи (перелік питань, які потрібно розробити) Проаналізувати літературні джерела. Провести розробку та синтез системи доставки на основі циклодекстрину, дослідити її структуру та властивості. Розглянути перспективи даної системи в фармацевтичному виробництві, її переваги та потенціал у використанні. Провести очищення обладнання при виробництві очних крапель.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Теоретичний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Дослідницько-аналітичний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Проектно-рекомендаційний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Висновок	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		

6. Дата видачі завдання 20 вересня 2021 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09. - 27.09.2021	
2	Розділ 1 Аналіз літературних джерел	28.09. - 11.10.2021	
3	Розділ 2 Дослідження ефективності очних крапель клотримазолу з β -CD	12.10. - 25.10.2021	
4	Розділ 3 Очищення обладнання при виробництві очних лікарських засобів	26.10. - 08.11.2021	
5	Висновки	09.11. - 15.11.2021	
6	Оформлення дипломної магістерської роботи	16.11. - 22.11.2021	
7	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування	23.11. - 02.12.2021	
8	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	03.12. - 05.12.2021	
9	Подання дипломної магістерської роботи у відділ магістратури для перевірки виконання до індивідуального навчального плану	05.12. - 07.12.2021	
10	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.12. - 10.12.2021	

Студент

_____ Н.В. Мала _____
(підпис) (ініціали, прізвище)

Науковий керівник роботи

_____ А.Г. Галстян _____
(підпис) (ініціали, прізвище)

Керівник відділу магістратури

_____ _____
(підпис) (ініціали, прізвище)

АНОТАЦІЯ

Мала Н.В. Дослідження систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів на основі циклодекстрину. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. - Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено актуальній тематиці створення сучасної, безпечної, ефективної системи доставки лікарської речовини до тканин організму, дослідженню ефективності та фізико-хімічних властивостей системи доставки на основі циклодекстрину. Також перспектив та переваг застосування данної системи доставки на фармацевтичному виробництві.

Проаналізовано ефективність та переваги застосування у медичній практиці системи доставки лікарської речовини на основі циклодекстрину. Запропоновано систему доставки клотримазолу з циклодекстрином у вигляді очних крапель, обґрунтовано відсутність побічних дій та безпечність у застосуванні препарату, детально досліджено ефективність на фізико-хімічні властивості розробленого препарату.

Ключові слова: полімерні наночастинки, адресна система доставки, β -циклодекстрин, клотримазол, очні краплі.

SUMMARY

Mala N.V. Investigation of Cyclodextrin-Based Delivery Systems for Active Pharmaceutical Ingredients. - Manuscript.

Graduate master's work in the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kiev National University of Technology and Design, Kiev, 2021.

Graduate master's work is devoted to the topical topic of creating a modern, safe, effective drug delivery system to the tissues of the body, the study of the effectiveness and physicochemical properties of the delivery system based on cyclodextrin. Also, the prospects and advantages of using this delivery system in pharmaceutical production.

Has been analyzed the efficiency and digestion of the cyclodextrin-based drug delivery system in medical practice. A system for the delivery of clotrimazole with cyclodextrin in the form of eye drops is proposed, the absence of side effects and safety in use is justified, the effectiveness of the physicochemical properties of the developed drug has been studied in detail.

Key words: polymer nanoparticles, targeted delivery system, β -cyclodextrin, clotrimazole, eye drops.

Перелік скорочень та умовних позначень

АФІ- активний фармацевтичний інгредієнт

БАР- біологічно активна речовина

ЕДТА (від англ. EDTA) - Етилендіамінтетраоцтова кислота

ЛЗ- лікарський засіб

ЛР- лікарська речовина

М – молярна концентрація речовини

мосмоль/л - міліосмоль на літр

мкл - мікролітр

мл - мілілітр

мм – міліметр

мкм- мікрометри

нм – нанометр

ПНТ - поліетилен низького тиску (високої щільності HDPE)

СДЛЗ- системи доставки лікарських засобів

ЦД- циклодекстрин

СТЗ - клотримазол

n – кількість речовини

ЗМІСТ

стор.	
Вступ.....	9
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	13
1.1. Системи доставки лікарських засобів.....	13
1.2. Класифікація систем доставки.....	14
1.3. Адресна доставка ліків.....	19
1.4. Полімерні транспортери для доставки ліків.....	20
1.5. Циклодекстрини, їхня структура, властивості.....	25
1.6. Перспективи застосування циклодекстринів.....	27
1.7. Застосування циклодекстринів у різноманітних галузях.....	28
1.8. Висновки до розділу 1.....	31
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ	
КЛОТРИМАЗОЛУ З β-CD.....	34
2.1. Методи досліджень.....	34
2.1.2. Технологія створення лікарського засобу з циклодекстрином.....	34
2.1.3. Фізико-хімічна оцінка приготовленого офтальмологічного розчину....	35
2.1.4. Мікробіологічна оцінка.....	37
2.1.5. Біологічна оцінка.....	38
2.2. Результати дослідження безпеки приготовлених очних крапель.....	38
2.3. Дослідження протигрибкової ефективності крапель з використанням функціональних матеріалів.....	41
2.4. Висновки до розділу 3.....	43
РОЗДІЛ 3. ОЧИЩЕННЯ ОБЛАДНАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ОЧНИХ	
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	46
3.1. Різновиди очних лікарських засобів.....	46
3.2. Вимоги до виготовлення очних крапель.....	48
3.3. Валідація очищення.....	55
3.4. Проведення процедури очищення обладнання.....	60
3.4.1. Мийка обладнання.....	62

3.4.2. Стерилізація.....	65
3.4.3. Дезінфекція.....	75
3.5. Висновки до розділу 3.....	77
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	79
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	82

ВСТУП

Актуальність теми. Нанотехнології активно впроваджуються у сучасну фармацевтичну та медичну практику. Наночастинки, одержані традиційними фізико-хімічними методами використовуються як антисептики, компоненти косметичних засобів, в терапії онкологічних захворювань та у цільовій доставці ліків. Про перспективи цього порівняно нового напрямку в медицині свідчить той факт, що в усьому світі тисячі досліджених біологічно активних сполук не доходять до клінічних випробувань з різних причин.

За деякими оцінками, до 95% новостворених лікарських препаратів демонструють серйозні недоліки фармакокінетичних параметрів або мають виражені побічні ефекти, погану розчинність у воді і низьку біодоступність, високу токсичність, передчасну деструкцію (наприклад, спецефічний рН в шлунково-кишковому тракті) і ін.

Багато зарубіжних вчених досліджували циклодекстрини, їх особливості будови, застосування у фармацевтичній промисловості, зокрема Брюстер М.Є., Лофтссон Т. досліджували застосування хімічно модифікованих циклодекстринів при розробці рецептур для систем доставки хімічних речовин, Лаза-Ноєрр Л., Греф Р., Куврер П. досліджували циклодекстрини для доставки ліків, Арун Рашид зробив огляд на циклодекстрини, як молекули-носії препарату.

У зв'язку з цим, актуальну задачу представляє розробка методів спрямованої (таргетної) доставки лікарських препаратів до пошкоджених тканин. Система доставки ліків - це спеціально розроблений механізм інтродукції фармакологічного агента з метою підвищення його терапевтичної ефективності.

До них висуваються такі вимоги: здатність циркулювати у крові протягом тривалого часу, накопичуватись в осередку ураження, ефективно переносити молекули діючих речовин до клітини та її органел, бути сумісною з пептидами, нуклеїновими кислотами та зберігати фізичну стабільність у цілісній крові, дозволяти змінювати профіль вивільнення, мати

здатність нести маркер, за допомогою якого можна в режимі реального часу відстежити накопичення в осередку ураження, при цьому його розмір може коливатися в інтервалі 10–300 нм.

Способи спрямованої доставки ліків забезпечують досягнення діючої концентрації препарату в пошкодженій тканини без вираженого системного ефекту. Нанотехнології сприяють вирішенню цього завдання, що, в свою чергу, дозволяє знизити дозування препаратів, збільшити їх терапевтичний ефект і підвищити безпеку їх застосування.

На цей час виділяють 5 основних напрямків застосування нанотехнологій у медицині та фармації: АФІ, нові методи лікування на нанометровому рівні, діагностика *in vivo* та *in vitro*, медичні імпланти.

Під «наноліками» розуміють нанорозмірний (1-100 нм) переносник, що містить інкапсульовану, диспергидровану, адсорбовану або кон'юговану лікарську речовину. Створення систем, що забезпечують стабільність препаратів, поліпшення їх фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей, а також адресну доставку в потрібні органи, є виключно важливим для медицини і фармакології. З безлічі видів досліджених нанорозмірних частинок і матеріалів уже кілька десятиліть увагу дослідників привертають циклодекстрини (ЦД), природні циклічні олігосахариди.

Використання циклодекстринів, в якості систем доставки лікарських речовин привертає все більший інтерес через їх здатність утворювати з гідрофобними молекулами комплекси типу «господар - гість», тим самим підвищуючи розчинність різних лікарських речовин у воді.

Завдяки цьому ЦД відіграють роль своєрідних нанокапсул, які служать не тільки для зберігання і транспорту молекул фармакологічно активних молекул, але і дозволяють змінювати в бажану сторону агрегатний стан інкапсулюючих з'єднань. ЦД є універсальною матрицею для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і ЦД.

Матриці на основі ЦД допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрокристалічні чи аморфні порошки, отримувати з рідин і газів кристалічні речовини, знижувати або повністю усувати їх гідрофобність, на порядок підвищувати розчинність у воді, і до того ж вони не подразнюють шлунково-кишковий тракт пацієнтів, що є однією із переваг їхнього використання.

У фармацевтичній промисловості ЦД використовують переважно як комплексоутворюючі агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення їхньої стабільності й біосумісності.

Крім цього, використання циклодекстринів як систем доставки забезпечує зниження рівня термічної і окислювальної деструкції лікарських речовин, підвищує їх біодоступність і біологічну активність, при цьому знижуючи вираженість побічних ефектів.

Мета дослідження. Дослідити систему доставки АФІ на основі циклодекстрину.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати літературні джерела, щодо використання циклодекстрину у різних галузях промисловості. Розглянути перспективи даної системи в фармацевтичному виробництві, її переваг та потенціалу у використанні.

2. Розробити та синтезувати системи доставки АФІ на основі циклодекстрину, дослідити її структуру та властивості. Оцінити приготований розчин, щодо ефективності та безпеки у застосуванні.

3. Запропонувати валідацію очищення. Описати методи очищення обладнання на виробництві офтальмологічних розчинів.

Об'єкт дослідження. Система доставки клотримазолу на основі циклодекстрину в офтальмологічних розчинах.

Предмет дослідження. Методи спрямованої доставки лікарських препаратів до пошкоджених тканин.

Методи дослідження.

В роботі використані бібліографічні методи, для опису фізико-хімічних властивостей та використання циклодекстрину у різних галузях; фізико-хімічні методи дослідження, а саме візуальний огляд, рН розчину, вміст лікарської речовини шляхом високоефективної рідинної хроматографії, дослідження стабільності у камері стабільності (термостат), оцінка ізотонічності; мікробіологічні методи- тест на стерильність та ефективність протимікробних консервантів; біологічні методи- тест на подразнення очей за протоколом Draize.

Практична цінність. Вперше створено очну лікарську форму протигрибкового препарату СТЗ-β-CD. Використання циклодекстрину збільшило біодоступність та розчинність СТЗ, а отже, і їх проникнення через очний епітелій. Крім того, цей препарат є не токсичним, економічно і практично ефективним, з достатнім терміном зберігання.

Препарат СТЗ-β-CD може бути запропонований як альтернативний нестабільним, коштовним або малодоступним препаратам для лікування грибкового кератиту.

Елементи наукової новизни.

1. Вперше розроблено та отримано офтальмологічний розчин СТЗ-β-CD;
2. Збільшено біодоступність клотримазолу шляхом поєднання його із циклодекстрином, таким чином ми отримали альтернативний засіб для лікування грибкових інфекцій ока;
3. Випробувано та доведено його безпечність для застосування в офтальмологічній практиці;
4. Ефективність доведено шляхом аналізу комплексоутворення та біодоступності виготовленого розчину.

Апробація. Результати магістерської роботи опубліковані у статті [94] та апробовані на міжнародній та всеукраїнській конференції [95,96].

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Системи доставки лікарських засобів

На сьогоднішній день для лікування багатьох захворювань використовують широкий арсенал традиційних лікарських засобів у різних виглядах: капсули, таблетки, мазі, пластирі, ін'єкції, і т. д. При їхньому використанні не вдається уникнути стабільних значень концентрації діючої речовини в місці дії, при цьому можливе передозування, або навпаки недостатність дозування ліків[1]. Це змушує фармацевтичні компанії вкладати величезні кошти у пошуки та розробку нових систем доставки ліків.

Макро-, мікро- і нанорозмірні системи на основі біосумісних матеріалів, поєднані із лікарською формою, застосовуються для лікування важких захворювань, включаючи цукровий діабет, туберкульоз, астму, пухлини різного походження та ін[2].

Метою розробки систем доставки ліків є поліпшення фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, запобігання токсичності, імуногенності органів-мішеней, чого не вдається досягти традиційними методами[3]. Розробка систем доставки препаратів обумовлена необхідністю ефективного націлювання препарату на вогнище захворювання, підвищення переносимості його пацієнтом і зниження вартості медичної допомоги.

Система доставки лікарських засобів - це спосіб або пристрій, який дозволяє вводити лікарська речовина в організм пацієнта, підвищуючи його ефективність і безпеку шляхом контролювання швидкості введення, часу, а також місця вивільнення лікарської речовини в організмі[4].

Процес доставки лікарського засобу включає:

1. введення та розподіл лікарського засобу;
2. вивільнення активних речовин;
3. подальшу доставку лікарської речовини через біологічну мембрану до місця дії.

Системи доставки лікарських засобів, як правило, являють собою лікарські форми, що забезпечують пролонговане вивільнення ліків, в яких лікарська речовина розчинена чи диспергована в масі полімеру або захищена полімерної оболонкою[5].

1.2. Класифікація систем доставки

Системи доставки класифікують:

- 1) за розміром;
- 2) по біологічній дії;
- 3) за конструкцією;
- 4) з кінетики виділення ЛЗ
- 5) за способом введення;
- 6) за місцем застосування;
- 7) по доставці ЛЗ.

Розглянемо кожну класифікацію більш докладно.

1) СДЛЗ за розміром поділяються на такі види:

- макроскопічні;
- мікроскопічні;
- нанорозмірні.

2) СДЛЗ по біологічній дії:

- гіпотензивні;
- антиангінальні;
- контрацептивні,
- протипухлинні і т.д.

3) СДЛЗ по конструкції:

- матричні;
- резервуарні (мембранні).

Резервуарні і матричні конструкції виготовлені зі стабільних і деградуючих полімерів.

Дифузія у матричних конструкціях відбувається, коли лікарська речовина виходить із системи з контрольованим вивільненням у навколишнє середовище. Така дифузія може відбуватися на макроскопічному (через отвори в матриці системи) або на молекулярному (проходження між молекулами матриці) рівні.

Полімер і активна речовина можуть утворювати гомогенну систему (рис. 1.2.1). Прикладом матричних систем з контрольованим вивільненням є полімерні мікросфери.

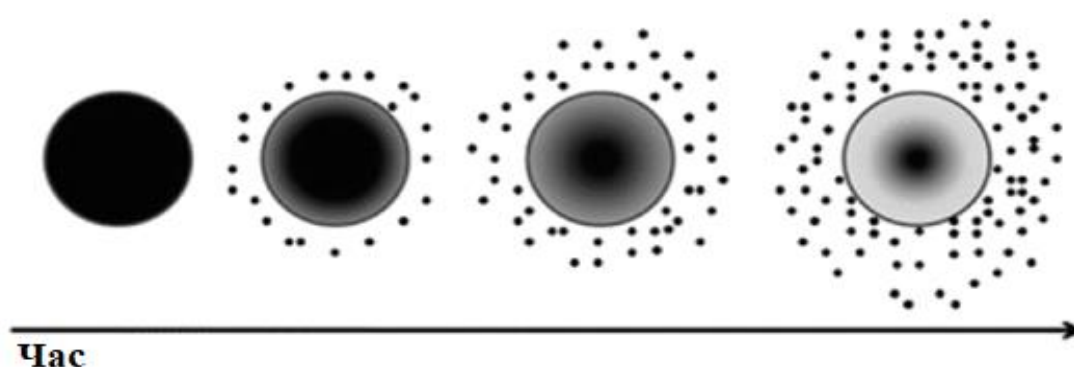


Рисунок 1.2.1- Дифузія лікарських речовин з гомогенних систем з контрольованим вивільненням

У резервуарних (мембранних) системах доставки, лікарська речовина поміщена всередину резервуара, обмеженого мембраною. Швидкість дифузії БАР крізь мембрану і визначає швидкість вивільнення. ЛР вивільняється через плівку або полімерну мембрану завдяки дифузії (рис. 1.2.2).

Резервуар містить тверду ЛР, розбавлений або концентрований розчин ЛР. Плівка має постійні властивості (інертність; товщина; пористість), що дозволяє стабілізувати в часі виділення ЛР в навколишнє середовище.

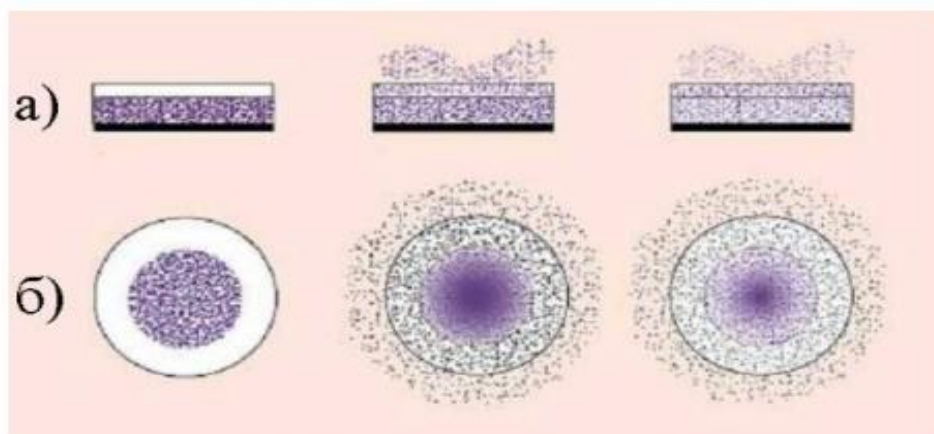


Рисунок. 1.2.2. - Схема вивільнення ліків з резервуарних СДЛЗ:

(а) - трансдермальна система; (б) - імплантаційна система

4) СДЛЗ по кінетиці виділення ЛЗ можуть бути:

- дифузно-контрольовані;
- активуються розчинником;
- хімічно-контрольовані;
- самопрограмуючі.

У дифузійно-контрольованих СДЛЗ, ЛЗ вивільняється завдяки дифузії через матрицю або мембрану. (рис. 1.2.3)

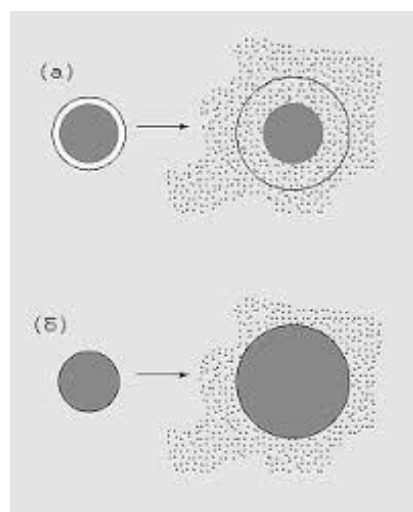


Рисунок. 1.2.3. - Схема вивільнення ліків з матриць, контролюючих дифузію:

(а) - резервуарного типу; (б) - матричного набухаючого типу

Як матеріал-носій використовують неруйнівні (силіконовий каучук, тріацетатцеллюлоза, етиленвінілацетат) і біодеградуючі полімери.

До СДЛЗ, які активуються розчинником (рис. 1.2.4, а) працюють за рахунок дифузії біологічної рідини в матрицю з наступним розчиненням ЛР. Матриця может бути виготовлена з набухаючих сополімерів (вініловий спирт з етиленом).

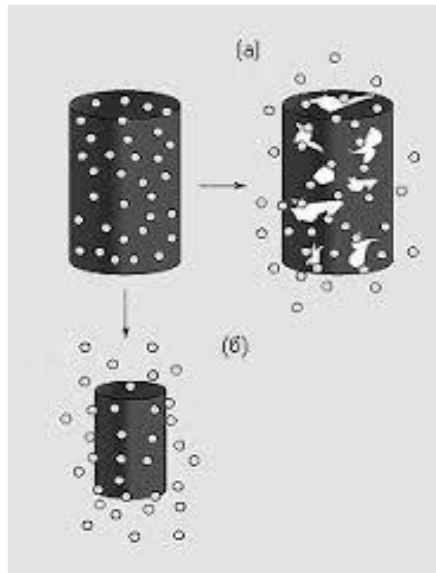


Рисунок. 1.2.4. - Схема функціонування СДЛЗ на основі:

(а) об'ємно-розчинних; (б) поверхнево-розчинних матеріалів

У хімічно- контрольованих СДЛЗ вивільнення ЛЗ визначається швидкістю деструкції полімера із поверхні (рис. 1.2.4,б) а також походженням та розміром системи. Полімер який використовуються в цих цілях має бути гідрофобним, не набухаючим, не пористим, інертним, легко виводиться із організму а також доступним (дешевим).

До самопрограмуючих («інтелігентних») СДЛЗ слід віднести системи доставки, які здатні сприймати додатковий сигнал та регулювати час виходу ЛЗ у відповідь на додаткову інформацію. Додатковий сигнал може модулювати швидкість виходу ЛЗ із системи, що в свою чергу виводить в дію механізм виходу ЛЗ із пасивного пристрою.

Програму вивільнення ЛЗ можна задати:

1. магнітним полем, якщо лікарська форма містить магнетити. Змінне магнітне поле викликає утворення мережі капілярів та збільшує об'єм пор полімеру, що призводить до контрольованого виходу ЛР;
2. ультразвуком, який пришвидшує вихід ЛР із системи;

3. температурою. Відомо що при підвищенні температури в організмі збільшується проникність полімеру, завдяки його високо еластичним властивостям;
4. за допомогою рН середовища на основі поліелектролітів. При зміні рН середовища від 10 до 12 одиниць проникність слабо зшитих нейлонових капсул може зростати в сто раз по органічним катіонам і в десять разів зменшуватися по органічним аніонам;
5. УФ-випромінюванням. При опроміненні УФ-світлом протягом 30 хв пролонгується дія ЛР за рахунок зниження проникності полімеру у п'ять разів.

Найпростішими і дешевими є матричні СДЛЗ - ЛЗ дисперговані у всьому обсязі полімеру (монолітні системи). Термін дії таких систем - від тижнів до року і більше.

СДЛЗ за способом введення:

- ті, що імплантуються (капсули норплант, таблетки еспераль і т. д.);
- оральні (таблетки сустак, нітронг, Мікаліт, орос);
- ректальні (осмет);
- буккальні (таблетки тринітролонг, леворин, естрадіол);
- пластирні (трансдермальні терапевтичні системи - скоподерм);
- ін'єкційні (ліпосоми, наночастинки).

б) СДЛЗ за місцем застосування:

- нашкірні;
- підшкірні;
- внутрішньопорожнинні;
- внутрішньосудинні;
- внутрішньосуглобні і т.д.

7) СДЛЗ по доставці ЛЗ можуть бути:

- з контрольованим вивільненням ЛЗ;
- з спрямованої доставкою ЛЗ[6,12,42].

1.3. Адресна доставка ліків

Вперше про можливість адресної доставки ліків заговорив в кінці XIX в. великий німецький бактеріолог Пауль Ерліх (1854-1915), придумавши термін «чарівна куля». Під нею мався на увазі препарат, який при введенні в організм хворого вибірково знаходив би і вбивав збудника хвороби (наприклад, пухлинні клітини), не пошкоджуючи при цьому здорові тканини.

У сучасному науковому світі під адресною доставкою ліків розуміють транспортування молекул лікарської речовини до мішені за допомогою керованого носія, яким можуть виступати інші молекули або частинки (і навіть клітини, наприклад еритроцити). Мішень – це макромолекулярна біологічна структура, імовірно пов'язана з певною функцією, порушення якої призводить до захворювання і на яку необхідно чинити певну дію.

Найбільш часто зустрічаються мішені – це рецептори і ферменти. АФІ – це хімічна сполука (як правило, низкомолекулярна), яка специфічно взаємодіє з мішенню і тим або іншим чином модифікує відповідь клітини, що створюється мішенню. Якщо в якості мішені виступає рецептор, то ліки будуть, швидше за все, його лігандом, тобто сполукою, яка специфічним чином взаємодіє з активним центром рецептора [7].

У терапії важко виліковних, на сьогоднішній день, захворювань визначальну роль грає підбір оптимальної концентрації препарату в осередку ураження. Щоб ліки було ефективним, його молекули повинні потрапити до потрібних клітин: антидепресанти - до клітин мозку, протипухлинні препарати - до ракових клітин і т. д.[8].

Насправді велика частина цільового препарату потрапляє в печінку і там інактивується, а потім виводиться з організму нирками. Найбільш очевидне рішення цієї проблеми - підвищувати початкову концентрацію речовин, які вводяться. Однак тоді більшість із них можуть стати токсичними, тобто роблячи позитивний вплив на одні клітини, почнуть пригнічувати життєдіяльність інших, це особливо важливо в разі протипухлинних препаратів[9].

Ось чому вчені всього світу активно розвивають цей напрям досліджень - адресну доставку ліків, які будуть потрапляти точно в ціль, не пошкоджуючи інші клітини. Отже, важливо захистити ліки, щоб вони не вступали в хімічні реакції на шляху до точки вивільнення, а почали діяти лише в потрібному місці[10].

Це можна зробити, помістивши молекули в захисний «контейнер», до якого пред'являється ряд вимог:

1. Його матеріал не повинен сам вступати в хімічні реакції, які б порушили взаємодію ліків з клітинами;
2. Матеріал повинен якимось чином сприяти транспорту ліків до місця призначення;
3. Будова і склад «контейнеру» повинні сприяти контрольованому вивільненню ліків тільки після успішної доставки.

Найбільшу проблему на сьогоднішній день представляє саме вивільнення ліків з «контейнера», що, як правило, вимагає дистанційного регулювання[11].

1.4. Полімерні транспортери для доставки ліків

Одним із найбільш поширених підходів, що застосовуються в системах доставки ліків, являє собою використання полімерних «переносників» ліків, які прямують в осередок захворювання і забезпечують надходження ЛЗ в орган - мішень протягом тривалого часу з мінімальними втратами ліків по кровоносній системі організму.

В якості полімерних «переносників» використовують полімерні наночастинки. Вони являють собою тверді частинки розміром від 1 до 1000 нм, що складаються з полімерів як природного (альбумін, хітозан, альгінат), так і синтетичного (полілактиди, поліакрилати і ін.) походження. Лікарські речовини, які потребують транспортування можуть бути вміщені, адсорбовані або приєднані ковалентним зв'язком [12].

Крім високої стабільності і ємності до переваг полімерних наночастинок слід віднести їх здатність зв'язувати як гідрофобні, так і гідрофільні речовини, а також придатність їх для введення в організм різними способами, в тому числі пероральним і інгаляційним [13].

При введенні в організм ліки вивільняються з полімерних наночастинок шляхом дифузії або десорбції. Виділенню їх також сприяє набухання полімерної матриці, її ерозія і деградація. Оскільки швидкість деградації полімерів, використовуваних для отримання наночастинок, варіюється в досить широких межах (від годин до декількох місяців), то застосування полімерних наночастинок в якості транспортних систем дозволяє контролювати виділення активного інгредієнта.

Потрапляючи в кров, полімерні наночастинок швидко адсорбують білками плазми. Абсорбовані наночастинок розпізнаються системою мононуклеарних фагоцитів, які виконують функцію очищення крові від сторонніх часток. Захоплення наночастинок макрофагами (печінки, селезінки, кісткового мозку) відбувається шляхом ендоцитозу, після чого вони потрапляють в лізосоми, де відбувається їх руйнування і вивільнення лікарських речовин [14,15].

Найбільш значна частина робіт, присвячених дослідженням полімерних наночастинок в якості систем доставки ліків, відноситься до хіміотерапії злоякісних новоутворень. Використовуються вони і для транспорту протитуберкульозних препаратів (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, стрептоміцин і ін.), Ефективність яких доведена *in vitro* і *in vivo* [16]. Спрямований транспорт ліків з використанням полімерних наночастинок апробується і в інших областях клінічної медицини.

Разом з пасивною доставкою ліків, яка відбувається в результаті природного біорозподілу носія і залежить від його фізико-хімічних властивостей та стану мішені, полімерні наночастинок можуть використовуватися і для активного транспорту фармакологічних препаратів.

Активний транспорт досягається методом специфічної взаємодії ліганда (вектора) на поверхні наночастинок з відповідними рецепторами, що знаходяться на поверхні клітини-мішені. У якості векторів для полімерних наночастинок використовують аполіпопротеїни, трансферин, фолати, інтегрини та інші [17,18].

Полімери, які використовують в системах доставки, діляться на три групи:

1. недеградуючі полімери;
2. лікарсько - кон'юговані полімери;
3. біодеградуючі полімери[19].

Недеградуючі полімери являють собою стабільні «контейнери» ліків, що не піддаються руйнуванню в організмі. Як правило, вони використовуються як компоненти пристроїв доставки ліків, що імплантуються. Зокрема, їх широко застосовують для внутрішньоочної доставки ліків [20].

До таких полімерів відносяться: полівінілалкоголь (ПВА), вінілацетат, етиленвінілацетат (ЕВА) або полісульфон (ПБФ).

Імпланти з ПВА, що є проникним полімером, і ЕВА із непроникного гідрофобного полімеру, які обмежують виділення препарату, застосовують для доставки ліпофільних лікарських речовин. Ці імпланти інертні, не викликають запальних реакцій з боку очних структур, але вимагають їх видалення після завершення періоду виділення препарату, щоб запобігти фіброзуванню та інкапсулюванню пристрою в порожнині ока.

У системах доставки ліків, які використовують лікарсько- кон'югованні полімери, ЛЗ приєднується до водорозчинних полімерних переносників за допомогою хімічного зв'язку.

Препарати на їх основі призначені для введення в кров'яне русло у вигляді ін'єкцій, тому найчастіше застосовуються добре вивчені полімери, що входять до складу кровозамінників: декстран, полі-N-вінілпіролідон, полі-N- (2-гідроксипропіл) метакріламід, пов'язані своїми функціональними групами з ЛЗ[21].

Біодеградуючі полімери в біологічних умовах перетворюються на нетоксичні продукти (деградують) і виводяться з організму. Закономірності біодеструкції полімерів визначаються їх хімічною, просторовою і надмолекулярною структурою і повинні розглядатися для кожного виду полімерів окремо.

Основними факторами, що визначають біодеструкцію полімерів, є :

1. хімічний склад, в тому числі співвідношення ланок мономерів в сополімері та вміст залишкових мономерів;
2. молекулярна маса полімеру;
3. структура полімеру (частково кристалічна або аморфна).
4. розмір мікрочастинок, а саме, площа поверхні полімеру, яка спочатку контактує з середовищем;
5. розчинність і рН середовища - для полімерів, деструкція яких каталізується кислотою або основою (наприклад, гідроліз сополімерів молочної та гліколевої кислот, поліангідридів і ін.);
6. температура середовища;
7. інші умови деструкції (наприклад, можливий вплив лікарської речовини, дія ультразвуку, електростатичного поля або місця введення в організм) [22].

Вважається, що деструкція полімерів *in vivo* відбувається швидше, ніж *in vitro*, зокрема, завдяки впливу біологічно активних речовин (наприклад, ліпідів), а також через формування імунологічної відповіді.

Ще одним перспективним напрямком застосування кон'югатів полімерів з ліками є включення в полімерну систему доставки ЛЗ в якості «підвісних» груп β -циклодекстринів (β -ЦД) (рис. 1.4.1.), що дозволяють модифікувати механізм вивільнення ліків [23, 24].

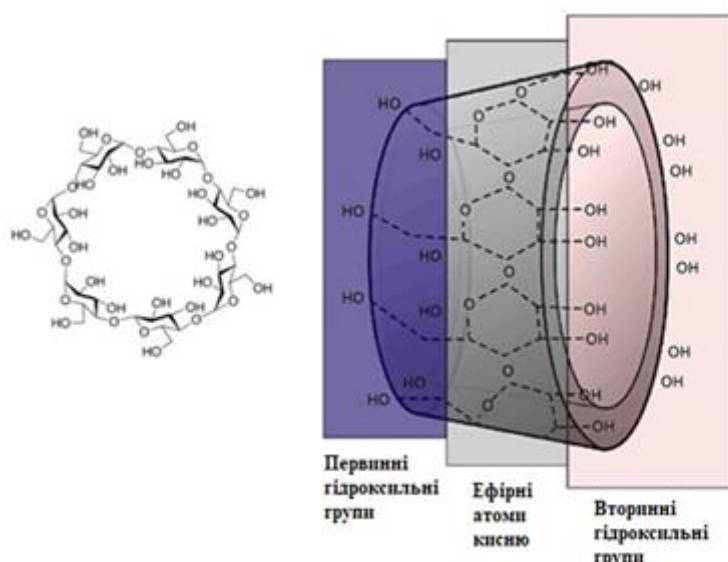


Рисунок. 1.4.1.- β -Циклодекстрин

Деякі вчені синтезували полімери з β -ЦД «підвісками» і досліджували контрольоване вивільнення ЛЗ з гідрогелів, отриманих сополімеризацією моновінілциклодекстринового мономера і 2-гідроксіетилакрилата (рис. 1.4.2.).

Зокрема, гідрогель полі-2-гідроксіетилакрилата (ПГЕА), сополімер з β -циклодекстрином, був використаний ними для адресної доставки мелатоніну (снодійне).

Швидкість вивільнення ЛЗ при цьому можна регулювати зміною кількості β -циклодекстрину [25].

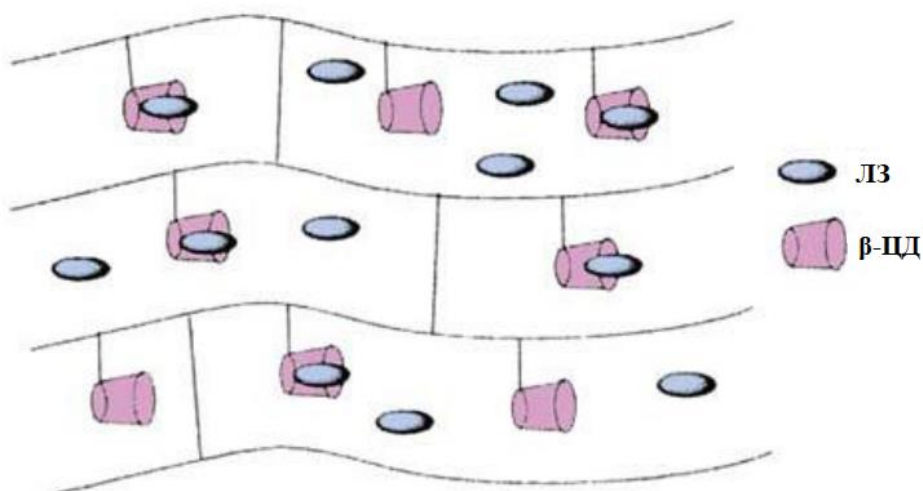


Рисунок. 1.4.2.- Схема вивільнення ЛЗ із гідрогелю із β -ЦД «підвісками»

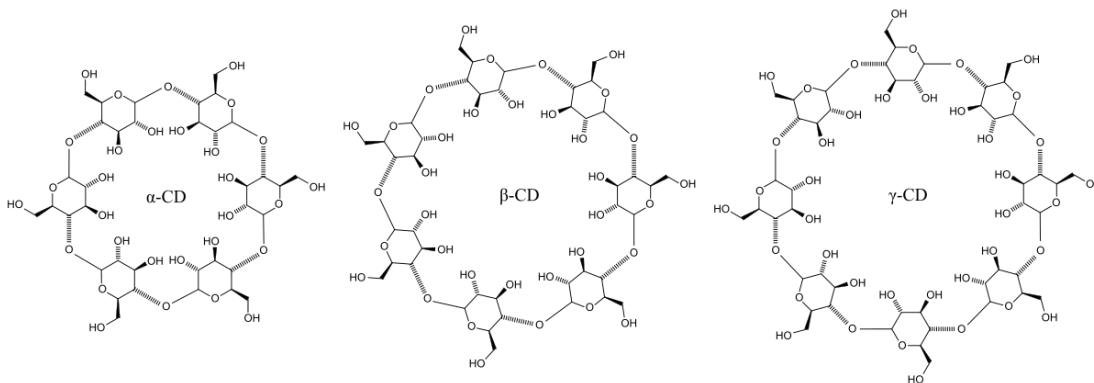
1.5. Циклодекстрини, їхня структура, властивості

Циклодекстрини (ЦД) відносяться до класу природних макроциклічних олігосахаридів, що отримуються за допомогою ферментативної ізомеризації крохмалю. Як відомо, циклодекстрини - це олігосахариди, що складаються з α -1,4-D-глюкопіранозних одиниць з внутрішніми гідрофобними порожнинами. Така структура дає можливість включати молекули ЛЗ в систему доставки без утворення ковалентних зв'язків.

Циклодекстрини розрізняють за кількістю залишків глюкози, що містяться в одній їх молекулі. Так найпростіший представник – α -циклодекстрин - складається з 6 глюкопіранозних ланок, β -циклодекстрин містить 7, а γ -циклодекстрин - 8 ланок.

Саме ці три типи найбільш поширені і вивчені. Циклодекстрин, молекули якого складаються з 5 глюкопіранозних ланок, ферментативними методами досі не синтезований [26].

Структура трьох основних представників групи циклодекстринів:



Завдяки своїй унікальній структурі, вони здатні сформувати класичні комплекси включення за типом «гість- хазяїн» з різними типами молекул: органічними, неорганічними, металоорганічними та ін.

На даний момент однієї з найбільш важливих і швидко прогресуючих обласних застосувань циклодекстринів та їх похідних є розробка та виробництво адресної системи доставки препаратів в організм, оскільки активні субстанції в молекулярних комплексах із ЦД (порівнянно з вихідними) мають не лише вдосконалені фармакокінетичні параметри, а

також придбані нові корисні властивості, підвищуючи їх фармакотерапевтичну цінність [27].

Необхідно відмітити що β -ЦД, володіє найбільш вираженими комплексоутворюючими здібностями, має відносно низьку розчинність як у воді, так і в органічних розчинниках, що обмежують його використання в фармацевтичних складових. Для усунення вказаного недоліку, цю речовину піддають різноманітним хімічним модифікаціям. Різні види циклодекстринових похідних, таких як гідрофільні, гідрофобні та іонні похідні, були розроблені з метою отримання нових фізико-хімічних властивостей та посилення потенціалу включення природних ЦД [28].

Унікальна структура і фізико-хімічні властивості ЦД забезпечують їм ряд переваг в системах доставки ліків:

1. Молекули ЦД володіють потенційними реакційними властивостями для їх різноманітної хімічної модифікації;
2. ЦД з різними об'ємами порожнин здатні інкапсулювати гостьові молекули різних розмірів;
3. Природні ЦД відносяться до біосумісних та біодеградабельних речовин;
4. ЦД та їх похідні здатні багаторазово збільшувати розчинність важко розчинних в воді препаратів та підвищувати їх біодоступність;
5. Комплексоутворення з ЦД запобігає подразнюючій дії препаратів на слизову, знижує токсичність, маскує неприємний запах та смак, що важливо при розробці лікарських форм для дітей;
6. Варіація різних ЦД та їх модифікованих похідних, а також їх комбінування з іншими носіями в системах доставки ліків дозволяють регулювати швидкість та ступінь вивільнення препаратів;
7. Лікарські засоби, включені в комплекси з ЦД та їх похідними, стійкі до впливу деструктивних факторів (окислення, ферментативне розчеплення, надлишковій гігроскопічності твердих субстанцій, випаровування і т.д.), що багаторазово підвищує їх стабільність та

збільшує гарантійні строки зберігання.

Подальші перспективи використання ЦД у фармації та медицині пов'язують із розробкою так званих таргентних препаратів для протипухлинної та генної терапії. Якщо в якості біомішені виступає рецептор, то ліки по відношенню до нього будуть лігандом, тобто з'єднанням, яке специфічно взаємодіє з активним центром рецептора [29].

Саме утворення такого за своєю суттю супрамолекулярного комплексу (ліганд-рецептор або субстрат-біомішень) обумовлює високу вибірковість і більш низьку токсичність таргентних препаратів по порівняно з попереднім поколінням ліків. Ефективність систем доставки препаратів, зокрема, через клітинні мембрани, безпосередньо пов'язана з розміром «завантажених» ліками частинок.

Всі циклодекстрини являють собою білі кристалічні порошки, нетоксичні, практично не мають смаку. Зовні - це білі кристалічні і аморфні субстанції. Кількість кристалізаційної води варіює від 1 до 18% в залежності від методів сушіння і приготування препарату [30].

Бета-циклодекстрин зареєстрований в якості харчової добавки E459.

1.6. Перспективи застосування циклодекстринів

Циклодекстрини мають реальну перспективу стати вже не допоміжними, а повноцінними активними речовинами у ЛЗ, призначених для боротьби з атеросклерозом. Свідченням цьому є результати наукових досліджень, проведених групою вчених з університету у Бонні (Німеччина) [31].

Вони висловили припущення, що циклодекстрин може очистити кристали холестерину, депонованого у стінки артерій у пацієнтів з атеросклерозом

Дослідження було проведено на експериментальних тваринах (щурах), яких протягом 8 тиж годували їжею з високим вмістом холестерину, після чого робили підшкірні ін'єкції одного з циклодекстринів, які в подальшому

на 45% зменшували розмір існуючих атеросклеротичних бляшок й попереджали появу нових, незважаючи на те, що експериментальні тварини, по-перше, були генетично схильними до атеросклерозу, а, по-друге, продовжували перебувати на тій самій дієті.

Відомо, що атеросклероз розвивається за участі імунних клітин макрофагів: надлишок жиру відкладається на стінках судин у вигляді так званих холестеринових кристалів, які примушують макрофагів організму запускати запальну реакцію, завдяки чому бляшки на стінках судин зростають ще сильніше.

В ході проведених досліджень, виявилось, що циклодекстрин розріджує холестеринові кристали, одночасно знижуючи рівень запалення й стимулюючи перехід холестерину з крові до печінки — під дією цього циклічного вуглеводу підвищується активність гена LXR, що допомагає утилізувати жири [32].

Отже, хоча циклодекстрини й дозволені до застосування у фармацевтиці та харчовій промисловості, перш ніж стати не допоміжними речовинами, а лікарськими засобами, вони мають пройти тривалі клінічні дослідження з метою визначення їхньої ефективності та виявлення можливих побічних ефектів.

Не виключено, що в майбутньому циклодекстрини самостійно або у комплексі з іншими антисклеротичними речовинами увійдуть до протоколів повсякденної медичної практики.

1.7. Застосування циклодекстринів у різноманітних галузях

Модифіковані циклодекстрини використовують у фармацевтичній галузі: для збільшення розчинності лікарських засобів (інтраконазол, гідрокортизон тощо), підвищення їхньої стабільності (міконазол, гліборнурид тощо), для зменшення подразнень (піроксикам) тощо. Також відомо про використання модифікованих циклодекстринів у композиції з поверхнево-активними речовинами з метою створення стійких пролонгованих лікарських

форм для парентерального, ентерального та трансдермального застосування [33].

Окрім фармацевтичного виробництва циклодекстрини широко використовуються у косметології. Його додають в зубні паста та ополіскувачі для порожнини рота, щоб посилити очищуючий ефект і поглинання неприємного запаху часнику, цибулі, риби, або запах тютюну і алкоголю. З цією ж метою його кладуть в жувальну гумку. Бета-циклодекстрин запах поглинає, а не маскує на відміну від ароматизаторів.

Також ЦД використовують в дезодорантах для поглинання неприємного запаху поту. Дезодоранти можуть бути водні та безводні. До матуючих кремів та лосьйонів додають ЦД через його здатність блокувати жирні кислоти, що провокують запальні процеси, які в свою чергу провокують акне і подразнення.

Бета-циклодекстрин ідеально підходить для доставки в шкіру активних, але нестійких або подразнюючих речовин, таких як вітамін С і ліпоєва кислота в кремах і лосьйонах. Наприклад вітамін С, який під впливом світла, тепла, кисню і лугів руйнується і втрачає активність. Як тільки ви відкриваєте пакетик з вітаміном С він відразу починає втрачати свою активність.

Завдяки β -ЦД аскорбінова кислота стає більш стабільною що сприяє її проникненню в шар дерми, не викликаючи роздратування на епідермісі. Виготовлений крем або лосьйон буде стабільний за кольором і запахом під впливом тепла, світла і повітря. Циклодекстрин також додають до пудр, тіней і основам для матуючого ефекту, зволоження і захисту від впливу навколишнього середовища [34, 35].

Завдячуючи своїм незвичайним властивостям, циклодекстрини широко застосовують не лише у фармацевтиці та косметології але й у харчовій промисловості. Так, зокрема, фруктові та овочеві соки обробляють циклодекстринами для того, аби позбутися сполучень, що створюють коричневий колір напою. Соки з винограду, персиків та селери після обробки

похідним циклодекстринів, що не розчиняється у воді, тривалий час не темнішають при зберіганні.

Циклодекстрини здатні стабілізувати різноманітні суміші й зменшувати небажані аромати. При виробництві шоколадних мас використання циклодекстринів знижує в'язкість продукту й сприяє заощадженню какао. З метою збільшення терміну зберігання харчову добавку E459 використовують при виготовленні печива, бісквітів тощо [36,37].

Циклодекстрини відіграють велику роль при виготовленні пакувальних матеріалів. По-перше, вони зменшують вміст органічних летких забруднювачів у таких матеріалах. По-друге, вони покращують їх бар'єрні властивості. Таким чином, застосування цих олігосахаридів, загалом, поліпшує сенсорні властивості пакувальних матеріалів, підтримуючи якість і безпеку харчових продуктів [38]. Цікаво, що на поверхні пластикових плівок з вінілацетату та поліпропілену, які містять у собі комплекс циклодекстрину з йодом і використовуються для пакування харчових продуктів, не спостерігається зростання кількості штамів мікроорганізмів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Trichoderma* [39].

Так, внесення як антисептичного агента комплексу ЦД з йодом в кількості 0,1 % зберігає якість рибної пасти, яка зберігається протягом 2 місяців при 20 °C і замороженої риби шляхом пригнічення діяльності гнильної мікрофлори [40]. Включення фунгіцидних циклодекстринових комплексів до полімерних плівок, наприклад, при пакуванні твердих сирів, істотно збільшує термін придатності останніх внаслідок гальмування розмноження плісняви на поверхні сиру.

Молекули ЦД можуть уловлювати деякі органічні сполуки краще, ніж активоване вугілля, яке використовують для очищення стічних вод. До того ж головним недоліком активованого вугілля є повільне поглинання і втрата сорбційної здатності за великих об'ємів органічних забруднювачів (що, загалом, є характерним для всіх адсорбентів). Циклодекстрин - як

сорбент, добре діє у вигляді тонкого покриття на носіях, особливо на пористих поверхнях.

Він може видаляти з води до 90% забруднень (стероїдних гормонів, хімікатів, бісфенолу А й мийних засобів). З урахуванням цієї здатності створено фільтри для очищення води на основі пористих β -ЦД-вмісних полімерів, отриманих шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення гідроксильних груп β -ЦД тетрафтортерефталонітрилом.

Маючи дуже розвинену питому поверхню і здатність до комплексоутворення, він ефективно зв'язує забруднювачі (упродовж 10 секунд відфільтровує з розчину 95% бісфенолу А) [41].

1.8. Висновки до розділу 1

1.8.1. Розробка систем доставки препаратів обумовлена необхідністю ефективного націлювання препарату на вогнище захворювання, підвищення переносимості його пацієнтом і зниження вартості медичної допомоги. Системи доставки лікарських засобів, як правило, являють собою лікарські форми, що забезпечують пролонговане вивільнення ліків, в яких лікарська речовина розчинена чи диспергована в масі полімеру або захищена полімерної оболонкою.

1.8.2. Одним із найбільш поширених підходів, що застосовуються в системах доставки ліків, являє собою використання полімерних «переносників» ліків, які прямують в осередок захворювання і забезпечують надходження ЛЗ в орган - мішень протягом тривалого часу з мінімальними втратами ліків по кровоносній системі організму. В якості полімерних «переносників» використовують полімерні наночастинки. Вони являють собою тверді частинки розміром від 1 до 1000 нм, що складаються з полімерів як природного так і синтетичного походження. Лікарські речовини, які потребують транспортування можуть бути вміщені, адсорбовані або приєднані ковалентним зв'язком.

1.8.3. З безлічі видів досліджених нанорозмірних частинок і матеріалів уже кілька десятиліть увагу дослідників привертають циклодекстрини (ЦД), природні циклічні олігосахариди, молекули яких, зокрема перших трьох найбільш вивчених представників цього гомологічного ряду, побудовані з шести, семи або восьми ($n = 6, 7, 8$) d-глюкопіранозних ланок, пов'язаних між собою 1,4 глікозидним зв'язком і, відповідно, мають назви α -, β - і γ -циклодекстрин. Така структура дає можливість включати молекули ЛЗ в систему доставки без утворення ковалентних зв'язків.

Завдяки своїй унікальній структурі, вони здатні сформувати класичні комплекси включення за типом «гість- хазяїн» з різними типами молекул: органічними, неорганічними, металоорганічними та ін. Різні види циклодекстринових похідних, таких як гідрофільні, гідрофобні та іонні похідні, були розроблені з метою отримання нових фізико- хімічних властивостей та посилення потенціалу включення природних ЦД.

1.8.4. Циклодекстрини шикоро використовується в фармації в якості систем доставки лікарських речовин, також вони мають реальну перспективу стати вже не допоміжними, а повноцінними активними речовинами у ЛЗ, призначених для боротьби з атеросклерозом. Свідченням цьому є результати наукових досліджень, проведених групою вчених з університету у Бонні (Німеччина). Окрім фармацевтичного виробництва циклодекстрини широко використовуються у косметології. Його додають в зубні пасту та ополіскувачі для порожнини рота, щоб посилити очищуючий ефект і поглинання неприємного запаху.

1.8.5. Завдячуючи своїм незвичайним властивостям, циклодекстрини широко застосовують не лише у фармацевтиці та косметології але й у харчовій промисловості. Так, зокрема, фруктові та овочеві соки обробляють циклодекстринами для того, аби позбутися сполучень, що створюють коричневий колір напою. Соки з винограду, персиків та селери після обробки похідним циклодекстринів, що не розчиняється у воді, тривалий час не темнішають при зберіганні.

1.8.6. Циклодекстрини добре себе показав у методах очищення стічних вод. Циклодекстрин - як сорбент, добре діє у вигляді тонкого покриття на носіях, особливо на пористих поверхнях. Він може видаляти з води до 90% забруднень (стероїдних гормонів, хімікатів, бісфенолу А й мийних засобів). З урахуванням цієї здатності створено фільтри для очищення води на основі пористих β -ЦД-вмісних полімерів.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ КЛОТРИМАЗОЛУ З β -CD

Другий розділ присвячено опису методики створення системи доставки лікарського засобу на основі циклодекстрину, методів дослідження отриманого зразку, встановлення властивостей препарату та результати досліджень.

2.1. Методи досліджень

2.1.1. Технологія створення лікарського засобу з циклодекстрином

Створення офтальмологічного розчину клотримазолу із β -циклодекстрином.

Приготування розчину відбувалось в асептичних умовах. В якості носія був використаний фосфатний буфер рН 7,0, ізотонований хлоридом натрію.

Склад буфера:

Розчину однозаміщеного фосфату натрію 0,8% - 30 мл

Розчину двозаміщеного фосфату натрію 0,94% - 70 мл

Натрію хлориду - 0,52 г

Розчин готуємо в III етапи:

- I. До 40 мл буферного розчину ми додаємо 1 мл розчину клотримазолу 1%, 0,03 г бензалконію хлориду, 0,1 г ЕДТА, та перемішували до повного розчинення у буферному розчині.
- II. До 40 мл буферного розчину додаємо 1,3 г β -циклодекстрину і нагрівали розчин до 60°C при перемішуванні. Потім до цього розчину додаємо 1 мл 5% метилцелюлози та добре перемішуємо.
- III. Два розчини змішуємо, і обсяг збільшуємо до необхідного рівня за допомогою буферного розчину. Для цього до розчину додатково було додано 16,1 мл буферу.

Отриманий розчин стерилізували мембранною фільтрацією (розмір пор, 0,22 мкм). Ізотонічність розчину регулювали автоматичним осмометром (KnauerD-6360, Фрідберг, Німеччина). Готовий препарат для очних крапель був заповнений у стерилізований скляний флакон типу I бурштинового

кольору, який був закритий заздалегідь стерилізованою пробкою з ПНТ та запечатаний алюмінієвим обтиском.

2.1.2. Фізико-хімічна оцінка приготовленого офтальмологічного розчину

Зовнішній вигляд і рН

Візуальний огляд проводили, спостерігаючи за розчином на білому та чорному тлі під флуоресцентним світлом. Контейнер перемішували зі швидкістю приблизно вісім -десять разів за хвилину. РН приготованого розчину визначали рН-метром (Schott Gerate, Німеччина). Встановлено, що офтальмологічний розчин СТЗ – β -ЦД надзвичайно прозорий і не містить частинок. РН розчину дорівнює 7,0.

Вміст лікарського засобу

Вміст лікарської речовини оцінювали за допомогою HPLC (ВЕРХ) - високоефективної рідинної хроматографії. Система HPLC була обладнана насосом Waters 1515, детектором Waters 2487, що працює на 210 нм, автовідбірниками Waters 717 Р та колоною Waters C18 (5,0 м, 3,9 \times 150 мм). Рухома фаза за об'ємом складалася з (1: 1) етанолу 95% /Ацетонітрилу 15%. Швидкість потоку регулювали до 1 мл/хв з тривалістю 15 хвилин. Об'єм ін'єкції становив 20 мкл, а час утримання - 2,6 хв. Результат дослідження показав що вміст клотримазолу знаходиться в офіційних межах (97,5 \pm 0,35%, $n = 6$).

Дослідження стабільності

Дослідження стабільності проводили згідно з настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004 [43], при 40 ± 2 ° С та $75 \pm 5\%$ відносній вологості протягом 3 місяців у камері стабільності (термостаті) . П'ятимілітрові зразки ($n = 3$) приготованого препарату виймали на 30, 60, 90 днів та оцінювали на фізичні зміни та вміст ліків.

Вплив вибраного типу буферу (фосфатні, цитратні та ацетатні буфери), концентрація буфера (фосфатний буфер, 0,05, 0,1 та 0,5 М), рН (фосфатний

буфер, рН 5, 6 та 7) та світла (безбарвні та кольорові скляні флакони типу I) показали стабільність офтальмологічного розчину СТЗ – β -ЦД.

Початкове середнє відновлення вмісту СТЗ в очних краплях становило більше 99%, що свідчить про те, що під час приготування практично не було втрачено препарату. Розчин був прозорим, і колір не був виявлений одразу після приготування або під час зберігання.

Оптимальна стабільність розчину СТЗ – β -CD була досягнута у фосфатному буфері при 0,05 М при рН 7 (табл. 2.1.). Крім того, під час зберігання очних крапель не відбулося значних змін рН ($7,0 \pm 0,1$) та осмолярності (562 ± 10 мосмоль/л) очних крапель.

Таблиця 2.1. - Вплив рН, концентрації буфера та типу буфера на стабільність офтальмологічного розчину СТЗ – β -ЦД

Буфер	рН	Вміст ліків ¹
Ацетат, 0,05 М	4.0	14,02 \pm 0,92
	4.5	38,62 \pm 0,13
	5,0	56,02 \pm 1,23
Цитрат, 0,05 М	4.0	14,02 \pm 0,29
	5,0	25,24 \pm 2,01
	6.0	50,68 \pm 2,75
Фосфат, 0,05 М	5,0	90,10 \pm 1,66
	6.0	93,22 \pm 4,21
	7,0	97,32 \pm 1,87
	7.4	94,22 \pm 0,82
Фосфат, 0,1 М	7,0	91,10 \pm 0,69
Фосфат, 0,5 М	7,0	90,90 \pm 0,77

¹ Відсоток, що залишився (середнє значення \pm SD, $n = 6$) СТЗ після 90 днів при 40 ± 2 ° С та $75 \pm 5\%$ відносної вологості.

Оцінка ізотонічності

Офтальмологічний розчин СТЗ – β -ЦД піддавали тестуванню на ізотонічність для підтвердження безпеки тканин. Препарат змішували з кількома краплями крові та спостерігали під мікроскопом при збільшенні $\times 40$ і порівнювали зі стандартним офтальмологічним складом, що продається в аптеках та містить 0,1% дексаметазону фосфату натрію (Дексаметазон-Дарниця®, Дарниця, Україна). Тестування ізотонічності офтальмологічної композиції СТЗ не виявило змін у формі та розмірі клітин крові (випинання або усадки), що доводить її ізотонічну природу.

2.1.3. Мікробіологічна оцінка

Тест на стерильність

Підготовлені очні краплі піддавали випробуванню на стерильність відповідно до вказівок, наведених у СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 методом мембранної фільтрації, використовуючи міліпорний фільтр розміром 0,22 мкм. Очний розчин СТЗ – β -ЦД інкубували у стерильному культуральному середовищі. Використовуваним середовищем було рідке тіогліколеве середовище для культури анаеробних бактерій, а також аеробних бактерій, а також соєво-казеїнове перетравлююче середовище для культури як грибів, так і аеробних бактерій. Після інкубування на середовищі через 72 год. не було висіяно ні бактерій, ні грибів, що доводить стерильність приготованого розчину.

Ефективність протимікробних консервантів

Це випробування проводили в відповідно до рекомендацій, наведених в СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [44]. П'ять зразків були використані для тестування на мікробіологічне забруднення, в тому числі на *Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Candidaalbicans* and *Aspergillusniger*. Через 30, 60, 90 днів розчин висіювали на культуральне середовище та перевіряли на наявність бактерій та грибів. Очні краплі СТЗ – β -ЦД відповідають тесту на стерильність. Встановлено, що рецептура стерильна в кінці 90-денного періоду випробування.

Використання хлориду бензалконію як консерванту у підготовленій формулі призвело до повного знищення досліджуваних мікроорганізмів. Отже, приготовлена композиція також відповідає тесту ефективності антимікробіологічних консервантів.

2.1.4. Біологічна оцінка

Тест на подразнення очей

Тест на подразнення очей проводили в лабораторії. Для оцінки приготованої суміші використовували чотирьох кроликів вагою 2–2,5 кг будь-якої статі. Очні краплі закапували в одне око кожного кролика протягом 5 днів згідно з таким графіком:

1. По дві краплі кожні 30 хвилин протягом перших 2 годин, потім дві краплі кожні 4 години (всього вісім доз на день);
2. По дві краплі кожні 2 години (всього шість доз).

Контралатеральне око отримало нормальну концентрацію фізіологічного розчину в тій же схемі дозування. Спостерігалися різні критерії, розроблені з розрахованими необхідними часовими інтервалами 1 год, 24 год, 48 год, 72 год та 1 тиждень після введення. Ступінь подразнення оцінювали відповідно до тесту Draize [45].

2.2. Результати дослідження безпеки приготовлених очних крапель

Тест на ізотонічність виготовлених крапель

Розчин СТЗ – β -ЦД тестували на ізотонічність для підтвердження безпеки тканин. Препарат змішували з кількома краплями крові на предметному склі та спостерігали під мікроскопом при збільшенні $\times 40$ і порівнювали зі стандартним офтальмологічним складом, що представлений у краплях 0,1% дексаметазону фосфату натрію (Дексаметазон-Дарниця®, Дарниця, Україна).

У полі зору мікроскопу ми бачимо клітини крові, зокрема еритроцити, та оцінюємо зміну форми, розмірів, можливі пошкодження. На рис. 2.1.1. та 2.1.2. ми бачимо нормальної форми еритроцити, без змін форми та розмірів, без вигинання, випинання, усадки.

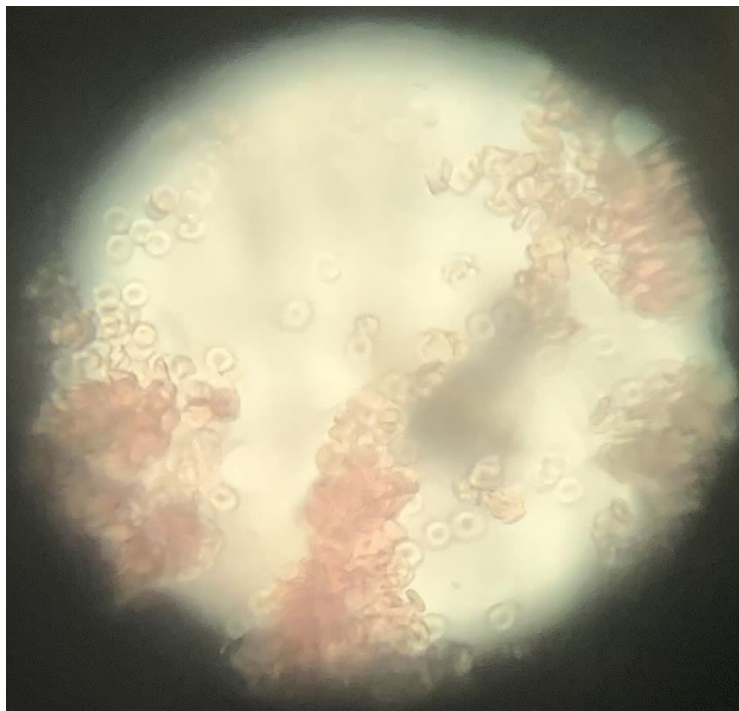


Рисунок. 2.1.1. - Поле зору препарату СТЗ – β -ЦД з краплиною крові

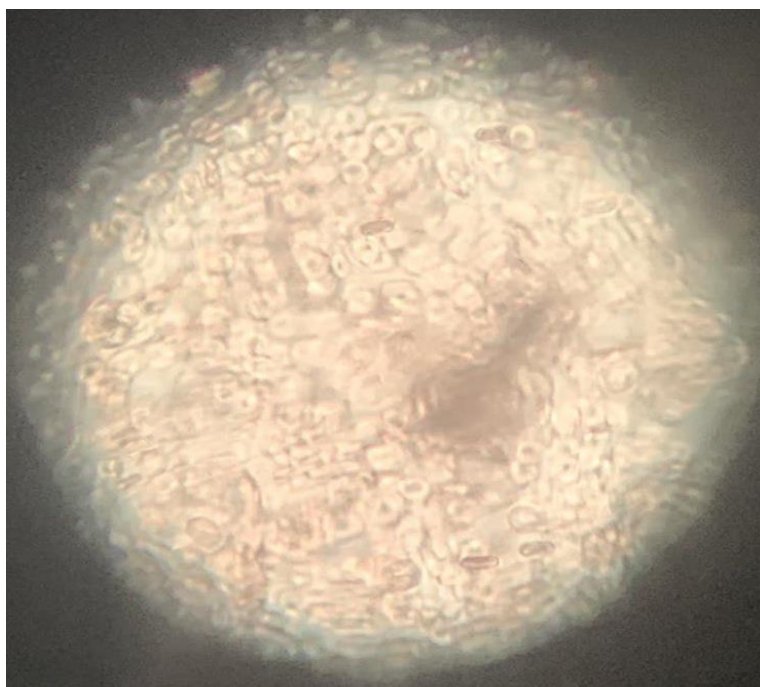


Рисунок. 2.1.2. - Поле зору препарату СТЗ – β -ЦД з краплиною крові

Тестування ізотонічності офтальмологічної композиції СТЗ не виявило змін у формі та розмірі клітин крові, що доводить її ізотонічну природу.

Оцінка подразнення очей приготуваних крапель за протоколом Draize.

Протокол тестування Draize ґрунтується на реакції окремих компонентів ока на закапування розчину під час випробування.

Встановлено, що офтальмологічний препарат СТЗ не викликає подразнень, не викликає очних пошкоджень або ненормальних клінічних ознак рогівки, райдужної оболонки ока або кон'юнктиви, що спостерігалось до кінця тесту.

Єдиними параметрами, які виникли та які можна було оцінити, були почервоніння кон'юнктиви, що з'явилась одразу після закапування, та рефлекторна сльозотеча, що виникла при закапуванні (табл. 2.1).

Таким чином, препарат придатний для закапування очей.

Таблиця 2.1. - Тест на подразнення очей: спостереження за помутнінням, рогівкою, кон'юнктивою та райдужною оболонкою

Параметри	Нормальна оцінка	Оцінка для рецептури СТЗ – β-ЦД ¹
<i>Непрозорість</i>		
Ніякої непрозорості	0 (немає)	0
Розсіяна область, добре видно деталі райдужної оболонки	1 (незначний)	
Легко помітні напівпрозорі ділянки, деталі райдужної оболонки трохи неясні	2 (легкий)	
Світлі ділянки, без деталей райдужної оболонки	3 (помірний)	
Непрозорий, райдужка невидима	4 (важкий)	
<i>Залучена область рогівки</i>		
25% або менше (не 0)	1	1
Від 25% до 50%	2	

Від 50% до 75%	3	
Понад 75%	4	
<i>Спостереження за кон'юнктивою</i>		
Судини нормальні	0 (немає)	0
Судини, безумовно, перевантажені вище норми	1 (незначний)	
Більш дифузний, більш глибокий багряно –червоний колір з окремими важкодоступними судинами	2 (помірний)	
Розсіяний криваво–червоний колір	3 (важкий)	
<i>Спостереження за райдужною оболонкою</i>		
Нормальний	0 (немає)	0
Складки вище норми, закладеність, набряки, райдужка реагує на світло	1 (незначний)	
Відсутність реакції на світло, крововилив, сильне руйнування	2 (важкий)	

¹ *CTZ – β-ЦД* - клотримазол-β-циклодекстрин

2.3. Дослідження протигрибкової ефективності крапель з використанням функціональних матеріалів

Протигрибкову ефективність оцінювали згідно з дослідженням яке було проведено у Іраку та ґрунтувалось на порівняльній характеристиці очних крапель із амфотерицином та очних крапель із клотримазолом.

Ретроспективне клінічне дослідження включало 25 пацієнтів, у яких позитивний результат виявився грибковим кератитом, перевіреним шляхом прямого мазка та посіву. Клінічне випробування було проведено у навчальній очній лікарні Ібн Аль-Хетама в Багдаді, Ірак[93].

У цьому дослідженні оцінювали площу виразки та стромальний некроз, щоб визначити ступінь прогресування захворювання. Середній час лікування у групі становив $28,3 \pm 6,4$ дня. До початку лікування пацієнти ніколи не отримували місцеве або системне протигрибкове лікування. Однак 28 пацієнтів мали в анамнезі місцеву антибіотикотерапію.

Легкі виразки мали майже однакову відповідь на клотримазолові краплі. Крім того, місцеве застосування очних крапель СТЗ призвело до сприятливої відповіді у 80% випадків із меншою середньою тривалістю лікування.

Двадцять пацієнтів (80%) у групі лікування СТЗ отримали повне загоєння виразки рогівки. Також 11 з 15 (73%) важких пацієнтів показали ефективну відповідь на терапію. У 14 пацієнтів з гіпопіоном 11 пацієнтів (79%) ефективно відреагували на лікування клотримазолом (таблиця 3.1.).

Таблиця 3.1. - Терапевтична ефективність грибкового кератиту у групах, що отримували СТЗ (*n* (відсоток))

Ефективність	Група СТЗ (<i>n</i> = 25)	
	Помірний	Сильний
Ефективний	9 (90)	11 (73)
Неефективний	1 (10)	4 (27)
Всього	10 (100)	15 (100)

СТЗ –клотримазол

Крім того, позитивна частота зіскрібків рогівки з нитчастими грибами була переважною для всіх пацієнтів. *Fusarium sp.* та *Aspergillus sp.* були основними ізолятами з подальшою дріжджовою інфекцією (*Candida sp.*).

В групі лікування побічних ефектів у пацієнтів не спостерігалось. Використаний у Іракському дослідженні препарат СТЗ був ефективним проти *Candida sp.*, результати ефективності очних крапель представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.Терапевтична ефективність клотримазолу для різних поколінь грибкових інфекцій (*n* (відсоток))

Рід		Група СТЗ
-----	--	-----------

	Всього	Ефективний	Неефективний
<i>Fusarium</i>	11	8 (72)	3 (28)
<i>Aspergillus</i>	9	7 (78)	2 (22)
<i>Candida</i>	4	4 (100) ^a	0 (0)
<i>Penicillium</i>	1	1 (100)	0 (0)

CTZ –клотримазол; ^a Значна різниця ($P < 0,05$)

Оскільки у цьому дослідженні клотримазолові краплі показали себе як хороший та ефективний препарат, а протигрибкова активність крапель була доведена експериментальним шляхом, її показники на високому рівні, можемо зробити висновок що наш приготований розчин CTZ – β -CD також ефективний проти грибкових інфекцій ока, оскільки комплексування CTZ з β -CD покращило розчинність CTZ, а отже, і його біодоступність для очей.

Ми вважаємо, що очні краплі CTZ – β -CD можуть бути запропоновані як альтернативний вибір при лікуванні грибкового кератиту в країнах, що розвиваються, де інші варіанти лікування нестабільні, дорогі або малодоступні.

2.4.Висновки до розділу 2

2.4.1. Другий розділ присвячено опису технологій та методик створення лікарського засобу на основі циклодекстрину, методів дослідження одержаних зразків препарату та встановленню його властивостей.

2.4.2. Запропоновано методики експериментальних та теоретичних досліджень для створення лікарського засобу та властивостей системи доставки АФІ на основі β -циклодекстрину.

2.4.3. Для опису властивостей обрали комплекс фізико-хімічних методів таких як зовнішній вигляд приготованого препарату, щоб оцінити прозорість приготованого розчину та чи не містить він частинок; рН розчину, щоб переконатись що він у потрібному нам значенні; вміст лікарської речовини для перевірки відповідності кількості ЛР офіційним межах;

дослідження стабільності розчину, аби переконатись що при тривалому зберіганні значення рН та осмолярність суттєво не відрізняються, і розчин залишається стабільним для використання протягом усього періоду зберігання препарату; та ізотонічність розчину. Встановлено що виготовлений розчин прозорий, без частинок, із рН 7.0, із високим вмістом лікарської речовини, стабільний після 90 деного періоду, та ізотонічний.

2.4.4. Мікробіологічні властивості препарату перевіряли тестом на стерильність препарату та випробували і оцінили ефективність вибраних протимікробних консервантів. Також було проведено біологічну оцінку виготовленого препарату, для цього було використано тест на подразнення очей за методом Draize, який показав відповідність препарату критеріям та придатності для закапування очей без побічних ефектів для пацієнта.

2.4.5. Очні краплі CTZ – β -CD ефективно відповідали тестам ефективності ізотонічності, стерильності та антимікробної консервації. Результати Іракського клінічного дослідження показали, що 20 (80%) пацієнтів показали сприятливу реакцію на очні краплі CTZ, що дає можливість зробити висновок, що наш препарат також ефективний проти багатьох грибкових інфекцій.

2.4.6. Концентрація β -CD у приготовленому розчині очних крапель дорівнювала 100 мг/мл, що призводило до утворення гіперосмолярного офтальмологічного розчину порівняно з фізіологічною осмолярністю сліз, оскільки ізотонічність є важливою характеристикою офтальмологічних препаратів і її необхідно підтримувати для запобігання утворення тканин пошкодження або подразнення ока. Тому осмолярність очних крапель CTZ- β -CD регулювали хлоридом натрію, щоб бути безпечним і сумісним з очним введенням.

2.4.7. Оскільки пацієнтам з очними інфекціями потрібен тривалий період лікування, слід вивчити стабільність препарату. Очні краплі CTZ – β -CD, здавалося, були стабільними, оскільки жодних змін у вмісті препарату не

спостерігалось після 3 місяців зберігання при 40 ± 2 ° C та $75 \pm 5\%$ відносної вологості.

2.4.8. Хімічну стабільність препарату можна пояснити включенням комплексу молекули препарату до β -CD. РН препарату також залишався незмінним протягом усього періоду стабільності, ймовірно, через додавання до складу фосфатного буфера. Крім того, не зафіксовано мікробного забруднення.

2.4.9. Отже очні краплі CTZ- β -CD можуть бути запропоновані як альтернативний вибір при лікуванні грибкового кератиту в країнах, що розвиваються, де інші варіанти лікування нестабільні, дорогі або малодоступні.

РОЗДІЛ 3

ОЧИЩЕННЯ ОБЛАДНАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. Різновиди очних лікарських засобів

Очні лікарські препарати (лат. ophthalmica) — стерильні рідкі, м'які або тверді ЛП, призначені для нанесення на очне яблуко або кон'юнктиву чи для введення до кон'юнктивального мішка. До О.л.п. належать краплі, примочки, порошки для приготування очних крапель і примочок, м'які ЛП та вставки. При виробництві О.л.п., які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль. О.л.п. та апплікатори для їх застосування мають витримувати випробування на стерильність.

Очні краплі — стерильні водні, олійні розчини або суспензії, які містять одну або більше АФІ. Очні краплі готують масо-об'ємним способом в асептичних умовах з подальшою стерилізацією розчинів термостабільних речовин. При виробництві очних крапель використовують стерильні розчинники: воду очищену або воду для ін'єкцій, ізотонічні буферні розчини, олії та ін.

Очні примочки — стерильні водні розчини для змочування та промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око.

Очні краплі та примочки можуть містити допоміжні речовини для забезпечення необхідної тонічності, в'язкості, стабільності, створення необхідного значення рН, підвищення розчинності діючих речовин тощо. Ці речовини не повинні негативно впливати на терапевтичну дію ЛП або у використуваних концентраціях не повинні чинити надмірного місцевого подразнення.

Водні очні краплі та примочки, які виробляються у багатодозових контейнерах, мають містити антимікробні консерванти в необхідних

концентраціях, за винятком, якщо сама діюча речовина виявляє достатню антимікробну дію. Антимікробні консерванти повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами і зберігати ефективність протягом усього періоду використання ЛП.

Якщо очні краплі та примочки не містять антимікробних консервантів (призначені для використання при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги), вони мають бути упаковані в однодозові контейнери. Очні краплі — розчини мають бути практично прозорими і вільними від часток. Суспензії можуть утворювати осад, який при збовтуванні швидко ресуспендується, утворюючи досить стабільну суспензію, та забезпечувати дозування при введенні.

Порошки для приготування очних крапель і примочок — сухі стерильні діючі речовини, які безпосередньо перед застосуванням ЛП розчиняють або суспендують у необхідній кількості стерильного розчинника. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню та запобігають агрегації часток, а також забезпечують необхідну тонічність, стабільність і необхідне значення рН ЛП. Отримані таким чином очних крапель та примочки мають відповідати вимогам ДФУ.

Випробування проводять за однорідністю дозованих одиниць (для однодозових контейнерів), крім ЛП, що містять рослинні лікарські речовини чи сировину (не проводять, якщо випробування на однорідність вмісту передбачено для всіх діючих речовин).

Очні м'які ЛП — однорідні стерильні мазі, креми або гелі. Вони містять одну чи більше АФІ, розчинених або диспергованих у відповідній основі. Основа не повинна подразнювати кон'юнктиву. Очні м'які ЛП упаковують у стерильні, необоротно стискувані, дрібноємні туби (з контролем першого розкриття) або спеціально призначені однодозові контейнери, щільно закупорені (для запобігання мікробній контамінації), місткістю не більше 5 г, що не пружиняють, з умонтованим або доданим наконечником (насадкою) для полегшення введення без забруднення.

Очні мазі контролюють за розміром часток (не допускається наявність часток із максимальним розміром більше 90 мкм) і додатково — за наявністю металевих часток та герметичністю контейнера. Для очних м'яких ЛП, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Очні вставки — стерильні тверді або м'які ЛФ відповідного розміру і форми. Зазвичай вони складаються з біорозчинної матриці, яка містить діючу речовину, що дозволяє контролювати швидкість вивільнення, точне дозування та пролонгування терапевтичного ефекту.

Діюча речовина має бути достатньо розчинною у фізіологічній рідині й вивільнюватися певний період. Кожна очна вставка випускається в індивідуальному стерильному контейнері. Вони повинні витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛП[58].

3.2. Вимоги до виготовлення очних крапель

Низька якість очних крапель і забруднення їх мікроорганізмами може викликати тяжкі наслідки, навіть втрати зору. Тому до очних крапель висуваються ті ж самі вимоги, які передбачені для ін'єкційних розчинів: стерильність; стабільність; ізотонічність; відсутність механічних домішок; в ряді випадків - пролонговану дію.

Характер підготовчих заходів і умови технологічного процесу очних крапель і примочок аналогічні таким для ін'єкційних розчинів - тобто готують в асептичних умовах з подальшою стерилізацією. Спосіб стерилізації очних крапель залежить від стійкості лікарських речовин в розчинах до температурного впливу.

Лікарські речовини можна розділити на три групи:

- I. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації без додавання стабілізаторів - кислота борна, кислота нікотинова, натрію хлорид, фурацилін та ін.

- II. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації після додавання стабілізаторів - сульфацил-натрію, етилморфіну гідрохлорид, фізостигміну саліцилат, ПАС-натрій, салюзід розчинний і ін.
- III. Лікарські речовини, розчини яких не витримують теплової стерилізації і готуються в асептичних умовах без наступної стерилізації - протаргол, колларгол, лідаза, хімопсин, трипсин, пеніцилін і ін.

При приготуванні очних крапель в невеликих кількостях, відбуваються значні втрати речовини:

- за рахунок адсорбції його на фільтруючих матеріалах (до 4,7%);
- за рахунок розведення вихідних розчинів при фільтруванні їх через промиті водою паперові фільтри.

Для того щоб максимально зменшити втрату лікарської речовини при виготовленні очних крапель використовують 2 способи:

1. Лікарська речовина, добре розчинна у воді, розчиняють в частині (половинній кількості) розчинника і фільтрують розчин у флакон для відпуску через промитий стерильною водою для ін'єкцій складчастий фільтр і вату, а потім фільтр промивають рештою кількості розчинника;
2. У випадках, коли для розчинення лікарської речовини недостатньо половинного кількості розчинника, тоді речовина розчиняють у всій прописаній кількості розчинника і фільтрують в мірний циліндр через сухий фільтр і вату, а решту води додають через той же фільтр і вату до необхідного об'єму розчину.

Якість очних крапель контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, прозорість, колір, рН (за винятком олійних розчинів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових), супровідні домішки, стерильність, механічні включення, кількісне визначення.

Для очних крапель — олійних розчинів додатково контролюють кислотне і перекисне числа, суспензій — розмір часток. Для очних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість. Оптимальним значенням рН є 7,4 (відповідає рН слізної рідини). Якщо діючі речовини при зазначеному рН нестабільні або малорозчинні, значення рН може відрізнятись від оптимального і має знаходитися в межах 3,5-8,5.

Крім того, проводять ідентифікацію та визначення вмісту в 1 мл розчину діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених в окремій статті. Вміст діючих речовин має становити 90–110% вмісту, зазначеного в пропису. Очні примочки у відповідних умовах випробування мають бути практично прозорими і практично вільними від часток.

Стерильність.

Для збереження стерильності очних крапель, після відкриття флакона хворим, можуть бути використані консерванти - антимікробні речовини, що перешкоджають росту мікроорганізмів. Мікроорганізми потрапляють в очні краплі при першому ж розкритті контейнера, і в залежності від складу розчину в подальшому може відбуватися:

1. розмноження і накопичення окремих видів мікроорганізмів (після інкубаційного періоду, тривалість якого коливається від декількох годин до декількох днів)
2. збереження кількості мікроорганізмів на тому ж рівні (при бактеріостатичній і фунгістатичній дії компонентів розчину)
3. зниження кількості мікроорганізмів, які потрапили в розчин (при бактерицидній і фунгіцидній дії компонентів розчину)

Для виробництва очних крапель застосовують стерильні розчинники — воду очищену, ізотонічні буферні розчини, олії та ін. Як стабілізатори, консерванти, пролонгатори та інші допоміжні речовини використовують натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, натрію метабісульфіт, натрію

тіосульфат, натрію дигідрофосфат і динатрію гідрофосфат, кислоту борну, кислоту сорбінову, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, бензалконію хлорид, похідні целюлози та ін.

Зазвичай очні краплі мають бути ізотонічними із слізною рідиною, що відповідає 0,9% розчину натрію хлориду. Допускається виробництво розчинів, осмолярність (осмоляльність) яких у межах осмолярності 0,6–2% розчину натрію хлориду, що повинно бути зазначено при маркуванні ЛП.

В окремих випадках очні краплі можуть мати більшу осмолярність. Багатодозові очні краплі випускають у контейнерахне більше 10 мл.

Консерванти, які застосовують при виробництві очних ЛП повинні бути сумісні з іншими інгредієнтами очних крапель, і зберігати свою ефективність протягом усього періоду застосування препарату. Консерванти не використовують, якщо ЛЗ самостійно забезпечує достатню антимікробну дію.

У офтальмологічних ЛФ використовується обмежений асортимент консервантів, перелік деяких яких надано у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1. - Класифікація консервантів

Неорганічні	Органічні	Металорганічні
- кислота борна - 1,9-2% (рН близько 5,0)	-спирт фенілетіловий - 0,3-0,5 %; -спирт бензиловий - 0,9 %; - складні ефіри кислоти п-гідроксибензойної: ніпагін - 0,05- 0,23 %, ніпазол - 0,03-0,08% або їх суміш (ніпагін 0,18%, ніпазол 0,02%); - левоміцетин 0,15%; - солі четвертинних амонієвих основ (бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, додецілдіметілбензиламмонію хлорид) в концентрації 1: 10000; - сорбінова кислота - 0,05 - 0,1 %	- етанолмеркурія хлорид 0,01%; - мертіолат 0,005%

Консерванти додаються в лікарську форму безпосередньо перед стерилізацією розчину.

Стабільність.

Для забезпечення стабільності до складу очних крапель вводять різні допоміжні речовини. Перелік деяких наведено у таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2. - Допоміжні речовини

Компоненти	Мета введення	Механізм дії
консерванти	попередження розвитку мікроорганізмів в лікарській формі в процесі її зберігання і використання	порушення клітинної мембрани, коагуляція білка, блокування вільних сульфгідрильних груп, хімічний антагонізм
стабілізатори	підвищення хімічної стабільності, підвищення терапевтичної активності, зменшення подразнюючої дії	нейтралізація кислих продуктів життєдіяльності в місці застосування, підтримання рН розчину, нейтралізація лужності скла
пролонгатори	пролонгація дії препаратів, скорочення числа інсталяцій	збільшення в'язкості розчинів, продовження часу контакту препарату зі слизовою оболонкою ока

Для стабілізації очних крапель можуть бути використані методи виготовлення розчинів в атмосфері інертних газів або додавання високополімерів, комплексонів.

Ці способи стабілізації дозволяють збільшити термін придатності очних крапель.

Відсутність механічних домішок.

Всі очні краплі, крім емульсій і найтонших суспензій, повинні бути ретельно профільТРовані. Для фільтрування використовують:

1. складчасті паперові фільтри, під які в лійки підкладають грудочку довговолокнутої вати
2. скляні фільтри №3 та №4 (величина пор 20-30 мкм)
3. мембранні - з одночасною механічною стерилізацією (при приготуванні очних крапель у великих обсягах)

При серійному виготовленні очних крапель доцільно використовувати апарати для їх фільтрування з подальшим фасуванням.

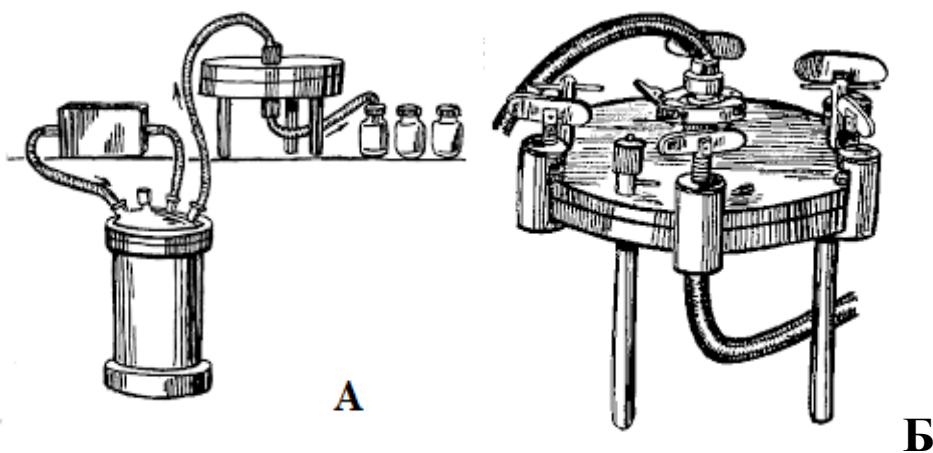


Рисунок 3.2.1. - Схема фільтраційної установки УСФ-293-7 (А) і загальний вигляд фільтротримачем ФД-293 (Б)

У загальній комплектації установка для стерилізуючої фільтрації складається з системи створення надлишкового тиску на фільтровану рідину; стерильного тримача фільтра; фільтруючої мембрани; трубопроводів і посудин для розміщення відфільтрованої рідини і фільтрату.

Для забезпечення руху рідини через фільтр, до неї необхідно докласти певний тиск ззовні. Подібний тиск може бути створено відцентровими силами, вакуумом на виході установки, але частіше для цієї мети

використовується подача нейтрального газу (наприклад, азоту) під певним тиском в посудину з середовищем, що підлягає очищенню. Величина надлишкового тиску залежить від розміру пор і площі мембрани.

Ізотонічність.

Щоб уникнути дискомфорту очні краплі повинні бути ізотонічні слізній рідині людини і відповідати осмотичного тиску розчинів натрію хлориду концентрації $0,9 \pm 0,2$ %. Допускається виробництво і застосування гіпертонічних або гіпотонічних розчинів осмоляльність (осмолярність) яких знаходиться в межах осмоляльності (осмолярності) $0,6$ % - 2 % розчину натрію хлориду.

Залежно від величини осмотичного тиску очні краплі можна розділити на 3 групи:

Гіпотонічні розчини	Очні краплі, осмотичний тиск яких нижче $0,7$ % еквівалентної концентрації натрію хлориду	Ізотонують розрахованою кількістю натрію хлориду, або іншими агентами
Ізотонічні розчини	Очні краплі, осмотичний тиск яких знаходиться в межах $0,7$ - $1,1$ % еквівалентної концентрації натрію хлориду	НЕ ізотонують
Гіпертонічні розчини	Очні краплі, осмотичний тиск яких вище $1,1$ % еквівалентної концентрації натрію хлориду	НЕ ізотонують, так як вони є гіпертонічними

Очні краплі не ізотонують в разі, якщо прописані колоїдні лікарські речовини (коларгол, протаргол), так як ізотонуючі речовини, будучи сильними електролітами, можуть викликати коагуляцію діючих речовин.

Ізотонічна концентрація очних крапель може бути розрахована тими ж методами, що і в розчинах для ін'єкцій:

- з використанням еквівалента за натрію хлоридом;
- згідно з законом Рауля (кріоскопічний метод);
- згідно з законом Вант-Гоффа.

Пролонгування терапевтичної дії очних крапель.

Часті інстиляції водного розчину змивають слізну рідину, що містить лізоцим, і тим самим створюють умови для виникнення інфекційного процесу.

Для пролонгування терапевтичної дії очних крапель використовують в'язкі розчинники:

- Рослинні олії - персикова, абрикосова, рафінована соняшникова олія
Недоліки: хімічна нестійкість, високий показник заломлення.
- Гідрофільні високомолекулярні сполуки - розчини метилцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози, полівінілового спирту, поліакриламід

Переваги:

- не подразнюють слизову оболонку ока;
- показник заломлення не впливає на якість зору;
- можуть прискорювати процес епітелізації рогівки;
- сумісні з багатьма лікарськими речовинами і консервантами.

3.3.Валідація очищення

Очищення технологічного обладнання при виробництві лікарських засобів є найважливішою вимогою належної виробничої практики (GMP).

На одному й тому ж технологічному обладнанні, як правило, випускається ряд різних лікарських засобів, що загрожує їх перехресній контамінації. Лікарські засоби можуть бути також забруднені миючими або дезінфікуючими засобами, мікроорганізмами та ін.

Для запобігання контамінації лікарських засобів необхідне проведення ефективної очистки обладнання з валідацією застосовуваних процедур для кожної одиниці обладнання.

Валідація очищення (cleaning validation) - документований доказ того, що затверджена процедура очищення буде постійно приводити до видалення з обладнання попереднього препарату або використовуваних миючих засобів до рівня, який нижче за встановлений максимально допустимий рівень залишків, що переносяться [59].

Валідацію очищення обладнання доцільно починати з розробки валідаційного майстер-плану очищення (ВМПО).

Валідаційний майстер-план (Validation Master Plan) — головний документ усієї валідаційної програми, який містить відомості про обсяг робіт з валідацією (фінанси, час, персонал, устаткування), розподіляє відповідальність та повноваження, зазначає, які об'єкти підлягають валідації; визначає характер та масштаби випробувань кожного об'єкта, у загальних рисах описує методики випробувань та протоколи, яких необхідно дотримуватися при виконанні валідації, описує функціональні обов'язки учасників валідації, визначає обов'язки щодо складання звітів та вимоги до документування виконаної роботи та одержаних результатів.

ВМПО встановлює політику та основні вимоги до обсягу та порядку проведення валідації очищення, змісту, оформлення, затвердження, зберігання, контролю за змінами валідаційної документації, обліку аналізу ризиків, розподілу відповідальності і функціональних обов'язків, термінів проведення супутньої або повторної валідації тощо, тим самим дозволяючи підприємствам раціонально планувати ресурси, час і собівартість робіт з валідації очищення.

У валідаційних протоколах з окремих операцій зазначають критичні стадії конкретного процесу та критерії прийнятності, вид валідації, опис дій, кількість виробничих циклів, дані вимірювань. У валідаційних звітах з окремих операцій роблять посилання на протоколи валідації конкретного процесу, узагальнюють одержані результати вимірювань, пояснюють знайдені відхилення, наводять рекомендації щодо їх виправлення та поліпшення.

Зведений валідаційний звіт містить усі дані, результати та оцінку всієї програми з валідації, а також висновки та пропозиції щодо удосконалення. Результати, як правило, надають у вигляді візуалізованих звітів. Після завершення валідації або кваліфікації із задовільними результатами слід оформити офіційний письмовий дозвіл для переходу до наступної стадії кваліфікації або валідації. Згідно з настановою 42–01–2001 (п. 5.4.) необхідно мати письмові методики та протоколи виконаних дій або зроблених висновків з валідації, що належать до них.

Для найважливішого або критичного устаткування слід вести журнали, за необхідності протоколюючи в них всі роботи з валідацією, калібрування, технічного обслуговування, очищення та ремонту із зазначенням дати та осіб, що виконали ці роботи. У журналах в хронологічному порядку також слід реєструвати використання найважливішого або критичного устаткування.

Принципи забезпечення якості, викладені в настанові 42–01–2001 (п. 5.1.), вимагають проведення заходів, які гарантують, що ЛП розроблені та досліджені з урахуванням вимог GMP. Настанова 42–01–2001 визначає також правила валідації процесів (пп. 5.5.21–5.5.24, додаток «М») при виробництві ЛП. Однак настанова з GMP не регламентує вимоги до розробки виробничого процесу та валідаційних досліджень у ході масштабування процесу, а також їх опису в реєстраційному досьє, що наведено в настанові 42–3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів».

Необхідно також науково обґрунтувати і встановити допустимі межі вмісту залишків активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), миючих та дезінфікуючих засобів на поверхні обладнання після очищення (критерії прийнятності чистоти) із урахуванням використовуваних засобів, терапевтичної дози АФІ або токсичності, обсягу серії, площі поверхні використовуваного обладнання та ін.

Для процедур очищення, пов'язаних із дуже схожими препаратами та процесами, вважається допустимим вибрати репрезентативний ряд схожих

препаратів і процесів. У таких випадках можна провести одне валідаційне дослідження з використанням підходу «найгірший випадок», при якому враховані всі критичні питання.

Вибір лікарського препарату для проведення валідації очищення обладнання від залишків АФІ повинен здійснюватися за принципом «найгірший випадок» згідно таких критеріїв:

- найбільш сильнодіючий продукт;
- продукт, який найважче розчинюється;
- продукт, який найважче очищується;
- новий продукт.

На підставі встановлених критеріїв прийнятності чистоти розроблюють методики аналізу зі специфічною пробопідготовкою, які дозволяють визначати вміст діючих речовин, миючих та дезінфікуючих засобів безпосередньо на поверхні обладнання і в промивних водах.

Проведення валідації очищення обладнання включає в себе наступні етапи:

1. Проведення процесу очищення обладнання;
2. Візуальна перевірка чистоти обладнання на відсутність видимих забруднень;
3. Відбір проб;
4. Передача проб в хімічну та мікробіологічну лабораторії відділу контролю якості;
5. Заповнення протоколу валідації;
6. Аналіз ще двох серій продукту;
7. Аналіз отриманих результатів та порівняння їх з критеріями прийнятності;
8. Складання звіту про валідацію.

Для виявлення залишків або забруднювальних речовин слід використовувати валідовані аналітичні методи. Межа виявлення для кожного аналітичного методу має бути достатньою для того, щоб визначити встановлений допустимий рівень залишку або забруднювальної речовини.

Як правило, необхідно проводити валідацію лише процедур очищення поверхонь обладнання, що контактують з продукцією. Проте слід приділяти увагу і ділянкам, що не контактують із продукцією. Відрізки часу між використанням і очищенням, а також між очищенням і повторним використанням обладнання мають бути валідовані. Необхідно визначити час і способи очищення.

Для доказу того, що спосіб валідований, як правило, слід тричі послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними.

Практика «випробовувати доти, доки не буде чисто» не вважається альтернативою валідації очищення. Якщо речовини, що видаляються, є токсичними чи небезпечними, то як виняток замість них можна використати продукти, що моделюють фізико-хімічні властивості таких речовин.

При виробництві одного найменування лікарського засобу при переході від серії до серії очищення після кожної серії, як правило, є обов'язковою. Однак такі дії необхідно обґрунтувати і встановити інтервали часу між проведенням очисток із зазначенням використовуваних методів.

Після закінчення процесу валідації очищення і проведення всіх необхідних аналізів повинен бути складений звіт про валідацію.

Звіт повинен включати:

1. Опис всіх відхилень в процедурах очищення або відбору проб в порівнянні з протоколом валідації,
2. Всі результати аналітичних випробувань, включаючи всі спостереження, зроблені під час валідації,
3. Висновок за результатами випробувань з усіма необхідними рекомендаціями, зробленими на підставі отриманих результатів,

Звіт повинен бути розглянутий і узгоджений співробітниками тих же відділів, які розробляли і погоджували протокол валідації, і затверджений керівником підприємства.

Ревалідацію слід проводити у випадках зміни обладнання, складу продукту, технологічних процесів, процедури очищення, а також періодично через певні інтервали часу.

3.4. Проведення процедури очищення обладнання.

Очищення обладнання повинна проводитися після закінчення виробничого циклу протягом часу, встановленого в СОП (стандарт операційної процедури).

Стандартна операційна процедура (СОП)- це документ який надає чіткий і точний опис кроків, яких необхідно дотримуватися при виконанні певної роботи з метою досягнення стабільно якісного результату.

В СОП визначено та затверджено поетапнупослідовність дій при виконанні певної процедури, наприклад: (лабораторне дослідження, обробка рук персоналу, навчання персоналу, прибирання поточне/генеральне, поводження з медичними відходами, миття лабораторного посуду і т.д.)

У СОП для очищення обладнання повинні бути описані:

1. Спосіб очищення із зазначенням кожного критичного кроку;
2. Перелік ділянок обладнання, що вимагають підвищеної уваги;
3. Перелік знімних частин обладнання і опис проведення процедури розбирання, необхідної для ефективного очищення;
4. Перелік використовуваних миючих засобів або розчинників і їх концентрація;
5. Список інвентарю, застосовуваного для очищення обладнання;
6. Проведення візуальної перевірки чистоти обладнання;
7. Маркування, що використовується для позначення статусу устаткування.

Як додаток до СОП повинен бути прикладений зразок використовуваної заповнюється форми, в яку слід вносити записи про проведення очищення обладнання. СОП повинна знаходитися на робочому місці.

Обладнання має бути чітко ідентифіковане щодо його вмісту і статусу чистоти за допомогою відповідних засобів. Обладнання і приладдя слід очищати, зберігати і при необхідності піддавати санітарній обробці або стерилізувати для запобігання контамінації або перенесенню матеріалу, які можуть змінити якість проміжної продукції та АФІ понад межі, встановлені в офіційних або інших специфікаціях. Неспеціалізоване обладнання в проміжках між виготовленням різних речовин слід очищати, щоб уникнути перехресної контамінації.

Процедура очищення складається з :

- Видалення механічних забруднень;
- Вологого очищення і дезобробки стаціонарних частин обладнання;
- Мийки і стерилізації з'ємних форматних частин;
- Миття та дезобробка форматних частин, що не підлягають стерилізації;
- Заміна форматних частин.

Централізована мийка, дезінфекція обладнання і трубопроводів - один з ключових елементів забезпечення і підтримання належного санітарно-гігієнічного стану на сучасних виробництвах. Правильна побудова та експлуатація подібних систем дозволяє не тільки забезпечити випуск безпечної і якісної продукції, підвищити термін її придатності, а й істотно знизити поточні витрати підприємства на процедури поточного контролю технологічних процесів і продукції, підвищити ефективність сучасних систем менеджменту якості (програми GMP, GHP).

Прибиральні матеріали та інвентар готують, зберігають згідно СОП кожного підприємства. При підготовці очищення використовують воду для ін'єкцій, спирт етиловий 76% (стерильний), перекис водню 3% (стерильний).

У комплект інвентерю для обробки входять:

- Ємність з кришкою
- Комплект стерильних безворсових серветок
- Розпилювачі з дезрозчином

Дезрозчини готують, зберігають і застосовують відповідно до СОП кожного підприємства.

3.4.1. Мийка обладнання

Мийка обладнання може входити в процедуру підготовки обладнання до роботи, коли обладнання довгий час мало перерву в роботі. Перерва в роботі технологічного обладнання зі статусом «очищено» не повинна перевищувати 5 діб (В клас чистоти). Мийка обладнання обов'язково проводиться після закінчення роботи, чи випуску серії, а також після проведення капітального ремонту приміщень або обладнання.

Мийка зйомних частин проводиться в приміщеннях мийки і стерилізації. Всі з'ємні частини промивають у раковині очищеною водою на менше 2-х разів, потім поміщають в спеціалізований контейнер і заливають розчинником, наприклад розчином 0,05% лимонної кислоти, таким чином, щоб розчин покривав зовнішню поверхню частин. Витримують не менше 10 хв (час контролюють за годинником), періодично струшуючи контейнер або перевертаючи всі з'ємні частини пінцетом.

Після закінчення часу витримки акуратно зливають розчин та заповнюють контейнер водою для інекцій, таким чином щоб вода покривала зовнішню поверхню частин. Витримують частини обладнання не менше 10 хв (час контролюють за годинником), періодично струшуючи контейнер або перевертаючи всі частини пінцетом. Після витримки зливають розчинник і ополіскують кожну частину окремо водою для ін'екцій.

Сушимо всі частини стисненим повітря або кладемо на стіл до повного висихання. Оглядають поверхню візуально на наявність ознак забруднення (маслянисті плями, механічні забруднення та ін.), якщо вони відсутні то складають в окрему ємкість чи спеціальну шафу та маркують етикеткою «Обладнання очищено». В подальшому преред використанням цих частин обладнання, його обов'язково стерилізують згідно фармакопейних методів, які використовуються на кожному виробництві згідно СОП.

Всі частини які не можливо зняти, миють безпосередньо на місці. Беруть ємність з водою для ін'єкцій і комплект стерильних безворсових серветок і промивають всі доступні внутрішні і зовнішні частини машини, захисні огорожі до повного візуального видалення залишків препарату. Серветку періодично споліскують у воді для ін'єкцій. Для важкодоступних мість використовують розпилювачі. Обов'язково після мийки візуально оглядаємо поверхні на предмет забруднення. Якщо є необхідність поводимо миття ще раз. Після чого обробляємо розчинником (розчин 0,05% лимонної кислоти), ополіскуємо водою для ін'єкцій та сушимо стисненим повітрям. Далі обладнання проходить стерилізацію. Методи стерилізації описані в СОП та знаходяться на робочих місцях.

Візуальний контроль виконання процедур очищення після підготовки забезпечує майстер/ інженер технолог.

Лабораторний контроль виконання процедур очищення забезпечує персонал ВКЯ (відділу контролю якості) за показниками:

1. Контроль залишкових кількостей активних речовин:
 - При валідації процесу виробництва ЛЗ;
 - При поточному контролі для репрезентативних препаратів, визначених у «Переліку», за письмовим пред'явленням цеху;
2. Контроль мікробіологічної чистоти:
 - При валідації процесу виробництва ЛЗ в точках зазначених у Додатках до інструкцій, та за письмовим пред'явленням цеху.

В окремих випадках лабораторний контроль може виконуватися додатково на вимогу цеху. Протоколи результатів надаються відповідальній особі цеху.

На багатьох виробництвах застосовують обладнання у якому вже існує функція «очистка обладнання», «попередня мийка» «мийка» в переліку функцій в меню керування. В такому випадку ми можемо завантажувати рідини, дезрозчини, воду для ін'єкцій через клапани, люки і т.д., та

виконувати всі інструкції зазначені в правилах використання обладнання, які додаються виробником.

Щодо процедури очистки та мийки фільтротримачів для дискових фільтрів, то вона полягає у промиванні під струменем води очищеної всіх частин фільтротримача не менше двох разів і ополіскуванні їх водою для ін'єкцій. За допомогою стисненого повітря висушуємо всі частини. Фільтри поміщаємо у контейнер для відходів.

Частини фільтротримача попередньо роз'єднані, промиті та висушені, які безпосередньо контактують з продуктами, поміщають в спеціальні ємності та повторно заливають водою для ін'єкцій, залишаючи на 30 хв. Періодично необхідно перемішувати розчинник у посудині або перевертати частини пінцетом. Після чого частини фільтротримача виймають та сушать стисненим повітрям. Проводять візуальний контроль очищення всіх складових фільтротримача та поміщають в контейнер для зберігання.

Контейнер маркують етикеткою «очищено» та ставлять в шафу для зберігання. Перед безпосереднім використанням фільтротримача його обов'язково стерилізують.

Спеціальна процедура очистки фільтротримача для дискових фільтрів може бути наступна:

1. Частини фільтротримача (сіточки) помістити в ємність з нержавіючої сталі (об'ємом 3 л), залити 0,2% розчином NaOH (± 400 мл) до їхнього повного занурення. Ємність накрити кришкою, час експозиції становить 15 хв. Періодично необхідно перевертати частини пінцетом.
2. Виймаємо частини фільтротримача (сіточки), ретельно їх промиваємо під струменем води очищеної та ополіскуємо водою для ін'єкцій. Висушуємо стисненим повітрям.
3. Частини фільтротримача та сіточка, які безпосередньо контактують з продукцією, попередньо роз'єднані, промиті та висушені додатково, поміщають у спеціальну ємність та заливають 9 л води для ін'єкцій.

Ємність накривають кришкою, час експозиції 30 хв. Періодично помішують або перевертують частини пінцетом.

4. Виймають всі частини фільтротримача з посудини та висушують за допомогою стисненого повітря.
5. Проводять візуальний контроль очищення всіх складових фільтротримача та поміщають в контейнер для зберігання, та маркують етикеткою «очищено».

Найпоширеніший метод стерилізації фільтрів перед використанням – парова стерилізація.

3.4.2. Стерилізація

Стерилізація- повне звільнення будь-якого предмета від усіх видів мікроорганізмів, включаючи бактерії та їх спори, гриби, віріони, а також від пріонів білка, що знаходяться на поверхнях, обладнанні, в харчових продуктах. Здійснюється термічним, хімічним, радіаційним, фільтраційним методами.

Фармакопейними методами стерилізації є:

1. Термічний метод (паровий і повітряний)
2. Радіаційний метод стерилізації.
3. Хімічний (газовий і стерилізація розчинами).
4. Механічний (стерилізація фільтруванням).

Крім вищевказаних методів існують і деякі інші методи, що відносяться до фізичної стерилізації:

1. Ультразвукова;
2. Струмом високої частоти;
3. ІЧ і лазерним випромінюванням і електронна стерилізація;
4. Тиндалізація.

Характеристика методів стерилізації.

Термічний метод стерилізації.

При термічній стерилізації відбувається пірогенетичне руйнування протоплазми мікробних клітин або її необоротна коагуляція, пошкоджуються також ферментні системи.

Переваги термічних методів стерилізації:

- надійність;
- зручність роботи персоналу.

Стерилізація проводиться в упаковках, що дозволяє зберегти стерильність деякий період часу.

Парова стерилізація.

Здійснюється подачею насиченої водяної пари під тиском в парових стерилізаторах (автоклавах).

Парова стерилізація під тиском вважається найбільш ефективним методом, тому що чим вище тиск, тим вище температура пари, яка стерилізує обладнання. Бактерицидні властивості пари вище, ніж повітря, тому для стерилізації застосовують пересичений пар.

Режими парової стерилізації - сучасних апаратів:

134 ° С - 2,1 атмосфери (2,1 кгс/см²) - 3,5 хвилин - основний режим.

134 ° С - 2,1 атмосфери (2,1 кгс/см²) - 20 хв.

121 ° С - 1,1 атмосфера (1,1 кгс/см²) - 20 хвилин - щадний режим.

За даними статистики, 75% загального обсягу стерилізації медичних і фармацевтичних об'єктів в світі припадає на паровий метод.

Стерилізацію проводять в парових стерилізаторах. До роботи на парових стерилізаторах допускаються тільки особи, які пройшли спеціальне навчання і мають посвідчення на право роботи встановленого зразка.

Не рідше ніж раз на 3 роки знання такої особи підлягають повторній перевірці з відповідною відміткою в посвідченні. Стерилізацію парою під тиском проводять в стерилізаторах різної конструкції циліндричної або прямокутної форми.

Стерилізатори квадратної форми типу АП-7 (рис. 4.4.2.), мають двері з двох сторін: через одну відбувається завантаження нестерильного продукції; через іншу - вивантаження простерилізованої. Корпус автоклава нагрівається глухим паром, щоб не було його конденсації в робочій камері.

Потім в камеру для витіснення повітря подається гострий пар (водяна пара, яка подається безпосередньо в екстрактор і змішується з сировиною). Звіт часу стерилізації починається з моменту досягнення заданого тиску по манометру.

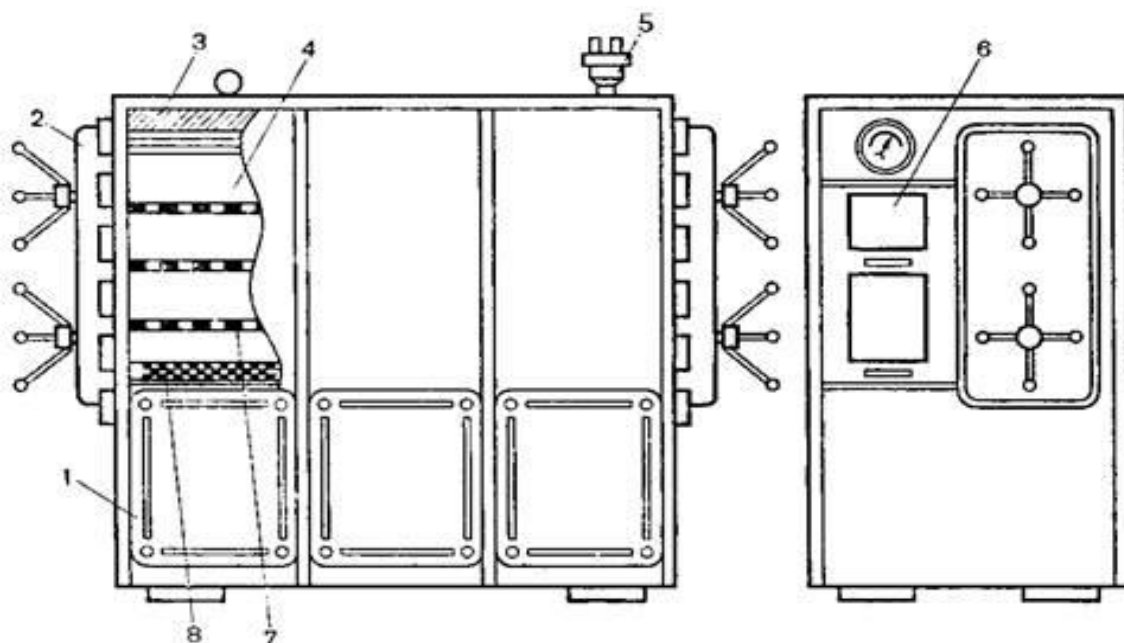


Рисунок. 3.4.2. - Пристрій парового стерилізатора АП-7

1 - корпус; 2 - кришка; 3 - теплоізоляція; 4 - стерилізаційна камера; 5 - клапан запобіжний; 6 - пульт управління; 7 - полиця; 8 - подача гострого пару.

Стерилізатори оснащені автоматичною контрольною апаратурою, за допомогою якої на контрольній стрічці записується тиск і час стерилізації. Умови стерилізації продукції вказані в промислових регламентах або інший нормативно-технічної документації.

Автоклавуванню також піддаються установки для стерилізуючого фільтрування, фільтруючі перегородки та інший допоміжний матеріал, який використовується в технологічному процесі виробництва ін'єкційних лікарських форм.

Серед недоліків методу можна виділити неможливість стерилізації розчинів, що містять термолабільні речовини, небезпека роботи з паром під тиском, відсирівання багатьох матеріалів під час стерилізації і ін.

Повітряний метод термічної стерилізації.

Стерилізація сухим жаром, що проводиться в аеростерілах або інших апаратах цього типу, також високоефективна. При цьому гинуть всі форми мікроорганізмів за рахунок пірогенетичної розкладання білкових речовин. Однак, висока температура нагріву (160-200 °C), тривалий час впливу (1-2 години) і сухе гаряче повітря надає шкідливу дію на об'єкти які стерилізується отже, обмежують можливості даного способу.

Ін'єкційні розчини не стерилізують сухим жаром, так як через погану теплопровідність повітря не забезпечується швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації, а тривалий прогрів - призводить до розкладання більшості лікарських речовин. Сухим жаром стерилізують деякі термостійкі порошки, масла, скляну тару (ампули, флакони і необхідний посуд), допоміжні матеріали.

Кращими є стерилізатори з ламінарним потоком стерильного повітря, нагрітого до необхідної температури, що покращує створення рівномірного температурного поля і усуває забруднення від обігриваються стінок камери і з повітря, що потрапляє в момент вивантаження об'єкта. Контроль параметрів і ефективності стерилізації проводять за допомогою контрольно-вимірювальних приладів, хімічних і біологічних тестів.

В якості хімічних тестів використовують речовини, які змінюють забарвлення або фізичний стан при певних параметрах стерилізації. Бактеріологічний контроль здійснюють за допомогою біотеста стерилізації, шляхом висіву змивів з поверхонь стерилізованих об'єктів.

Радіаційний метод стерилізації.

В даний момент метод не застосовується щодо стерилізації лікарських препаратів, але є перспективним.

Радіаційна стерилізація - обробка матеріалів іонізуючим випромінюванням з метою забезпечення високого ступеня бактерицидності продукції яка стерилізується і рівномірності її обробки в транспортній тарі, що дозволяє організувати безперервну стерилізацію при високій механізації і автоматизації всіх операцій; здійснюється за допомогою як ізотопних джерел випромінювання, так і електронних прискорювачів.

Радіаційна стерилізація широко використовується у всьому світі. Вона вигідно відрізняється від традиційних газових і теплових методів стерилізації економічністю і екологічною чистотою. Радіаційний метод або променеву стерилізацію γ -променями застосовують у спеціальних установках при промисловій стерилізації одноразового застосування - полімерних шприців, систем переливання крові, чашок Петрі, піпеток та інших крихких і термолабільних виробів.

Переваги радіаційної стерилізації в порівнянні з іншими методами стерилізації:

- більш високий ступінь інактивації мікроорганізмів;
- обробка виробів в кінцевій транспортній упаковці (вироби зберігають стерильність протягом більш тривалого терміну);
- можливість обробки виробів з термолабільних матеріалів;
- безпека процесу і оброблених виробів;
- стерилізація виробів здійснюється, коли вони вже поміщені в герметичні упаковки, що забезпечує тривалі терміни збереження стерильності;
- упаковки з опромінених електронним пучком виробами не містять канцерогенних речовин, як при газовій стерилізації;
- вироби можна використовувати відразу після опромінення;
- вироби при опроміненні незначно нагріваються і не намокають.

Підвищена мікробна забрудненість продукції являє собою серйозну проблему для харчової, косметичної та фармацевтичної промисловості.

Метод може бути використаний для стерилізації фільтруючих перегородок для стерильної фільтрації. Також може бути рекомендований для виробів з пластмас, виробів одноразового використання в упаковці, перев'язувальних матеріалів, деяких лікарських засобів.

Хімічні методи стерилізації

Газовий метод стерилізації.

В цьому методі використовується окис етилену або його суміш з різними флегматизаторами: бромистим метилом, двоокисом вуглецю, хладонами і іншими. Стерилізацію проводять в парових стерилізаторах або мікроаеростатах при наступних режимах:

- Окис етилену - стерилізуюча доза 1200мг / дм³, температура не менше 180°C, відносна вологість 80%, час витримки 16 годин.
- Суміш ОБ (окис етилену і бромистий метил в співвідношенні 1: 2,5):
 1. стерилізуюча доза 2000 мг / дм³, температура не менше 550°C, відносна вологість 80%, час витримки 4 години.
 2. стерилізуюча доза 2000 мг / дм³, температура не менше 180°C, відносна вологість 80%, час витримки 16 годин.

Режим повинен бути обґрунтований і прописаний в нормативно - технічній документації. Компоненти, які стерилізуються упаковують в поліетиленову плівку завтовшки 0,06 - 0,2 мм. Метод рекомендований для виробів з гуми, скла, полімерних матеріалів, металу.

Перевагою методу є можливість стерилізації об'єктів в пластмасовій упаковці, проникною для газів. Тривалість стерилізації залежить від проникності упаковки, товщини шару матеріалу і триває від 4 до 20 годин.

Потім етиленоксид видаляють продуванням стерильним повітрям (азотом) або шляхом вакуумування.

Необхідною умовою для застосування цього методу стерилізації є подальша дегазація виробів. Ефективність стерилізації здійснюють за допомогою контрольно - вимірювальних приладів, хімічних і біологічних тестів.

Стерилізація розчинами

Стерилізацію розчинами (речовинами) не використовують для серійно ін'єкційної продукції в заводських умовах, так як введення в розчин сторонньої біологічно активної речовини небажано через можливу хімічну взаємодію стерилізуючого агента з діючими компонентами, а також через можливі побічні дії цього агента на організм людини.

Ще одне принципове обмеження даного методу пов'язане з тим, що практично будь-яка бактерицидна речовина має певну селективність і її ефективність проявляється при високих концентраціях або часто в певних інтервалах рН, неприпустимих для живих організмів. Цей вид стерилізації використовують для знезараження різної апаратури, трубопроводів та іншого устаткування, яке застосовується у виробництві стерильної продукції.

Для даного методу стерилізації використовують перекис водню і надкислоти. При стерилізації 6% розчином перекису водню температура стерилізуючого розчину повинна бути не менше 18 °С, час витримки - 6 годин; при температурі 50 °С - 3 години.

При стерилізації розчином Дезоксона - 1 (по надоцтовій кислоті) температура стерилізуючого розчину повинна бути не менше 18 °С, час витримки 45 хвилин. Режим повинен бути обґрунтований і прописаний в нормативно - технічній документації.

Стерилізацію проводять в закритих ємностях зі скла, пластмаси або ємностях, покритих неушкодженою емаллю, при повному зануренні виробу в розчин під час стерилізаційної витримки. Після цього виріб повинен бути промито стерильною водою в асептичних умовах.

Метод рекомендований для виробів з гуми, скла, полімерних матеріалів, корозійно-стійкого металу. Контроль параметрів стерилізації проводять фізичними і хімічними методами, визначаючи зміст активної діючої речовини в вихідному і робочому розчинах, а також температуру робочого розчину. Домогтися стерильності розчину також можна шляхом введення антимікробної компонента до складу препарату.

Механічні методи стерилізації

Стерилізація фільтруванням

Фільтрування через дрібнопористі фільтри - механічний спосіб позбавлення розчинів від нерозчинних утворень з малим розміром частинок, якими можуть вважатися мікробні клітини і спори. Державна фармакопея включає цей метод стерилізації для стерилізації термолабільних розчинів.

Матеріалом для виготовлення фільтрів при цьому є такі матеріали, як неглазуруючий фарфор (кераміка), скло, азбест, плівки, просочені колодієм, і інший пористий матеріал.

По механізму дії фільтруючі перегородки, що використовуються для стерильної фільтрації, поділяють на глибинні і поверхневі (мембранні) з розміром пор не більше 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом затримання мікроорганізмів (ситовим, адсорбційним, інерційним). Зважаючи на велику товщину таких фільтрів, на них утримуються і частинки меншого розміру, ніж розмір пор фільтруючої перегородки. Глибинні фільтри бувають: керамічні та порцелянові (розмір пір 3-4 мкм), скляні (близько 2 мкм), паперово-азбестові (1-1,8 мкм). Недоліками керамічних і фарфорових фільтрів є тривалість стерилізації, втрата розчину в порах товстого фільтра, утворення мікротріщин через крихкість матеріалу і, отже, ненадійність стерилізації.

Скляні фільтри малопродуктивні, паперово-азбестові фільтри не рекомендуються для стерилізації ін'єкційних розчинів, оскільки вони складаються з волокнистих матеріалів і є загроза відриву волокон від фільтра. Потрапляючи в організм з розчином, такі волокна можуть викликати різні патологічні реакції.

Мембранні фільтри являють собою тонкі (100-150 мкм) пластини з полімерних матеріалів, які характеризуються ситовим механізмом затримання мікроорганізмів і постійним розміром пор (близько 0,3 мкм).

Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра мембрани використовують в поєднанні з префільтрами, які мають більші пори. При стерилізації великих обсягів розчинів оптимальним є застосування фільтрів обох типів.

Стерилізуюча фільтрація має переваги в порівнянні з методами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів термолабільних речовин (апоморфіну гідрохлорид, вікасол, барбітал натрію та інші) він є єдиним доступним методом стерилізації. Метод досить перспективний у виробництві очних крапель.

Ультразвукова стерилізація

Проходження ультразвуку в рідкому середовищі супроводжується чергуються сжаттями, розрідження і великими змінними прискореннями. У рідині утворюються розриви, звані кавітаційними порожнинами. У момент стиснення ці порожнини закриваються.

Надмірний тиск, що створюється УЗ-хвилею, накладається на постійне гідростатичний і сумарно може становити в бульбашках кілька атмосфер. Як "зародків" кавітаційних порожнин можуть бути бульбашки газу, пара в рідині, тверді частинки і місця нерівностей твердої поверхні.

Великі імпульсні тиску кавітації призводять до руйнування цілісності клітинної мембрани мікроорганізмів, спорових утворень та інших частинок. Важливо встановити оптимальні параметри процесу стерилізації, так як високі імпульсні тиску можуть призводити до механічного руйнування ампул. Стерилізуюча частота звуку повинна бути в межах 18-22 кГц.

І, хоча метод дуже ефективний, він не знайшов широкого застосування через складність апаратного оснащення і можливих складних хімічних перетворень компонентів розчинів. Питання стабільності компонентів при УЗ-стерилізації мають багато спільного з аналогічними проблемами радіаційної стерилізації. Найчастіше метод можна застосовувати при виробництві емульсій і суспензій з метою кращого диспергування речовин в

них і одночасно отримання стерильних гетерогенних систем для парентерального застосування.

Стерилізація струмами високої частоти

Принцип дії методу полягає в активному впливі струму на орієнтацію молекул речовини. Відбувається поглинання частини енергії поля речовиною, молекули якого нагріваються, і відбувається загибель мікроорганізмів. Метод небажаний, так як може статися розгерметизація ампул (з - за що утворюється всередині ампули надлишкового тиску).

Стерилізація ІЧ та лазерним випромінюванням. Електронна стерилізація

Принцип методів аналогічний термічним методам (здійснюється нагрів), але більш безпечний для персоналу, зважаючи на відсутність контактування з гарячою парою під тиском. За допомогою ІЧ-енергії можливо стерилізувати в розфасованому вигляді готову продукцію: очні мазі, пасти в тубах, лікарські засоби в конвалютах, порошки, таблетки, пористі ліофілізовані маси, що не містять гідрофільні рідини.

Стерилізація ампульованих розчинів і рідких лікарських форм, закупорених герметично небажана, тому що в замкнутій ємності виникає надлишок тиску парів рідини яка у процесі випаровується, що підриває її. В результаті настає розгерметизація у вигляді розтріскування стінок ампул або зриву матеріалу для закупорки.

Метод також не знайшов широкого застосування через складність апаратурного оснащення і можливості несприятливого впливу швидкого короткочасного нагрівання ін'єкційного розчину.

Електронна стерилізація

Станція електронної стерилізації (дезінфекції) являє собою сучасний високотехнологічний комплекс, призначений для дезінфекції, дезінсекції та стерилізації медичної та іншої продукції (матеріалів).

На відміну від хімічної і високотемпературної стерилізації, електронна стерилізація має низку переваг: нетоксична, не дає небажаних побічних

ефектив і залишкової радіоактивності, що не витратна, забезпечує потоковий метод обробки.

Спосіб стерилізації із застосуванням електронного випромінювання, здійснюється шляхом інтенсивного нагріву внаслідок поглинання потужного випромінювання в воді, так і за рахунок селективного поглинання випромінювання макромолекулами мікроорганізмів в багатоквантових процесах, завдяки цьому досягається висока ефективність стерилізації.

Найбільш значущими застосуваннями електронних технологій є стерилізація виробів для медицини. За даними фірми Johnson & Johnson, в Північній Америці стерилізується електронною обробкою більше 50% продукції для медицини, але, на жаль, в Україні метод не знайшов застосування.

Тиндалізація

Тиндалізація- спосіб стерилізації, запропонований Дж. Тіндалем. Він полягає в дробовому нагріванні (3-5 разів) продуктів, обладнання, посудин, розчинів до 40-60 ° С з перервами на добу, протягом яких об'єкти термостатують при температурі 37 ± 1 ° С для проростання спорових форм в вегетативні. За цей час спори бактерій, що вижили при 100 ° С, проростають, і вийшовши з них вегетативні клітини бактерій, гинуть при подальшому нагріванні.

Метод широко використовується для термолабільних речовин і для розчинів в шприц - ампулах.

3.4.3. Дезінфекція

Метою дезінфекції є зменшення життєздатного забруднення в чистому приміщенні до певного рівня. У розділі 1 GMP дезінфекція визначається як «процес, за допомогою якого поверхневе біонавантаження знижується до безпечного рівня або усувається. Деякі дезінфікуючі засоби ефективні тільки проти вегетативних мікробів, в той час як інші мають додаткову здатність ефективно знищувати спори бактерій і грибків ».

Деззасіб для чистих приміщень повинен відповідати численним вимогам:

1. Широкий спектр дії, у тому числі по відношенню до стійких бактеріальних і грибкових спор;
2. Негорючість, що дозволяє використовувати його на великих площах без шкоди для здоров'я і з міркувань безпеки;
3. Швидке висихання з коротким часом контакту, щоб скоротити час, необхідний для біодезінфекції;
4. Низький вміст залишків або їх повна відсутність;
5. Використання деззасобів не повинно призводити до проблем із устаткуванням;
6. Простота і зручність використання оператором;
7. Легкість в утилізації;
8. Повинно бути зроблено відповідно до вимог GMP і мати дозвіл згідно Європейському регламенту по біоцидами (BPR);
9. Мати кілька варіантів упаковки різних обсягів (500 мл, 950 мл, 5 л) для зручності використання у всіх областях чистих приміщень;
10. Економічно обґрунтована вартість.

Режим прибирання та дезінфекції обирають згідно класу чистоти, специфікації обладнання, оскільки він залежить від багатьох факторів.

Протоколи і частота дезінфекції повинні бути результатом валідації та оцінки ризиків за допомогою екологічного моніторингу приміщення.

Однак в розділі 12/3 GMP виділені деякі моменти, яких необхідно дотримуватися:

1. Продукти, що використовуються в фармацевтичних зонах класу А і В, перед використанням повинні бути стерильними;
2. Чисті приміщення слід ретельно очищати і дезінфікувати відповідно до письмової програми (щоб дезінфекція була ефективною, очищення для видалення поверхневих забруднень повинна бути виконана в першу чергу);

3. Слід використовувати більш як один тип дезінфікуючого засобу (обов'язково повинно бути включено періодичне використання спороцидних агентів);
4. Дезінфектант повинен бути перевірений на ефективність впливу на протязі всього терміну придатності з урахуванням відповідного часу контакту при використанні на певних поверхнях певним методом;
5. Моніторинг повинен проводитися регулярно, щоб показати ефективність програми дезінфекції та для виявлення розвитку резистентних штамів, що утворюють спори;
6. Програми очищення повинні бути ефективні по відношенню до залишків дезінфікуючого засобу.

Інші загальні рекомендації:

Горизонтальні поверхні вимагають більш частого прибирання та дезінфекції, ніж вертикальні поверхні. Вищі класи приміщень і зони контакту з продуктом потребують більш частих прибирань і дезінфекції.

Для дезінфекції, в залежності від цілей, класу чистого приміщення, наявності бактерій, спор, дріжджів і т.д., вибирають необхідний дезінфектант або спирт.

3.5.Висновки до розділу 3

3.5.1. Очищення технологічного обладнання при виробництві лікарських засобів є найважливішою вимогою належної виробничої практики (GMP). На одному й тому ж технологічному обладнанні, як правило, випускається ряд різних лікарських засобів, що загрожує їх перехресній контамінації. Лікарські засоби можуть бути також забруднені миючими або дезінфікуючими засобами, мікроорганізмами та ін.

3.5.2. Для запобігання контамінації лікарських засобів необхідне проведення ефективної очистки обладнання з валідацією застосовуваних процедур для кожної одиниці обладнання. Централізована мийка, дезінфекція обладнання і трубопроводів - один з ключових елементів

забезпечення і підтримання належного санітарно-гігієнічного стану на сучасних виробництвах.

3.5.3. Процедура очищення складається із видалення механічних забруднень, вологого очищення і дезобробки стаціонарних частин обладнання, мийки і стерилізації з'ємних форматних частин, миття та дезобробка форматних частин, що не підлягають стерилізації та заміни форматних частин.

Очищення обладнання та зміну форматних частин слід проводити після кожного випуску партії лікарського препарату.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено аналіз літературних джерел, в результаті встановлено що циклодекстрини є потенційними носіями лікарських засобів. Циклодекстрини складаються з α -1,4-D-глюкопіранозних одиниць з внутрішніми гідрофобними порожнинами. Така структура дає можливість включати молекули ЛЗ в систему доставки без утворення ковалентних зв'язків.

Різні види циклодекстринових похідних, таких як гідрофільні, гідрофобні та іонні похідні, були розроблені з метою отримання нових фізико-хімічних властивостей та посилення потенціалу включення природних ЦД. Унікальна структура і фізико-хімічні властивості ЦД забезпечують їм ряд переваг в системах доставки ліків:

1. Молекули ЦД володіють потенційними реакційними властивостями для їх різноманітної хімічної модифікації;
2. ЦД з різними об'ємами порожнин здатні інкапсулювати гостьові молекули різних розмірів;
3. ЦД та їх похідні здатні багаторазово збільшувати розчинність важко розчинних в воді препаратів та підвищувати їх біодоступність;
4. Комплексоутворення з ЦД запобігає подразнюючій дії препаратів на слизову, знижує токсичність, маскує неприємний запах та смак, що важливо при розробці лікарських форм для дітей;
5. Варіація різних ЦД та їх модифікованих похідних, а також їх комбінування з іншими носіями в системах доставки ліків дозволяють регулювати швидкість та ступінь вивільнення препаратів;
7. Лікарські засоби, включені в комплекси з ЦД та їх похідними, стійкі до впливу деструктивних факторів (окислення, ферментативне розчеплення, надлишкової гігроскопічності твердих субстанцій, випаровування і т.д.), що багаторазово підвищує їх стабільність та збільшує гарантійні строки зберігання.

Завдячуючи своїм незвичайним властивостям, циклодекстрини широко

застосовують у фармацевтиці, косметології, у харчовій промисловості.

Циклодекстрин також добре себе показав у методах очищення стічних вод.

2. Розроблено систему доставки АФІ на основі циклодекстрину. Запропонований склад системи СТЗ з β -CD у якості офтальмологічного розчину. Досліджено її структуру та властивості. Встановлено, що данна система є нетоксичною та біодеградуючою. Було оцінено рН розчину, він склав 7,0.

Було оцінено вміст лікарської речовини за допомогою рідинної хроматографії, результат дослідження показав що вміст клотримазолу знаходиться в офіційних межах. Також проведено дослідження стабільності у термостаті протягом 3 місяців, було показано що під час зберігання очних крапель не відбулося значних змін рН ($7,0 \pm 0,1$) та осмолярності (562 ± 10 мосмоль/л). Оцінка ізотонічності розчину показала, що препарат не викликає зміни у еритроцитах, не встановлено зміну форми та розмірів, що доводить її ізотонічну природу.

Мікробіологічні властивості препарату перевіряли тестом на стерильність препарату шляхом інкубування розчину у культуральних середовищах та випробували і оцінювали ефективність вибраних протимікробних консервантів. Було показано що приготований розчин не має мікробіологічного забруднення. Також було проведено біологічну оцінку виготовленого препарату, для цього було використано тест на подразнення очей за методом Draize, на основі якого можна зробити висновок що виготовлений препарат не токсичний, та чудово проникає через усі оболонки ока, тому має змогу діяти в будь яких місцях ураження ока.

Показано переваги та потенціал у використанні в фармації. В основному потенціал циклодекстрину пов'язаний зі зміною біофармацевтичних і фізичних властивостей лікарських речовин. При комплексоутворенні відбулося підвищення розчинності у воді, збільшення біодоступності та фармакологічної активності виготовленого препарату, спостерігається відсутність небажаних побічних ефектів виготовленого

розчину. У комплексі включення з циклодекстрином підвищилась стійкість речовин до впливу факторів навколишнього середовища: температури, світла, окислювачів. Отже, виготовлений розчин CTZ- β -CD може бути запропонований як альтернативний, ефективний та безпечний препарат при лікуванні грибкового кератиту будь якої важкості.

3. Запропоновано процес очистки обладнання при виробництві офтальмологічних розчинів на підставі аналізу діючого виробництва.

Було запропоновано метод очищення обладнання, фільтрів, на підставі аналізу діючого виробництва, для того щоб запобігти контамінації лікарських засобів миючими чи дезинфікуючими засобами, речовинами, які залишилися після виробництва партії та мікроорганізмами. Централізована мийка, дезінфекція обладнання і трубопроводів являє собою ключовий елемент забезпечення і підтримання належного санітарно-гігієнічного стану на сучасних виробництвах. Тому було запропоновано кілька методів очищення обладнання, фільтрів, а також методи подальшої стерилізації та дезінфекції.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Хлусов І.А. Принципи створення і функціонування систем доставки лікарських засобів: навчальний посібник / І.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая. - Томськ: Видавництво Томського політехнічного університету, 2008. - 81 с.
2. Третьяков Ю.Д. Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества / Ю.Д. Третьяков, Е.А. Гудилин // Перспективные материалы. — 2008. — Спец. Вып. (6). ч. 1. — С. 1–5.
3. Крысанов Е.Ю. Наночастицы в живой природе, что нам об этом известно? / Е.Ю. Крысанов, Д.С. Павлов, Т.Б. Демидова, Ю.Ю. Дгебуадзе // Российские нанотехнологии. — 2009. — Т. 4, № 7–8. — С. 24–25.
4. Балабанов В.И. Нанотехнологии. Наука будущего / И.В. Балабанов // М.: Эксмо. — 2009. — 256 с.
5. Белоусов Ю.Б. Клінічна фармакокінетика. Практика дозування лікарських засобів / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич - М.: Літterra, 2005. - 288 с.
6. Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2012. Т. 1. № 9. С. 46–55.
7. Kayal S., Ramanujan R. V. Anti-cancer drug loaded iron — gold core — shell nanoparticles for magnetic drug targeting // J. Nanosci. Nanotechnol. 2010. V. 10. P. 5527–5539.
8. Majouga A., Sokolsky-Papkov M., Kuznetsov A. et al. Enzyme-functionalized gold-coated magnetite nanoparticles as novel hybrid nanomaterials: synthesis, purification and control of enzyme function by low-frequency magnetic field // Colloids Surf. Biointerfaces. 2015. V. 125. P. 104–109.
DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.11.012.
9. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system // Br. J. Pharmacol. 2009. V. 158. P. 638–651. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x.

10. Ventola C.L. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *P T*. 2017;42(12):742–55.
11. Havel H.A. Where are the nanodrugs? An industry perspective on development of drug products containing nanomaterials. *AAPS J*. 2016;18(6):1351-3. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9970-6>
12. Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. Навчальний посібник для студентів спеціальності «Фармація» / Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. – Х.: НФаУ, 2016. – 72 с.
13. Каплун А.П., Безруков Д.А., Швець В.І. Раціональний дизайн нано- та мікророзмерних лікарських форм біологічно активних субстанцій. *Біотехнологія*. 2010 року; 6: 9-10.
14. Гельперин С.Е., Швець В.І. Системи доставки лікарських речовин на основі полімерних наночастинок. *Біотехнологія*. 2009 року; 3: 8-23.
15. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53 (2): 283—18.
16. Санжаков М.А., Прозоровський В.Н., Іпатова О.М., Тихонова Є.Г., Медведєва Н.В., Торховская Т.І. Система транспорту на основі фосфоліпідних наночастинок для рифампіцину. *Біомедична хімія*. 2013; 59 (3): 585-90.
17. Наноматеріали: Стан сучасних досліджень та використання в біології, медицині та ветеринарії. Огляд літератури / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, В.В. Крутенко [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2012. — Вип.3. — Том. 2. — С. 29–32.
18. Швець В.І., Каплун А.П., Краснопільський Ю.М., Чехонин В.П. Від ліпосом сімдесятих до нанобіотехнології XXI століття. *Російські нанотехнології*. 2008; 3 (1): 52-67.
19. Jain K.K. *Drug delivery systems* / K.K. Jain. – Humana Press, 2008. – 255 p.
20. Колесник А.І. Розробка та експериментальне обґрунтування використання інтравітреального імплантату для доставки лікарських речовин до

- структур заднього сегмента ока: дис. канд. мед. наук / О.І. Колесник. - Москва, 2016. -240 с.
21. De Duve C. Lysosomotropic agents / C. De Duve, T. De Barys, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, F. van Hoof // *Biochem. Pharmacol.* – 1974. – V. 23. – P. 2495–2531.
 22. Кедик С.А. Полімери для систем доставки лікарських речовин пролонгованої дії (огляд). Полімери й сополімери молочної та гліколевої кислот / С.А. Кедик, Е.С. Жайворонок, І.П. Седіші, А.В. Панов, В.В. Суслов, Е.А. Петрова, М.Д. Сапельников, Д.О. Шаталов, Д.В. Єр'омін // *Розробка і реєстрація лікарських засобів.* - 2013. - № 2 (3). - С. 18-35.
 23. Li J. Injectable drug delivery systems based on supramolecular hydrogels formed by poly(ethylene oxide) and α cyclodextrin / J. Li, X. Ni, K.W. Leong // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2003. – V. 65A. – P. 196–202.
 24. Quaglia F. Modulation of drug release from hydrogels by using cyclodextrins: the case of nicardipine/ β -cyclodextrin systems in crosslinked polyethyleneglycol / F. Quaglia, G. Varricchio, A. Miro et al. // *J. Control. Release.* – 2001. – V. 71. – P. 329–337.
 25. Liu Y.Y. Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogels networks using cyclodextrin as pendant groups / Y.Y. Liu, X.D. Fan // *Biomaterials.* – 2005. – V. 26. – P. 6367–6374.
 26. Bodor N., Buchwald P. Theoretical ideas about the formation, structure and energy of some cyclodextrin complexes / Bodor N., Buchwald P. // *J. of Incl. Hair dryer and macrocyclic chem.* -2002. -V. 44 (1-4). -P. 9-14.
 27. Brewster M.E. The use of chemically modified cyclodextrins in the development of formulations for chemical delivery systems / Brewster ME, Loftsson T. // *Pharmazie* -2002.-V. 57.-S. 94-101.
 28. Laza-Norr L. Cyclodextrins for drug delivery / Laza-Norr L., Gref R., Kuvrer P. // *J. Target drugs.* 2010-V. 18 (9). - P. 645-656.
 29. Arun Rashid. Cyclodextrins as a drug molecule: a review / Arun Rashid, Ashok Kumar Ch.K., Sravan VV // *Sci Pharm.* -2008. -IN. 76. -C. 567-598.

30. Allan, I.J. Cyclodextrin enhances the biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons and phenols in contaminated suspensions / Jan J. Allan, Kirk T. Sample, Rina Hare and Brian J. Reed // *Environment. Science. Technology.* - 2007. -IN. 41 (15). - P. 5498-5504.
31. Zimmer S., Grebe A., Bakke S.S. et al. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming // *Science Translational Medicine.* – 2016. – Vol. 8, Issue 333. – P. 333-350.
32. Szejtli J. Past, present, and future of cyclodextrin research // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – V. 76. – P.1825-1845.
33. Kaneto Uekama. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 52. – P. 900-915.
34. Morrison P.W.J., Connon C.J., Khutoryanskiy V.V. Cyclodextrin-Mediated Enhancement of Riboflavin Solubility and Corneal Permeability // *Molecular Pharmaceutics.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 756-762.
35. L.A. Orel, S.V. Ryabov, L.V. Kobrina, L.A. Goncharenko // " Polymer hydrogels based on cyclodextrins as carriers drugs: synthesis and physicochemical properties"// *Polymer magazine.* - 2015. - 37, № 4. - P. 330-340.
36. Functional food product development [Tekst]. Edited by J Smith, E. Charter. – 2010. Wiley-Blackwell: Singapoure. – 528 p.
37. Wagner, C.W. Reduction of grape fruit bitter components by cyclodextrin polymers [Tekst] / C.W. Wagner, C.W. Wilson, P.E. Shaw // *J. Food Sci.* 1988. v. 53, 516-518.
38. Astray, G. A. Review on the use of cyclodextrins in foods [Tekst] / G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J.C. Mejuto et. al. // *Food Hydrocol.* 2009. v. 23,p. 1631-1640.
39. Szentle, L. Cyclodextrins as food ingredients [Tekst] / L. Szentle, J. Szejtli // *Trends Food Sci. Nutr.* 2004. v. 15, p. 137-142.
40. Cabral-Marquez, H. A.Review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles [Tekst] / H. Cabral-Marquez // *Flavour Frag. J.* 2010. v.

41. Alsbaiee A., Smith B. J., Xiao L., Ling Y., Helbling D. E., Dichtel W. R. Rapid removal of organic micropollutants from water by a porous β -cyclodextrinpolymer // *Nature*. – 2016. – 529. – P. 190–194.
<https://doi.org/10.1038/nature16185>
42. Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. Навчальний посібник для студентів спеціальності «Фармація» / Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. – Х.: НФаУ, 2016. – 72 с.
43. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/>
44. https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0_2020.pdf
45. Draize J., Woodward G., Calvery O. Methods of investigation of irritation and toxicity of a substance applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 82: 377–390.
46. Lek A.K., Thomas P.A., Hagan M., Kaliamurti J., Aquacu E., John M., and others. Etiology of purulent corneal ulcers in Ghana and South India and the epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 1211–1215.
47. Gopinatan B., Garg P., Fernandez M., Sharma C., Atmanatan C., Rao G.N. Epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year examination at an eye care center in South India. *Cornea*. 2002; 21: 555–559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131029/>
48. Leck A., Matheson M., Tuft S., Waheed K., Lagonowski H. *Scedosporium apiospermum* keratomycosis with secondary endophthalmitis. *Eye*. 2003; 17: 841–843.
49. Ahmed I., Gokhale R.D., Shah M., Patton T.F. Physico-chemical determinants of drug diffusion through the conjunctiva, sclera and cornea. *J Pharm Sci*. 1987; 76: 583–586.
50. Loftsson T., Masson M. Cyclodextrins in the recipes of local medicines: theory and practice. *Int J Pharm*. 2001; 212: 29–40.

51. Lang J.C., Stiemke M.M. Biological barriers for eye deliveries. Reddy IV, editor. Ophthalmic therapy and drug delivery, multidisciplinary approach. Lancaster: Technology Publications; 1996. S. 51–132.
52. Ахмед М.О., Ель-Гібалі І, Ахмед С.М. Вплив циклодекстринів на фізико - хімічні властивості та антимікотичну активність клотримазолу. *Int J Pharm.* 1998 рік; 171 (1): 111–121.
53. Abdul Rasul B.K., Salmo H.M., Al-Akaileh F.T. Physico-chemical characteristics of the complex of inclusion of clotrimazole- β -cyclodextrin. *Al-Mustansiriyah J Sci.* 2006 рік; 17 : 28–41.
54. Loftsson T, Stefánsson E. Cyclodextrins in eye drops: enhanced local delivery of corticosteroids to the eye. *Acta Ophthalmol.* 2002; 80 : 144–150.
55. Mselle J. The use of topical clotrimazole in human keratomycoses. *Ophthalmologica.* 2001;215(5):357–360.
56. Аль-Шакарчі Ф, Амін М, Хассен Ф, Аль-Бакрі Ф. Грибковий кератит в Іраку. Дослідження, представлені на третьому міжнародному конгресі Арабо-офтальмологічної асоціації в Аммані, Йорданія, з 31 жовтня 2002 року по 2 листопада 2002 року.
57. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15 : 321–327.
58. ДФУ. — 1-ше вид. — Х., 2001; Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк та ін.; за ред. І.М. Перцева. — Вінниця, 2007.
59. Настанова "Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020", розд. ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ, п.1 16.02.2009 № 95.
60. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1661/validaciya>
61. https://ztl.nuph.edu.ua/medication/chapter19_10.html
62. industrial.com.ua/ru/catalog/9129e2dd1b7109553a4441482710ad8e/573?p=36
63. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

64. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10).
65. Дослідження методу очищення технологічного обладнання фармацевтичних та хімічних виробництв з використанням міцелярної системи дезактивації / В. І. Бессарабов, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, В. Ю. Василенко // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія Технічні науки. - 2018. - № 6 (128). - С. 78-85.
66. <https://gmpua.com/Equipment/Sterile/Air%20Sterilization/AirSterilization.htm>
67. Державна фармакопея України, перше видання – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2001, 531 с.
68. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 1. – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2004, 492 с.
69. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 2. – під. ред. Гризодуба О.І. Харків: «РІРЕГ» – 2008, 617 с.
70. Тихонов А.І. Біофармація. Харків: «НФАУ» - 2003, 238 с.
71. Чуєшов В.І. Промислова технологія ліків, т. 1,2. Харків: «НФАУ» - 2002 1272 с.
72. Чуєшов В.І. Технологія ліків. Харків: «Золоті Сторінки» - 2003 719 с.
73. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова 42-01:2001 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К.:Моріон, 2001. – 36 с.
74. Лікарські засоби. Технологічний процес: настанова 42-01:2003 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К.: Моріон, 2003. – 32 с.
75. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб.; за редакцією. проф. Д. І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008.–277 –280с.
76. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

77. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науковоекспертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х. : РІРЕГ, 2007. – 520 с.
78. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науковоекспертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
79. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науковоекспертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 3. – Х. : РІРЕГ, 2009. – 280 с.
80. Коротинюк, Р. С. До питання виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування / І. С. Коротинюк, В. В. Руденко, І. Г. Власенко // Фармац. журн. – № 1. – 2006. – С. 42–47.
81. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.
82. Lewinski N. Cytotoxicity of Nanoparticles / N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek // *Smail-journal*. — 2008, — №1. — P. 26–49.
83. Kaneto Uekama. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 52. – P. 900-915.
84. Технический отчет ISO/TR 11360:2010 “Nanotechnologies — Methodology for classification and categorization of nanomaterials”. — 25 с.
85. Нанотехнологии и здоровье населения: научные данные и управление рисками. Отчет о совещании экспертов ВОЗ 10–11 декабря 2012 г., Бонн, Германия.
86. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к опеке рисков и токсичности наноматериалов / Н.Н. Каркищенко // *Биомедицина*. — 2009. — №1. — С. 5–27.
87. Shaw, P.E. Improved flavor of navel orange and grapefruit juices by removal of bitter components with α -cyclodextrin polymer / P.E. Shaw, J.H. Tatum, C.W. Wilson // *J. Agric. Food Chem.* 1984. v. 32, p. 832-836.
88. Reineccius, T.A. Potential for β -cyclodextrin as partial fat replacer in low-fat foods / T.A. Reineccius, G.A. Reineccius, T.L. Pepperd // *J. Food Sci.* 2004. v. 69, p. 335-341.

89. Biwer, A. Enzymatic production of cyclodextrins / A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. v. 59, p. 609-617.
90. Cravotto, G. Cyclodextrins as food additives and in food processing / G. Cravotto, A. Binello, E. Baranelli et. al. // *Cur. Nutr. Food Sci.* 2006.v. 2, p. 343-350.
91. Szentle, L. Cyclodextrins as food ingredients / L. Szentle, J. Szejtli // *Trends Food Sci. Nutr.* 2004. v. 15, p. 137-142.
92. Astray, G. A review on the use of cyclodextrins in foods / G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J.C. Mejuto et. al. // *Food Hydrocol.* 2009. v. 23, p. 1631-1640.
93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429669/>
94. Мала Н.В. Використання β -циклодекстрину в системах доставки ліків на основі очних крапель з клотримазолом / Мала Н.В. Галстян А.Г. // V Міжнародна науково-практична конференція «KyivPharma-2021. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття» // Збірник наукових праць. Випуск 4. Київ. – 2021.
95. Мала Н.В. Циклодекстрини в системах доставки ліків / Мала Н.В., Бричка С. Я. // Матеріали науково-практичної конференції «Перспективні шляхи розвитку гуманітарних та природничих наук» (24-25 вересня 2021 р.). Ужгород. - 2021 – С. 131-135.
96. Мала Н.В. Розробка очних крапель на основі клотримазолу з β -циклодекстрином / Мала Н.В. Галстян А.Г. // Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» // Збірник наукових праць. Харків – 2021- С. 20-21.