

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ  
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ З ЕЛЕМЕНТАМИ БІОФАРМАЦІЇ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять та самостійної роботи  
для слухачів вторинної спеціалізації «Клінічна фармація»

Запоріжжя  
2024

УДК 615.014(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ*

*та рекомендовано для використання в освітньому процесі*

*(протокол № 4 від «25» квітня 2024 р.)*

**Автори:**

**Смойловська Галина Павлівна** – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Малюгіна Олена Олександрівна** – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Рецензенти:**

**Бурлака Богдан Сергійович** – доктор фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Ткаченко Наталя Олександрівна** – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Смойловська Г. П.**

C 51      **Фармацевтична технологія з елементами біофармації: навчальний посібник до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної спеціалізації «Клінічна фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 127 с.**

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія з елементами біофармації» до семінарських занять та самостійної роботи** для слухачів вторинної спеціалізації «Клінічна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія з елементами біофармації». Посібник містить інформацію з питань біофармацевтичних та фармакокінетичних аспектів створення ліків з тверди, м'яким дисперсним середовищем, інгаляційних засобів, а також методи фармако-технологічних досліджень при створенні лікарських форм.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2024.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2024.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	4
Перелік скорочень .....	7
Тема 1. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти ліків із твердим дисперсним середовищем .....	8
Тема 2. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти м'яких лікарських засобів .....	8
Тема 3. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти інгаляційних препаратів .....	44
Тема самостійної роботи. Методи фармако-технологічних досліджень .....	71

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Клінічна фармація» розроблено згідно з робочим навчальним планом підготовки клінічних фармацевтів при проходженні вторинної спеціалізації галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія з елементами біофармації».

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія з елементами біофармації» є систематизація та вдосконалення професійних знань, вмінь та навичок, необхідних для успішного та кваліфікованого провадження фармацевтичної діяльності у сучасних умовах та пошуку науково та технологічно обґрунтованих, досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану, надання фармацевтичної допомоги.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія з елементами біофармації» є вдосконалення комплексу вмінь і знань, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Згідно з вимогами програми, клінічні фармацевти повинні вміти розв'язувати типові та складні спеціалізовані задачі та критично осмислювати й вирішувати практичні проблеми у професійній фармацевтичній діяльності, інтегрувати знання, формулювати судження за недостатньої або обмеженої інформації; зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та їх обґрунтованість до фахової та нефахової аудиторії.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 12 годин, з них аудиторних – 10 год., самостійна робота – 2 год.

## Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
		л	п	сем.	інд.	СР
<b>Розділ 1</b>						
<b>Змістовий розділ 1. Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів.</b>						
Біофармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення лікарських засобів	10	4	6			
Методи фармако-технологічних досліджень	2					2
<b>Разом за змістовним розділом 1</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<i><b>Усього за дисципліну:</b></i>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

### Тематичний план занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти ліків із твердим дисперсним середовищем.
2. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти м'яких лікарських засобів.
3. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти інгаляційних препаратів.
4. Методи фармако-технологічних досліджень.

Навчальний посібник містить три теми семінарських занять та одну тему самостійної роботи. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія з елементами біофармації» здійснюється на кожному занятті. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо слухач набирає або перевищує затверджений відсоток правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

## Перелік скорочень

CQA	– критичний показник якості;
DPI (ДПІ)	– інгалятор сухого порошку;
EDTA	– етилендіамінтетраоцтова кислота;
FDP	– доза дрібнодисперсних частинок;
FTU	– finger-tip unit;
pMDI (MDI, ДАІ)	– дозований інгалятор під тиском;
Na-КМЦ	– натрій-карбоксиметилцелюлоза;
АФІ (API)	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
ВМС	– високомолекулярні сполуки;
ГПМК (ГПМЦ)	– гідроксипропілметилцелюлоза;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛФ	– лікарська форма;
МЛЗ	– м'який лікарський засіб;
МКЦ	– мікрокристалічна целюлоза;
МФЦ	– метилфталатцелюлоза;
ОПМЦ	– оксипропілметилцелюлоза;
ПАР	– поверхнево активні речовини;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ПВП	– полівінілпіролідон;
ПЕО	– поліетиленоксид;
ТЛФ	– тверда лікарська форма;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ЦНС	– центральна нервова система;
ШВЛ	– штучна вентиляція легенів;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1: Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти ліків із твердим дисперсним середовищем.**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** узагальнити та систематизувати знання фахівців про лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем, вплив допоміжних речовин, технології виготовлення на вивільнення АФІ з лікарської форми, абсорбцію та загальну терапевтичну дію препарату.

### **Питання для контролю знань**

1. Ліки з твердим дисперсійним середовищем. Загальні фармакокінетичні аспекти створення
2. Біофармацевтичні аспекти таблеток
3. Біофармацевтичні аспекти капсульованих препаратів
4. Фармакокінетичні та біофармацевтичні особливості оромукозних твердих лікарських засобів

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### ***Ліки з твердим дисперсійним середовищем. Загальні фармакокінетичні аспекти створення***

Лікарські форми повинні забезпечувати платформу для повторюваного точного дозування, якості, ефективності, безпеки, стабільності, а також прийнятності пацієнтам. Для створення ідеальної лікарської форми, яку можна доставити до місця дії з мінімальними протипоказаннями та побічною дією, необхідно ретельно вивчити її дизайн, досконало розуміти особливості її виробництва.

Сьогодні лікарські речовини часто вводять ентерально у вигляді твердих лікарських форм: вільнодисперсних (порошки), частково зв'язаних (гранули, т.з. кондитерські ЛФ) та повністю зв'язаних систем (таблетки, драже). Також до твердих лікарських форм відносять капсульовані препарати з різними типами



наповнення. Тип дисперсної системи має велике значення з огляду на вплив протікання процесів розпаду та адсорбції лікарської форми у ШКТ.

Системна абсорбція діючої речовини з лікарської форми складається з послідовних швидкісних процесів. Для більшості твердих пероральних лікарських засобів негайного вивільнення, за винятком порошків, ці процеси включають стадії, відображені на рис. 1.1.

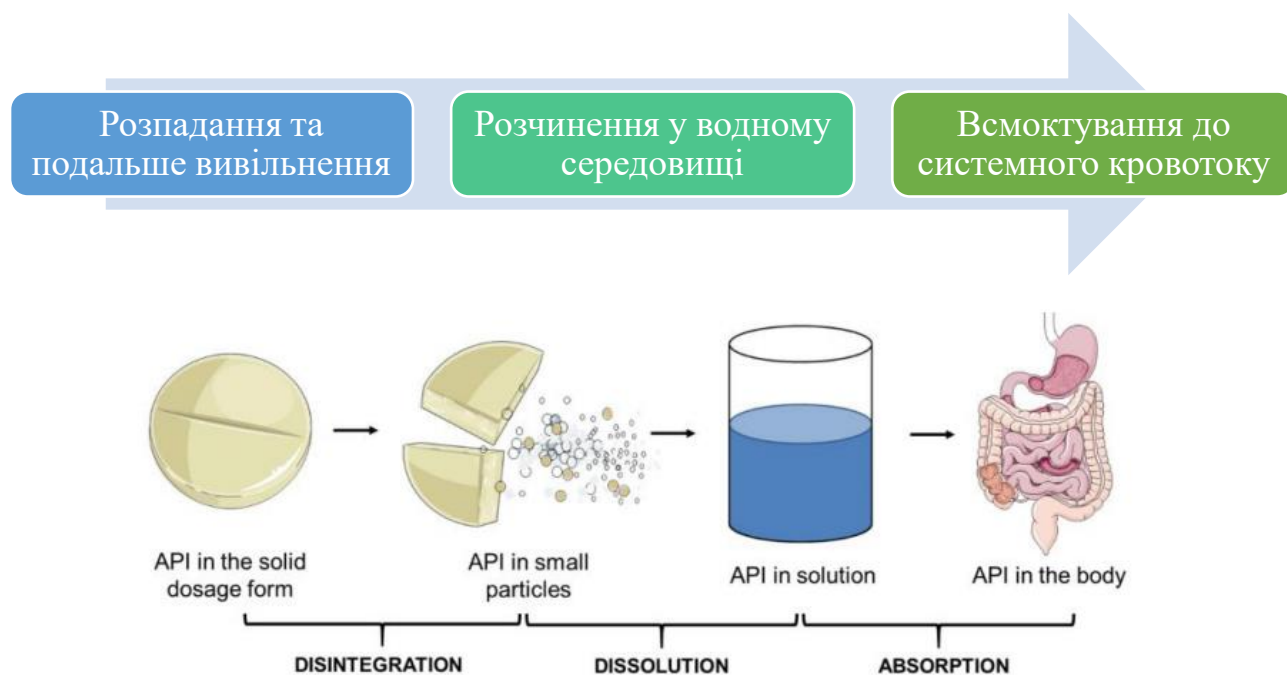


Рис. 1.1. Схематичне зображення процесу вивільнення ЛР з твердої лікарської форми [власна розробка з використанням зображення з 11]

**Розпадання (дезінтеграція)** – це набуття лікарською формою дрібнодисперсного стану при зіткненні з рідиною.

Покращення процесу дезінтеграції є невід’ємним кроком у забезпеченні підвищення біодоступності АФІ з більшості твердих лікарських форм. За винятком систем з контрольованою дифузією, у таблетках, драже змочування та подальший розпад пресованої порошкової маси є першим кроком до вивільнення АФІ з лікарської форми. Без дезінтеграції розчиняється лише субстанція поблизу

поверхні, отже, повна дезінтеграція є надзвичайно важливою для досягнення надійної клінічної ефективності лікарської форми.

На даний момент встановлено, що основними факторами, які впливають на розчинність твердої ЛФ у ШКТ є ефективна площа поверхні ліків, розчинність у дифузійному шарі, концентрація препарату в розчині, здатність до дифузії, товщина шару на границі (табл.1.1):

Таблиця 1.1

**Фізико-хімічні та фізіологічні фактори, що впливають на розчинення лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті**

<b>Фактор</b>	<b>Фізико-хімічні параметри</b>	<b>Фізіологічні параметри</b>
Ефективна площа поверхні ліків	Розмір частинок, змочуваність	Поверхнево-активні речовини в шлунковому соку і жовчі, рН, буферна ємність, жовч, харчові компоненти
Розчинність у дифузійному шарі	Гідрофільність, кристалічна структура, точка плавлення, рКа, проста хімічна модифікація, поліморфність	рН, рухливість
Концентрація препарату в розчині	Розчинність	Проникність, транзит, склад та об'єм шлунково-кишкової рідини, одночасно введені рідини, шлунково-кишкова секреція
Здатність до дифузії	Розмір молекули	В'язкість вмісту просвіту
Товщина граничного шару		Патерни рухливості та швидкість потоку

Усі пероральні лікарські засоби повинні розчинятися у водному середовищі шлунково-кишкового тракту, перш ніж вони зможуть

всмоктуватися. Цей, здавалося б, простий процес насправді є серйозною проблемою для розробки нових пероральних препаратів, особливо з ліпофільними сполуками, які погано розчиняються у водних розчинах. Розчинність лікарського засобу найбільш суттєво впливає на отримання необхідної концентрації лікарського засобу в системному кровообігу, а отже, на можливість, час та силу настання фармакологічного ефекту.

Для лікарських засобів, які погано розчиняються у воді, саме розчинення є найповільнішим кроком і має обмежувальний вплив на біодоступність лікарського засобу. Навпаки, для лікарського засобу, який має високу розчинність у воді, швидкість розчинення є високою. У той же час ліки з високою розчинністю часто мають погану здатність проникати через мембрани клітин і є обмежувальним фактором. Іншими потенційно обмежувальними факторами є швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми, моторика різних відділів ШКТ (швидкість, з якої ліки переходять зі шлунку до кишківника), швидкість метаболізму ліків ферментами стінки кишківника, швидкість метаболізму препарату під час його початкового проходження через печінку (ефект першого проходження, пресистемний метаболізм).

У порошоків як вільнодисперсної системи відсутні стадія розпадання лікарської форми, що позитивно впливає на швидкість проходження процесів у ШКТ. У той же час, абсорбція АФІ з порошоків сильно залежить від розміру частинок, поліморфізму, змочуваності тощо. Сьогодні асортимент порошоків незначний, незважаючи на простоту їх виготовлення та кращі біофармацевтичні показники, що пов'язано із смаковими властивостями більшості субстанцій.

Після розчинення в шлунковій рідині, молекули ліків повинні залишатися у розчиненому стані протягом деякого періоду. Розчинені ліки всмоктуються через трансцелюлярні та парацелюлярні шляхи у кишківнику. Парацелюлярний шлях визначається як транспорт ліків між клітинами за рахунок пасивної дифузії, тоді як трансцелюлярний шлях визначається як транспорт ліків через клітини та

включає як пасивну дифузію, так і опосередкований переносником транспорт (рис. 1.2 А, Б).

Після потрапляння до ШКТ лікарський засіб може стикнутися з певними перешкодами для всмоктування (бар'єрами абсорбції) (рис. 1.2 Б). Лікарський засіб не повинний у ШКТ зв'язуватися з їжею або іншими продуктами або утворювати нерозчинні сполуки. Він повинний бути стійким до впливу рН, ферментів ШКТ та печінки. Після розпадання та розчинення АФІ повинне дифундувати через слизовий шар, не зв'язуючись з ним, а також через шлунково-кишкову мембрану. Будь-який з цих бар'єрів може завадити потраплянню препарату до системного кровотоку і, відповідно, знизити його ефект.

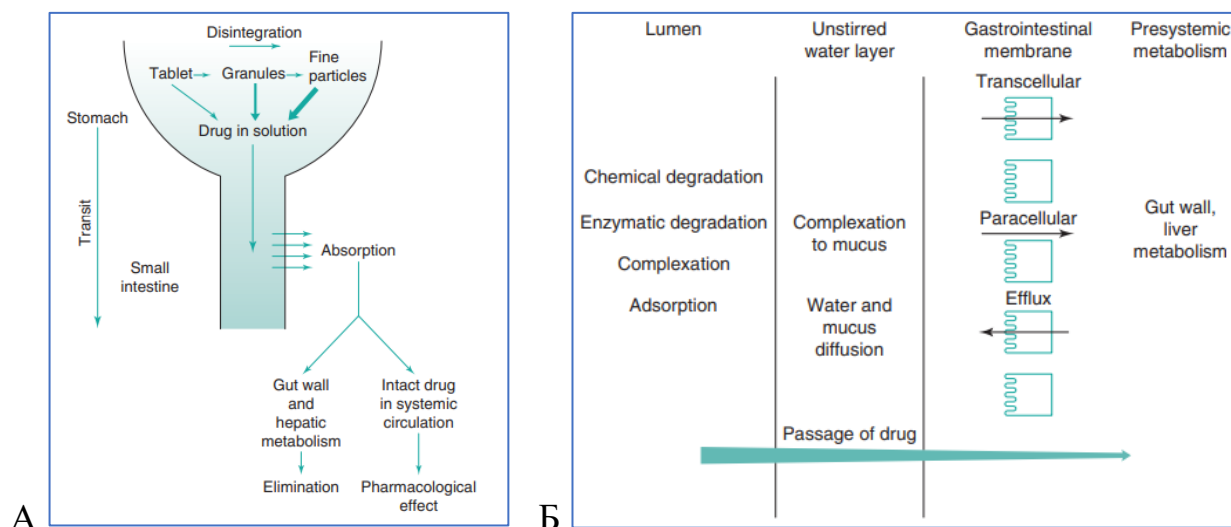


Рис. 1.2. Схематичне зображення шляху ТЛФ від приймання до настання фармакологічного ефекту (А) та бар'єри для всмоктування ліків (Б) [джерело: 7]

При призначенні лікарських засобів також необхідно враховувати вікові зміни, які відбуваються у шлунково-кишковому тракті протягом життя. Вікові зміни можуть перешкоджати всмоктуванню через зниження кровотоку до тканин і шлунково-кишкового тракту та зміни рН шлунку.

Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування» пропонує матрицю яка відображає загальні

питання прийнятності деяких лікарських форм, у тому числі пероральних (табл. 1.2). Звісно, лікарські форми, прийнятні для підлітків, прийнятні і для дорослих, що не мають проблем з ковтанням.

Таблица 1.2

Прийнятність пероральних твердих лікарських форм у залежності від віку

Лікарська форма	Недоношені новонароджені	Доношені новонароджені	Малюки і діти, що починають ходити	Діти дошкільного віку	Діти шкільного віку	Підлітки
Шипучі ЛФ	2	4	5	5	4	4
Порошки/гранули	1	2	2	4	4	5
Таблетки	1	1	1	3	4	5
Капсули	1	1	1	2	4	5
Сублінгвальні таблетки	1	2	3	4	5	5
Жувальні таблетки	1	1	1	3	5	5

Цифрами у таблиці позначено: 1 – не застосовується; 2 – застосовується, але є певні складності; 3 – можливе застосування; 4 – належна прийнятність; 5 – найкраще застосування, якому слід надати перевагу.

### *Біофармацевтичні аспекти таблеток*

Основною твердою пероральною лікарською формою на фармацевтичному ринку є таблетки. Перевагою лікарської форми є добра фізична і хімічна стабільність, точне дозування тощо. Таблетки представлені як відносно простими однодозовими ЛФ негайного вивільнення, так і широким спектром засобів з модифікованим вивільненням. Сьогодні Державний реєстр лікарських засобів містить більш ніж 5000 таблетованих лікарських форм,

більшість з яких призначені для ковтання цілими з подальшим швидким розпадом та вивільненням АФІ у шлунково-кишковому тракті.

Таблетки відрізняються різноманіттям функцій, форм та процесів виробництва. За способом отримання розрізняють два класи таблеток: пресовані, які одержують шляхом пресування лікарських порошків на таблеткових машинах з різною продуктивністю, та формовані (тритураційні таблетки), які одержують формуванням таблетованої маси. Процеси виробництва відіграють вирішальну роль у подальшому вивільненні АФІ з таблетованого матеріалу, тому що біологічна доступність таблеток забезпечується їх здатністю розпадатися при зіткненні з травними соками.

Дезінтеграція таблеток є важливим процесом, який у багатьох випадках контролює продуктивність препаратів із негайним вивільненням. Розпадання зазвичай складається з кількох взаємопов'язаних механізмів: поглинання рідини, набухання, розчинення частинок допоміжної речовини та розрив міжчастинкових зв'язків. На першому етапі здійснюється вплив на зерна грануляту і потім на первинні частинки лікарських та допоміжних речовин, які розчиняються у травних соках та абсорбуються у шлунку або тонкому кишківнику.

При розробці рецептури таблетованих препаратів проводиться визначення взаємозв'язку між факторами, що впливають на процес, і якістю готової продукції. Процес добору оптимального складу та технології таблеток є багатостадійним. Складність рецептури та виготовлення таблеток залежить від біофармацевтичних властивостей лікарської речовини, що корелює з її концентрацією у часі в результаті поглинання, розподілу та елімінації. Профіль вивільнення препарату залежить від багатьох параметрів (دوزи препарату, ступеня поглинання, інші). На кожний із механізмів розпаду таблеток впливають властивості сировини (розмір частинок, здатність до набухання), рецептура (концентрація розпушувача, вибір наповнювача, зв'язувальної речовини, інші),

метод виробництва (стиснення, гранулювання) і умови процесу (тиск стиснення, співвідношення рідина/зв'язувальна речовина, час виробництва).

У таблетках активні речовини гармонічно поєднані з іншими компонентами. Допоміжні речовини впливають на технологічність, стабільність, рівномірність дозування, ефективність доставлення АФІ у системний кровоток після введення. Вони застосовують для забезпечення точності дозування, механічної міцності, здатності розпадатися і стабільності таблеток у процесі зберігання.

Важливим аспектом є стабільність АФІ у процесі виготовлення препарату, можливість формування зв'язків між лікарською та допоміжною речовиною з утворенням комплексів різного ступеня стабільності. Якщо зв'язок нестійкий (за рахунок сил Ван-дер-Ваальса або водневий), то процес може протікати у зворотному напрямку. Якщо утворився міцний зв'язок (ковалентний), процес може стати незворотним, тому що в організмі немає умов для руйнування цього зв'язку. Такі взаємодії допоміжних речовин та АФІ можуть звести до мінімуму терапевтичну дію лікарської речовини, посилити її до токсичності або навіть змінити дію препарату. Наприклад, не можна застосовувати при розробці таблеток антибіотиків, алкалоїдів у якості допоміжних речовин бентоніти, що володіють адсорбційними властивостями. Введення у рецептуру магнію оксиду може спровокувати деструкцію стероїдних гормонів. Тому, основним завданням процесу таблетування стає досягнення компактності та механічної міцності готової таблетки при необхідному профілі вивільнення АФІ.

Наповнювачі, що формують таблетки, використовують з метою регулювання різних технологічних показників. Кожний з використовуваних в фармацевтичному виробництві наповнювачів має сукупність специфічних технологічних і біофармацевтичних характеристик, що надають у кінцевому підсумку значний вплив на параметри готової лікарської форми та вивільнення діючої речовини. Одним з найбільш поширених наповнювачів є лактоза. Вона відповідає більшості вимог до наповнювачів: є хімічно і біологічно інертною,

стабільною, має приємний смак та потрібні біофармацевтичні та механічні властивості, дешева, характеризується значно кращою дезінтеграцією і розчинністю у порівнянні з мікрокристалічною целюлозою. З іншого боку, той же самий з хімічної точки зору наповнювач може проявляти різні технологічні властивості. Для лактози характерні істотні відмінності між її різними марками. Крім розбіжностей розміру і форми частинок між звичайною лактозою та лактозою, отриманою методом розпилювальної сушки, вони значно відрізняються за своїми кристалографічними параметрами, що впливає на плинність таблетованої маси. У ряді випадків наповнювачі можуть несприятливо впливати на профіль вивільнення діючої речовини. Даний вплив може бути на рівні формування важкорозчинних комплексів, вступу в реакцію хімічної взаємодії, зменшення стабільності, формування готової форми з неналежними властивостями (уповільнення руйнування або вивільнення діючої речовини).

Похідні целюлози (гідроксипропілметилцелюлоза) можуть виступати як наповнювач (розріджувач), зв'язувач, розпушувач, антиадгезив. Вони більш гігроскопічні, тому їх не варто застосовувати у препаратах з хімічно нестабільними АФІ. Також як наповнювач можуть виступати неорганічні речовини, такі як фосфат та карбонат кальцію і деякі інші.

При розробці рецептури необхідно обов'язково враховувати роль змащувальних речовин, які завдяки прояву власної гідрофільності можуть уповільнюють розпадання і розчинність таблеток. Фізико-хімічні параметри та кількість змащувальних речовин безпосередньо впливають на розмір гранул і параметри готової лікарської форми, що змінюють вивільнення АФІ і його біодоступність. Змащувальні речовини здатні покращувати властивості пластичної деформації гранул. Наприклад, гідроксиметилпропілцелюлоза впливає на здатність пластичної деформації гранул та сприяє суттєвому зниженню ефекту руйнування у таблетованій формі у порівнянні з МКЦ, ПВП і крохмалем. Додавання натрію лаурилсульфату до ПВП сприяє поліпшенню



пластичності гранул. Змащувальні речовини також можуть захистити від окислення, проявляючи себе як антиоксиданти.

Вплив антифрикційних речовин (з гідрофобними властивостями) на вивільнення і всмоктування діючих речовин може бути пов'язаний з уповільненням проникнення рідкого середовища шлунку в таблетку, що знижує швидкість розчинення. Цю проблему можна вирішити додаванням більш гідрофільних сурфактантів або інших гідрофільних допоміжних речовин. Деякі з антифрикційних речовин (стеарати магнію і кальцію) можуть бути неіндиферентними з хімічної точки зору і виступати каталізаторами процесів гідролізу і окислення діючих речовин, що призводить до фізико-хімічної нестабільності засобу.

Функція дезінтегрантів (розпушувачів) полягає в руйнуванні таблетки до рівня первинних частинок порошку для максимального збільшення активної площі поверхні (рис. 1.3). При їх доборі необхідно враховувати такі фактори як кількість дезінтегрантів, присутніх у складі препарату; міцність таблетки; розчинність і здатність до гелеутворення; природу АФІ; сипкість і здатність до пресування; наявність поверхнево-активних речовин тощо.

Розпушувачі розділяють на три основні класи:

- *набухаючі* (крохмаль, пектин, желатин, агар-агар, метилцелюлоза, На-КМЦ тощо) – абсорбують воду та «розривають» таблетку за рахунок набрякання;

- *газоутворюючі* – руйнують таблетку за рахунок газоутворення при взаємодії зі шлунковим соком або водою (суміш натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотою та подібні); використовуються при одержанні «шипучих» таблеток;

- *речовини, що поліпшують змочуваність і водонепроникність* (спени, натрію лаурилсульфат, твін-80).

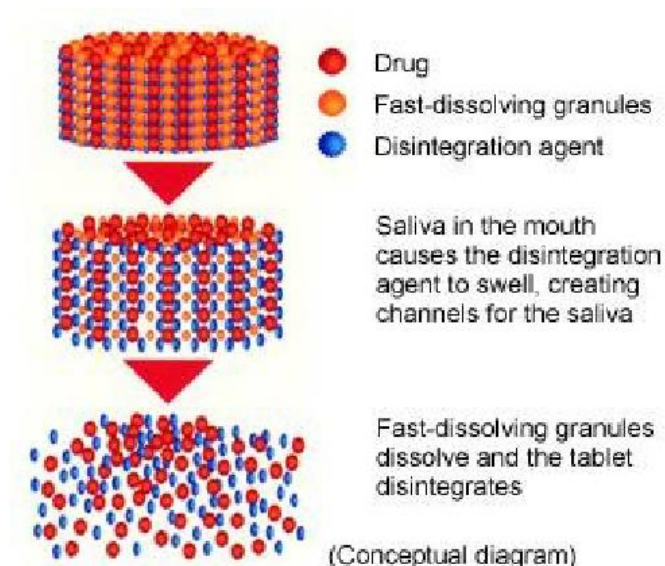


Рис. 1.3. Схематичне зображення процесу розпадання швидкорозчинної ТЛФ [джерело: 13]

Швидкість руйнування таблетованої форми зумовлюється не тільки наявністю дезінтегрантів, але цілим рядом чинників, у тому числі кількістю і характеристиками інших допоміжних речовин та параметрами виробничого процесу (тиск пресування, параметри грануляції тощо).

Виробництво таблеток – складний та багатофакторний процес, у ході якого таблетована маса піддається множинному впливу, спрямованому на формування таблеток із заданими механічними та фізичними властивостями. Метою організації виробництва та технічних операцій є визначення параметрів для виготовлення продукту потрібної якості.

Характер модифікуючого впливу змінних факторів виробничого процесу на кінцеві властивості готової лікарської форми знаходиться в тісному взаємозв'язку з іншими параметрами, особливо компонентами рецептури, їх фізико-хімічними, кристалографічними і функціональними характеристиками.

При створенні таблеток прямим пресуванням без оболонки вивчають тип наповнювача (розпушувача), ковзних і змащувальних речовин. При отриманні таблеток із використанням вологої грануляції додатково вивчають вплив зв'язуючої речовини, режимів сушки гранул та ін. При створенні таблеток з

оболонкою вивчають тип плівкоутворюючої системи, природи барвників, пігментів, пластифікаторів. Залежно від методу нанесення оболонки й обладнання вивчають температуру повітря, товщину оболонки тощо.

Найбільш значущими технологічними процесами, що лежать в основі формування мікроструктури таблетки, та впливають на параметри біодоступності є процеси грануляція і пресування.

На даний час більшість таблетованих лікарських форм виробляється із застосуванням етапу грануляції. Технологічний процес грануляції направлений на вирішення ряду технологічних завдань (підвищення насипної щільності порошку, поліпшення плинності, гомогенності суміші, поліпшення пресованості і інші), а також на модифікацію біодоступності деяких речовин (особливо гідрофобних), шляхом додавання гідрофільного наповнювача. Грануляція порошкової суміші покращує розпадання таблетки, підвищуючи швидкість переходу діючої речовини у розчин і його подальше всмоктування.

Найбільш популярним є метод вологої грануляції. При його застосуванні враховуються такі технологічні параметри як швидкість робочого колеса, час проведення масування, кількість рідини та швидкість її додавання.

Швидкість робочого колеса має вагоме значення для отримання гранул з бажаними фізичними властивостями, оскільки недостатня швидкість призводить до нерівномірного розподілу зв'язуючого агенту та до неконтрольованого зростання гранул. Збільшення часу отримання таблетованої маси може привести до утворення гранул з більш високою щільністю. Тверді гранули можуть скоротити час розпадання і розчинення таблетки.

Відношення кількості рідини до твердої речовини є важливою змінною. Кількість води, яка використовується при гранулюванні залежить від природи АФІ і допоміжних речовин, їх властивостей (розчинність, водопоглинання) та кількості у рецептурі. Недостатня кількість води дає слабкі гранули з високим відсотком дрібних частинок, тоді як надлишок води призводить до перезволоження, утворюючи тверді, щільні і неконтрольовані гранули.

Швидкість додавання рідини регулює швидкість росту гранул. Таким чином, процес гранулювання впливає на кінцеві параметри біодоступності шляхом модифікації швидкості руйнування таблетки і швидкості розчинення за рахунок впливу на мікроструктуру таблетки, а також за рахунок підвищення швидкості розчинення гідрофобних діючих речовин шляхом їх «зовнішньої» гідрофілізації. Виходячи з цього, використання або невикористання виробниками готових таблетованих форм процесу грануляції, множинні параметри його проведення (суха або волога грануляція, спосіб грануляції і технологічні параметри гранулятора, параметри змішування суміші, склад грануляту та інші) призводять до формування істотних відмінностей у кінцевих властивостях готової лікарської форми, які впливають на біодоступність препарату.

*Пресування* – це процес, за допомогою якого частинки порошку (грануляту) щільно упаковуються одна до одної за допомогою стиснення. Основними етапами пресування є заповнення матриці, ущільнення порошку, утворення таблетки і виштовхування таблетки з матриці (рис. 1.4).

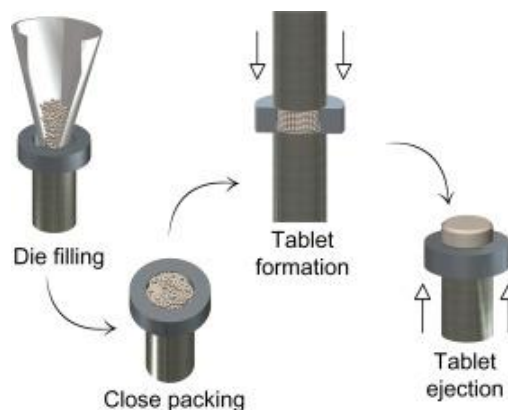


Рис. 1.4. Етапи приготування таблетки методом прямого пресування [джерело: 22]

Вплив параметрів пресування (тиск і швидкість пресування) на кінцеві властивості таблетки носить складний характер і формує мікроструктуру таблетки. Для кожного з пресованих матеріалів необхідно визначати сукупність індивідуальних параметрів пресованих компонентів окремо та в суміші.

Найбільш важливим є вплив параметрів пресування на міцність таблетки та її розпадання і розчинення, оскільки вони знаходяться у безпосередньому взаємозв'язку зі швидкістю вивільнення діючої речовини і її біодоступністю.

Залежність між часом розпадання і тиском пресування найчастіше в інтервалі низьких значень тиску пресування носить експонентний характер, однак для складів, що містять дезінтегранти, залежність може мати інший характер. Як правило, збільшення тиску пресування (ущільнення) призводить до збільшення міцності, а значить і часу дезінтеграції таблетки. Це пояснюється тим, що вищий тиск ущільнення утворює міцніші зв'язки між частинками, і ці зв'язки потребуватимуть більше часу, щоб розірватися під час випробування на дезінтеграцію. Більш високий тиск пресування також зменшує пористість таблетки, що, у свою чергу, перешкоджає проникненню рідини, таким чином затримуючи розпад таблетки. Однак, коли таблетки дуже пористі, ефективність дезінтегратора може бути знижена, оскільки тиск розбухання дезінтегратора внаслідок об'ємного розширення частково зводиться до нуля завдяки розміщенню у великих пустотах. Точний тип залежності може бути визначений для таблеток тільки експериментальним шляхом при моделюванні різних режимів пресування на певному типі обладнання (тиску пресування, часу пресування тощо). Також в таблетках можуть відбуватися посткомпресійні зміни, що впливають на міцності у бік збільшення або зменшення.

Матеріал покриття може впливати як на швидкість, так і на місце вивільнення діючої речовини.

На сьогодні найбільш поширеним типом покриття є плівкове, що представляє собою тонку (0,05-0,2 мм) плівку-оболонку, що утворюється на поверхні таблетки або іншої ТЛФ після висихання нанесеного на її поверхню розчину плівкоутворювальної речовини. Зазвичай до складу плівкової оболонки входить полімер та пластифікатор, часто – барвник, іноді включені ароматизатори. Більшість плівкових покриттів призначена для лікарських форм

негайного вивільнення, але вони також можуть бути використані і для модифікації вивільнення.

За розчинністю плівкові покриття розділяють на чотири групи (рис.1.5).

ПЛІВКОВІ ПОКРИТТЯ			
Розчинні у воді та шлунковому соці	Розчинні у шлунковому соці	Ентеросолюбильні (розчинні у кишкових рідинах)	Нерозчинні
Захист від факторів зовнішнього середовища, коригування смаку, запаху, кольору та ін.	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ, захист АФІ від дії шлункового соку, коригування місця вивільнення	Захист ЛФ від механічного пошкодження та впливу середовища; коригування смаку, запаху; пролонгування терапевтичної дії.
20-30% розчини ПЕГ і ПВП в 50-90% етанолі або ізопропіловому спирті; метилцелюлоза, Na-КМЦ, оптимізовані системи "Опадрай", "Авантіа Прайм", "Сепіфільм 752"	бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлоза; n-амінобензоати; сахароза, глюкоза, фруктоза; манітол; вінілпіридин; зеїн, желатин, кополімери аліфатичних естерів акрилової й метакрилової кислоти ("Ойдрагіт Е")	природні речовини (шелак, віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, спермацет, спирт цетиловий); синтетичні сполуки (кислота стеаринова, бутилстеарат, фталат декстрину, ГПМК, АФЦ, МФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози), "Ойдрагіт L", "Ойдрагіт S" та ін.	етилцелюлоза; монолаурат поліктилсорбіту; ПАР; кополімери естерів кислот акрилової та метакрилової ("Ойдрагіт RL", "Ойдрагіт RS"); "Ойдрагіт NE"

Рис. 1.5. Типи плівкових покриттів [джерело: власна розробка]

Плівкові покриття також можна розділити на функціональні та «нефункціональні» покриття. До останніх відносять такі покриття, які покращують зовнішній вигляд та органолептичні властивості таблетки (смак, колір, запах), полегшують приймання пацієнтами з порушенням ковтання чи дисфагією. Такі покриття зазвичай містять спеціальні ковзні речовини.

До функціональних плівкових покриттів відносять композиції, призначені для зміни властивостей: покращення стабільності, модифікація вивільнення тощо. Покриття, призначені для захисту від вологи або впливу газів навколишнього середовища також можуть називатися бар'єрними. Загалом, будь-яке полімерне покриття знижує доступ вологи та повітря до компонентів лікарської форми, але найбільш перспективними покриттями для підвищення стабільності ЛФ на сьогодні вважаються композиції на основі полівінілацетату або комбінації похідних целюлози з гідрофобними сполуками (наприклад, з восками).

### *Біофармацевтичні аспекти капсульованих препаратів*

Капсули є популярною твердою лікарською формою завдяки їх економічній ефективності, простоті рецептури, технологічності, стійкості при зберіганні, здатності вміщувати багато активних інгредієнтів і діапазону доступних розмірів капсул. Тверді капсули часто використовують для розробки систем доставки. Найпростіша тверда капсула складається з оболонки, наповненої сухим порошком, але до капсул можуть бути вміщені і складні комбінації у вигляді гранул, м'яких чи твердих капсул («капсула в капсулі»), таблеток, рідини тощо. Ця універсальність дозволяє розробникам досягати бажаної фармацевтичної дії більш ефективним способом.

У зв'язку з розвитком та поширенням капсульованих лікарських форм велика увага приділяється вивченню їх біодоступності. Підвищений інтерес до розробки капсул пов'язаний з тим, що число факторів, що впливають на процес розчинення і всмоктування лікарських речовин з капсул значно менший, ніж у таблеток. Насправді виробництво твердих капсул із порошками можна звести лише до двох етапів: зважування та наповнення.

На сьогодні вважається, що на біологічну доступність діючої речовини з капсул впливають такі фактори, як:

- розмір частинок та площа поверхні ЛЗ;
- хімічна модифікація АФІ (сіль, кислота, основа);
- кристалічна форма;
- хімічна стабільність у лікарській формі та ШКТ;
- характер допоміжних речовин;
- склад та властивості оболонки капсули;
- взаємодії між діючими та допоміжними речовинами, а також між оболонкою капсули та вмістом;
- умови процесу наповнення;
- щільність наповнення капсули.

Найважливішими методами оцінки капсульованих форм є визначення їх розпаданя і розчинності. Розпаданя дозволяє визначити чи розпадаються капсули в межах визначеного часу, якщо вони вміщені в рідке середовище в експериментальних умовах. Але розпаданя не означає повного розчинення дозованої одиниці або її активних компонентів.

На швидкість розчинення лікарських препаратів у желатинових капсулах впливає вміст капсул і технологічні способи його обробки. Особливий вплив на кінетику вивільнення ліків, особливо з твердих капсул, мають допоміжні речовини, їх природа, кількість, співвідношення у складі вмісту. Також на вивільнення ЛР з твердих капсул впливають розмір часток речовин і щільність набивання капсул. Після швидкого розчинення оболонки вивільняється вміст капсули і починається його розпаданя та розчинення АФІ.

Для м'яких капсул та капсул з рідким вмістом, на відміну від твердих капсул, що містять порошок або інші тверді наповнювачі, кінетика розчинення пов'язана з початком вивільнення вмісту. У міру руйнування оболонки відбувається поступове виділення рідкого вмісту капсул. Час вивільнення вмісту залежить більшою мірою від складу желатинової оболонки, а також від методу отримання капсул. Найшвидше спостерігається вивільнення лікарських речовин з капсул, отриманих крапельним методом. Капсули, отримані методом штампування, а також методом занурення, мають більш товсту і рівномірну товщину стінки, внаслідок чого вивільнення лікарської речовини настає пізніше.

Висока біодоступність желатинових капсул обумовлена насамперед оболонкою. Желатин, який є найбільш використовуваною сировиною для капсул, представляє собою натуральний білок, що містить більшість незамінних для організму амінокислот, легко і швидко засвоюється. За рахунок того, що колір та прозорість желатинової оболонки можна задавати, це дає змогу створювати світлонепроникні оболонки, захищаючи діюча речовина від впливу зовнішніх факторів. За своїми властивостями желатинові оболонки непроникні для летких рідин, газів, що важливо для стабілізації препаратів, чутливих до



окислення (вітаміни, олії). У желатинову оболонку можна включати різні допоміжні речовини, у тому числі, барвники, що визначають якість і естетичний зовнішній вигляд капсул. Застосування желатинових капсул дозволяють маскувати неприємний смак, запах і колір ліків. М'яка капсула з подовженою шийкою (тубатина) призначена для розкриття, наприклад, для застосування у грудних дітей, які не вміють ковтати капсули. Вміст такої капсули вичавлюють або висмоктують після надрізання у ділянці «шийки» капсули. Желатинова оболонка має температуру плавлення, близьку до температури організму, так що капсули швидко плавляться і легше вивільняють вміст у порівнянні з іншими твердими лікарськими формами.

Для одержання стабільної оболонки до складу желатинової основи додають різні допоміжні речовини: пластифікатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, барвники та пігменти.

*Пластифікатори* вводять до складу оболонки для забезпечення її еластичності та збільшення міцності. М'які капсули потребують введення великої кількості пластифікаторів (20-45 %), тверді – значно менше (0,3-1 %). Як пластифікатори використовують гліцерин, поліпропілен, поліетиленгліколь 600 NF та пропіленгліколь 1000 NF, а також різні типи макроголу, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями (макрогол-6000; макрогол-400).

Для запобігання мікробному забрудненню, до складу капсульної оболонки вводять *консерванти*. Найчастіше використовують суміш метил- та етилпарабену (ніпагін та ніпазол), суміш кислоти саліцилової з калій (натрій) метабісульфітом, кислоти бензойної і натрій бензоату.

*Водопоглинаючі компоненти* (аеросил, крохмаль та його похідні, тощо) додають до складу капсульної оболонки з метою запобігання поглинанню вологи із оболонки інкапсульованою гігроскопічною масою.

Для забарвлення оболонок капсул використовують різноманітні *барвники*, що дозволені до медичного застосування: хіноліновий жовтий, індигокармін,

еритрозин, азорубін, сансет жовтий та інші. Серед пігментних барвників використовують титан діоксид. Деякі виробники використовують природні барвники (кислоту кармінову, хлорофіл тощо) для створення прозорих і непрозорих капсул натуральних відтінків.

Важливими компонентами капсульної оболонки є *коригенти*, які покращують смак та запах, зменшують неприємні відчуття. З цією метою вводять глюкозу, сахарозу, цукровий сироп, ванілін, етилванілін. Для забарвлення оболонок капсул використовують барвники, дозволені до медичного застосування.

Дезінтегранти також є важливими складниками оболонок твердих капсул. Їх вводять для збереження показника розпадання капсул при тривалому зберіганні (модифікований крохмаль, аеросил, натрію крохмальгліколят, тальк, кроскармелоза, твіни тощо).

Окрім желатинових капсул, на даний час розробляються капсули на основі ГПМЦ у випадку введення водонестабільних речовин та речовин, що вступають в хімічну реакцію із желатином. При вивченні кінетики вивільнення ібупрофену із капсул, виготовлених із ГПМЦ та желатину встановлено, що при застосуванні обидві капсули є біоеквівалентними та альтернативними.

Крохмальні капсули призначені для перорального використання негігроскопічних лікарських речовин. У США запатентовані капсули з ароматизованого рослинного крохмалю, які призначені для інкапсулювання риб'ячого жиру. Для подолання високої чутливості до вологи запропоновано заміну желатину у складі капсул на зеїн або інші плівкоутворювальні речовини, стійкі до вологи.

Для надання вмісту капсул відповідних технологічних характеристик, до його складу також вводять допоміжні речовини. Основною групою допоміжних речовин є *наповнювачі*. При виробництві капсульованих препаратів з порошкоподібним вмістом часто використовується лактоза та її похідні.

Поширеними наповнювачами є крохмаль (картопляний, кукурудзяний), особливо модифіковані (прежелатинізований та частково прежелатинізований).

Гідрофільні наповнювачі, наприклад, лактоза, часто слугують для проникнення водних середовищ ШКТ у вміст капсули та сприяння його диспергуванню і подальшому розчиненню (рис. 1.6). Однак розріджувач не повинний абсорбувати АФІ або утворювати з ним хімічні сполуки.

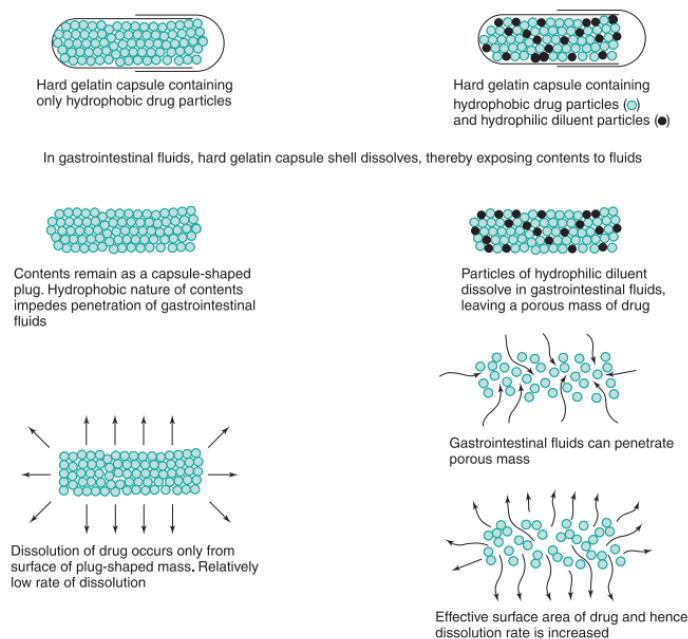


Рис. 1.6. Схематичне зображення як гідрофільний розріджувач підвищує розчинність малорозчинних гідрофобних ліків у твердих желатинових капсулах [джерело: 7]

Збільшення щільності інкапсульованої маси призводить до зменшення проникнення рідини в капсульну масу та швидкості розчинення, особливо якщо препарат є гідрофобним або змішаний з гідрофобним матеріалом, таким як, наприклад, магнію стеарат. Для сприяння проникнення рідини до інкапсульованої маси, додаються ПАР.

Для покращення стабільності, плинності порошкової маси до складу капсул вводять похідні мікрокристалічної целюлози (МЦ 101, 102), силікатовану мікрокристалічну целюлозу різних торгових марок (Prosolv HD 90, Proso

SMCC 50, Emocel HD 90). Також для покращення плинності порошкової маси можуть вводитись такі ковшні речовини (0,5-2,0%) як: кальцію, магнію або алюмінію стеарат, кислота стеаринова, кислота винна.

До компонентів, що забезпечують необхідну плинність капсульних мас, відносять і *тиксотропи*. Вони зменшують в'язкість пастоподібних та збільшують – в'язкість леткотекучих мас. В якості тиксотропів вводять спирт етиловий, поліетиленгліколі, соєвий лецитин, воски. Наприклад, до складу капсул «Прегнавіт» («Merckle GmbH» / «Ratiopharm International GmbH», Німеччина) вводять лецитин E 322, віск жовтий.

*Зв'язувальні компоненти* вводять до складу капсульної маси для покращення плинності та перетворення порошкоподібного матеріалу в більш укрупнений. З цією метою використовують крохмальний клейстер, воду очищену, полівініловий спирт, ПВП, розчини КМЦ, ОПМЦ та інші.

Дещо окремою категорією капсульованих препаратів є капсули з рідким вмістом. Сьогодні на фармацевтичному ринку представлені як м'які капсули, які традиційно заповнюються рідкими та, іноді, пастоподібними компонентами, так і тверді капсули з рідким вмістом, виготовлені за технологією Licaps. У рідкому вмісті капсул розподіл активного інгредієнта, розчиненого або диспергированного в рідкому середовищі, більш однорідний і він швидше всмоктується, що особливо важливо для малих дозувань активних діючих речовин (серцевих глікозидів, гормонів, стероїдів, простагландинів, снодійних). Швидке всмоктування лікарських речовин з м'яких капсул дозволяє застосовувати їх в меншому дозуванні.

Біологічна доступність лікарських речовин з *наповнених рідиною капсул*, оболонка яких виготовлена з желатини або гідроксипропілметилцелюлози, обумовлюється наступними факторами:

- розчинністю АФІ у переноснику та шлунково-кишкових рідинах;
- розміром частинок ліків (якщо речовина суспендована у переноснику);

- типом переносника (гідрофільний, ліпофільний, для ліпофільних – засвоюється чи не засвоюється);
- наявністю ПАР у ролі змочувальної речовини або емульгатора у ліпофільному носії або у ролі носія;
- наявністю суспендіючого агента (речовини, що підвищує в'язкість);
- комплексоутворювання.

Якщо капсули містять ліки в розчині або суспензії в незмішуваних з водою носіях, вивільнення вмісту майже напевне буде супроводжуватися диспергуванням у рідинах ШКТ. Цьому сприяють емульгатори, що входять до складу вмісту капсули, а також жовч. У ході процесу диспергування препарат може перетворитися на емульсію, розчин, тонку суспензію або наноемульсію/мікроемульсію.

Правильно сформульовані капсули, наповнені рідиною, призначені для покращення всмоктування важкорозчинних лікарських засобів і гарантують відсутність преципітації лікарського засобу з наноемульсії або мікроемульсії, що утворюється в шлунково-кишкових рідинах. Якщо ліпофільний транспортний засіб є засвоюваною олією, а лікарський засіб добре розчиняється в олії, можливо, що лікарський засіб залишиться в розчині в дисперсійній олійній фазі та буде поглинена (разом з олією) у процесі поглинання жиру. Для препарату, який є менш ліпофільним або розчинений у неперетравлюваній олії, всмоктування відбувається після розподілу препарату з олійного наповнювача у водну фазу шлунково-кишків рідини. У цьому випадку швидкість всмоктування препарату залежить від швидкості процесу. Для лікарських засобів, суспендованих у олійному носії, вивільнення може включати розчинення в носії, дифузію до межі розділу олія-вода та розподіл через межу розділу.

Було виявлено, що багато ліків, які погано розчиняються у воді, мають кращу біодоступність у складі капсул, наповнених рідиною. Наприклад, серцевий глікозид дигоксин у формі розчину в суміші етанолу та

пропіленгліколю в м'якій желатиновій капсулі всмоктується швидше, ніж стандартні комерційні таблетки.

Нещодавно були представлені набагато складніші рецептури капсул для підвищення абсорбції важкорозчинних ліків. Циклоспорин є гідрофобним препаратом з поганою шлунково-кишковою проникністю та розчинністю. Він мав низьку та змінну біодоступність при пероральному прийомі в порівнянні з оригінальною формою м'яких желатинових капсул (Sandimmune®), наповнених рідиною, і особливо чутливий до присутності в раціоні жиру та жовчних кислот. У своїй новій композиції (Neoral®), яка є складною сумішшю гідрофільних і ліпофільних фаз, поверхнево-активних речовин, суповерхнево-активних речовин і співрозчинника, він утворює мікроемульсію без осаду при зіткненні зі шлунково-кишковими рідинами. Він проявляє підвищену біодоступність зі зниженою мінливістю, яка не залежить від присутності їжі.

### *Фармакокінетичні та біофармацевтичні особливості оромукозних твердих лікарських засобів*

Слизова оболонка порожнини рота - кращий шлях для введення деяких препаратів для системного або місцевого (у порожнині рота, горла) застосування. Останнім часом більше уваги приділяється визначенню фармакокінетичних характеристик та біофармацевтичних чинників, що впливають на якість сублінгвальних та суббукальних твердих лікарських засобів. Для розробки оптимальної рецептури таких препаратів необхідно розуміти механізм абсорбції, фізико-хімічні та механічні властивості препарату, функції допоміжних речовин та методи маскування смаку для кращої комплаєнності пацієнта. Для створення найкращих умов всмоктування необхідно враховувати такі показники як розмір часток АФІ, час змочування, розпад і розчинення ЛФ, твердість, крихкість, коливання розміру та ваги, стабільність, маскування текстури та смаку тощо.

Переваги оромукозного шляху перед ентеральним в основному пов'язані з морфологією слизової рота, у тому числі хорошим кровопостачанням та

швидким відновленням слизової. Таке введення безболісне, зручне, комфортне, не вимагає спеціального обладнання, може застосовуватися у пацієнтів різних вікових груп та відзначається високою комплаєнтністю пацієнта.

Сублінгвальне введення верапамілу продемонструвало значно вищу максимальну концентрацію препарату в плазмі, швидкість всмоктування та більшу біодоступність порівняно з пероральним введенням. Так само, сублінгвальне введення фуросеміду має терапевтичну перевагу перед пероральним шляхом.

Сублінгвальний Золмітриптан, що використовується для лікування мігрені, продемонстрував швидше всмоктування та вищу експозицію препарату порівняно з підшкірною ін'єкцією, з вищою ефективністю для екстреного лікування цих станів.

При клінічному дослідженні 40 мг сублінгвального піроксикаму з 75 мг внутрішньом'язової ін'єкції диклофенаку при невідкладній терапії гострої ниркової коліки, сублінгвальний піроксикам був таким же ефективним, як і внутрішньом'язовий диклофенак.

У кожному із розглянутих випадків, оромукозні препарати показують кращі результати лікування, що пов'язано з особливостями протікання фармакокінетики. У ротовій порожнині є чотири області, які можуть поглинати ліки: під'язикова, щічна, ясенна та піднебінна (рис. 1.7). Ці ділянки відрізняються один від одної гістологічною структурою та біохімічним складом слизової оболонки, а також здатністю утримувати лікарську форму достатньо довго, щоб забезпечити повне всмоктування лікарського засобу. Під'язикова мембрана на дні ротової порожнини під язиком (сублінгвальна) і щічна слизова (суббукальна) зазвичай використовуються для системної доставки.

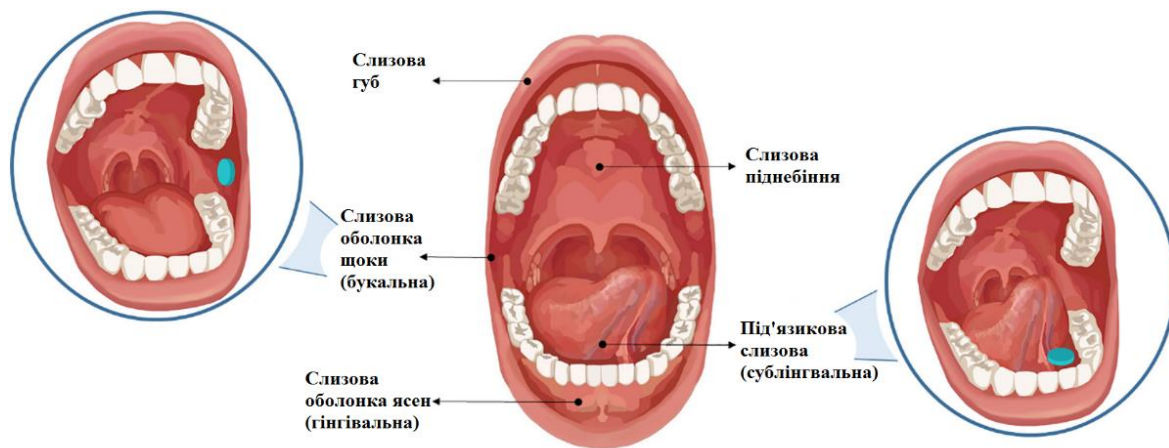


Рис. 1.7. Ділянки слизової оболонки ротової порожнини з прикладами букального та сублінгвального введення [джерело: 19]

У порожнині рота тверді лікарські форми піддаються мінімальному фізіологічному перемішуванню при обмеженому об'ємі слини, що впливає на особливості проходження дезінтеграції та розчинення препарату. Абсорбція препарату слизовою оболонкою порожнини рота залежить від області застосування, фізико-хімічних властивостей препаратів і дизайну препарату.

Площа слизової оболонки ротової порожнини менша за площу слизової інших відділів ШКТ, але всмоктування через неї ефективніше. Це пояснюється високою васкуляризацією, яка забезпечує більш ефективну дифузію ліків і прямий доступ до системного кровообігу, обмежуючи проходження через ШКТ і подальший метаболізм першого проходження у печінці та пресистемну деградацію ліків. Також ферментна активність ферментів слини хоча і суттєва, але нижча за ферментну активність інших відділів ШКТ.

Найбільш використовуваними ділянками для введення препаратів системної дії є щічна (букальне введення) та під'язикова (сублінгвальне введення) ділянки. Букальне введення здійснюється шляхом розміщення ЛФ між яснами та щокою. Проникність під'язикової слизової більша, ніж букальної, а слизової щік – більша, ніж слизової піднебіння.



Товщина слизової оболонки змінюється залежно від розташування та складу. Неороговіла під'язикова слизова відносно тонка (100-200 мкм), а піднебінна проміжна за товщиною (250 мкм). Ороговілі та слизові оболонки щік товщі (500-600 мкм), ніж незороговілі або паракератиновані. Ороговілий епітелій має нижчу проникність для води через нейтральні ліпіди. З іншого боку, незороговілий епітелій містить мало полярних ліпідів. Слід зазначити, що лише букальна та під'язикова слизові оболонки незороговілі і тому перспективні для введення ліків.

Слизова оболонка щоки займає приблизно 1/3 від загальної площі слизової оболонки рота і складається з епітеліального шару, базальної мембрани, власної пластинки та підслизової тканини. Епітеліальний шар служить бар'єром для проникнення ліків через накопичення молекул ліпідів та гліколіпідів у міжклітинних просторах. Базальна мембрана являє собою суцільну мембрану, що утворена багатьма судинами сітчастою порожнистою структурою, яка фізично підтримує слизову. Основною перешкодою проникненню ліків крізь слизові оболонки є власне слиз, який складається з води (95%), глікопротеїнів з високою молекулярною масою (муцинів) – до 2,5%, глобулярних білків, солей, ДНК, ліпідів, клітин тощо. Слиз утворює в'язко-пружний шар, властивості якого залежать від складу, рН, походження. Муцини слизу є найважливішою його складовою і представлені двома категоріями: сполуки, що утворюють гель, та закріплені на мембрані. Шар слизу діє як природний фільтр і перешкоджає або зменшує проникнення сполук, у тому числі ліків, до клітин, та сприяє постійному очищенню поверхні контакту.

Ліпіди слизової оболонки порожнини рота є основним бар'єром для проникнення гідрофільних препаратів. З іншого боку, добре зволожені сполучні тканини забезпечують стійкість до ліпофільних препаратів. Потенційний шлях транспортування через слизову оболонку порожнини рота може бути полярним або неполярним. Неполярні молекули проходять через ліпідні ділянки епітелію, тоді як полярні молекули рухаються через іонні канали, присутні в міжклітинних

просторах епітелію, або водні пори, присутні в епітеліальних клітинах. З цієї причини розуміння ліпофільної або гідрофільної природи лікарського засобу на стадії розробки лікарського засобу є найбільш корисним показником для оцінки його придатності для всмоктування через слизову оболонку порожнини рота.

Перевага сублінгвального введення пов'язана з легким доступом, васкуляризацією, меншою товщиною та високим ліпідним складом порівняно з іншими регіонами. Після всмоктування через слизову оболонку в під'язиковій ділянці препарат миттєво дифундує у венозну кров, уникаючи впливу пресистемного метаболізму, на відміну від перорального введення. Але необхідно відмітити, що під'язикова область постійно омивається слиною і рухами язика, що може зменшити час контакту сублінгвального засобу зі слизовою. Тому ця область не підходить для тривалого утримання системи доставки ліків.

У той же час, слизова оболонка щоки демонструє більшу місцеву толерантність та меншу схильність до подразнення, ніж слизова сублінгвального простору, не зазнає постійного впливу слини або рухів язика і підходить для тривалого утримання лікарських форм, таких як мукоадгезивні системи тривалої доставки ліків.

При сублінгвальному введенні препарати всмоктуються через слизову оболонку за допомогою таких механізмів як пасивна дифузія, активний транспорт (або опосередкований переносником), ендцитоз. Хоча процес пасивної дифузії є спонтанним, швидкість дифузії залежить від молекулярної маси та розчинності препарату, градієнта концентрації, температури, площі поверхні мембрани та близькості молекули до мембрани. Коли лікарський засіб існує у своїй неіонізованій формі в слині, він поглинається шляхом пасивної дифузії. Швидкість всмоктування препарату через слизову оболонку безпосередньо пов'язана з його коефіцієнтом розподілу. Такі сполуки як глютамінова кислота, L-аскорбінова кислота, нікотинова кислота та тіамін, транспортуються за допомогою процесу, опосередкованого переносниками.

Фізико-хімічні властивості препаратів сприяють їх всмоктуванню шляхом пасивної дифузії через слизову оболонку порожнини рота. Для ефективного всмоктування препарат має бути достатньо гідрофобним, щоб розподілятися в ліпідному подвійному шарі, але не настільки гідрофобним, щоб, опинившись у подвійному шарі, він не розподілявся знову. Нижча розчинність у слині призводить до нижчої швидкості всмоктування, і навпаки. Загалом препарат, розроблений для сублінгвального або буккального введення, повинен мати молекулярну масу менше 500, щоб полегшити його дифузію.

Оскільки ліки дифундують через ліпідний подвійний шар у неіонізованій формі, рКа ліків також відіграє вирішальну роль у транспортуванні ліків через слизову оболонку ротової порожнини. Ротова порожнина, на відміну від шлунково-кишкового тракту, має вузький діапазон рН від 5,6 до 7,6. Таким чином, лікарський засіб, що вводиться у вигляді солі, переважно існує як вільна неіонізована основа. Якщо рН підвищується вище його значення рКа, то це збільшення неіонізованої фракції препарату збільшує його біодоступність. З цієї причини включення буфера в рецептуру іонізуючого лікарського засобу дає можливість контролювати рН водянистої слини в діапазоні, найбільш прийнятному для оптимального поглинання таких лікарських засобів. На препарати, які не містять іонізуючі групи, зміна рН не впливає.

На відміну від шлунково-кишкового тракту, всмоктувальна поверхня ротової порожнини значно менша; отже, великі дози не можна вводити таким шляхом, тому для отримання бажаного терапевтичного ефекту рекомендується вводити сильнодіючі препарати, які потребують невеликих доз.

Зважаючи на короткий час перебування в ротовій порожнині, швидке розпадання і розчинення є вирішальними для абсорбції препарату після прийому сублінгвальних таблеток. Більшість препаратів, що вводяться сублінгвально, мають низьку розчинність. Таким чином, для покращення розчинення вкрай важливо зменшити та контролювати розмір частинок АФІ.

До фізичних та механічних характеристик лікарської форми, що впливають на час розпаду, відносять такі як розмір, міцність, пористість і змочуваність. Таблетка меншого розміру з низькою твердістю та високою пористістю розпадається швидше, ніж більша чи твердіша таблетка. Кількість і тип дезінтеграторів відіграють значну роль у досягненні швидкого розпаду. Для полегшення розпаду використовувалися шипучі композиції. Включення водорозчинних ексципієнтів, таких як сахариди, допомагає досягти швидкого розчинення шляхом підвищення змочуваності. Необхідно враховувати, що виробничий процес і критичні параметри процесу також впливають на дезінтеграцію та розчинення сублінгвальних лікарських форм.

Розробка сучасних лікарських препаратів для застосування у порожнині рота, сприяє утриманню активної лікарської речовини під язиком, запобігання її ковтанню. Для цього застосовують спеціальні біоадгезивні матеріали, здатні швидко розпадатися та вивільняти частинки, що прилипають до під'язикової слизової оболонки, таким чином подовжуючи час контакту в місці всмоктування. Також широке застосування знайшли підсилювачі проникнення, такі як жирні кислоти, ПАР та холати. Механізм їх дії часто включає розчинення та порушення розташування ліпідів між клітинами, щоб зменшити їхній бар'єрний ефект.

На світовому фармацевтичному ринку вже присутні оромукозні препарати, розроблені на базі сучасних технологічних платформ. Наприклад, технологія BioErodible MucAdhesive (BEMA®) - це багат шарова букальна плівка, що складається з мукоадгезивного біорозчинного полімеру, призначеного для нанесення на внутрішню оболонку щоки для швидкої доставки через слизову. Термін розчинення плівки 15-30 хв. Наявність заднього шару діє як бар'єр і дозволяє спрямувати вивільнення лікарської форми у потрібному напрямку. Представлена на світовому фармацевтичному ринку продуктами Belbusca®, Bunavail® і Onsolis®.

Деякі активні фармацевтичні інгредієнти можуть мати гіркий або неприємний смак. Коли такі препарати розчиняються в слині для всмоктування

слизовою оболонкою, вони можуть взаємодіяти зі смаковими рецепторами в роті. Неприємний смак є одним із критичних факторів для застосування пацієнтом препарату. Прийнятність ліків пацієнтом покращується завдяки різноманітним фізико-хімічним підходам, які запобігають взаємодії ліків зі смаковими рецепторами і таким чином усувають негативну сенсорну реакцію.

При проведенні консультування пацієнта необхідно звертати увагу, що після оромукозного застосування рекомендується утримуватися від застосування їжі, пиття або жування, щоб полегшити всмоктування препарату через слизову оболонку порожнини рота. Слід уникати навіть ковтання слини, щоб запобігти потраплянню через шлунково-кишковий тракт, де всмоктування препарату може бути неефективним.

### *Тестовий контроль*

1. До вільнодисперсних систем у твердих лікарських формах відносять:
  - A. порошки
  - B. таблетки
  - C. драже
  - D. гранули
  - E. льодяники
  
2. Набуття лікарською формою дрібнодисерсного стану при зіткненні з рідиною:
  - A. розчинення
  - B. розпадання
  - C. диспергування
  - D. абсорбція
  - E. екстрекція
  
3. Яка лікарська форма не прийнятна для застосування у малюків
  - A. шипучі таблетки

- В. порошки
  - С. капсули
  - Д. гранули
  - Е. сублінгвальні таблетки
4. Який із факторів впливає на розпадання таблеток:
- А. тиск пресування\*
  - В. швидкість пресування
  - С. плинність речовин
  - Д. час прийому
  - Е. насипна щільність
5. Яка група допоміжних речовин застосовується для покращення розпадання таблеток?
- А. розпушувачі
  - В. наповнювачі
  - С. плівкоутворювачі
  - Д. консерванти
  - Е. зв'язувачі
6. Функціональні плівкові покриття призначені для:
- А. зміни зовнішнього вигляду таблеток
  - В. покращення смакових властивостей
  - С. полегшення ковтання таблеток
  - Д. покращення стабільності
  - Е. зниження впливу газів навколишнього середовища
7. З якою метою до оболонки капсульних препаратів додаються плівкоутворювачі?
- А. поліпшення механічно-структурних особливостей

- В. забезпечення мікробної стійкості
- С. корегування смаку
- Д. надання привабливого виду
- Е. модифікація часу вивільнення речовини

8. Який метод виготовлення капсул дозволяє отримати ЛФ з максимальною швидкістю вивільнення діючих речовин:

- А. штампування
- В. вдавлювання
- С. занурення
- Д. пресування
- Е. крапельний

9. Тверді однодозові лікарські засоби для застосування у порожнині за щогою:

- А. таблетки сублінгвальні
- В. таблетки суббукальні
- С. таблетки жувальні
- Д. оральні ліофілізати
- Е. облатки

10. Вікові зміни, які перешкоджають всмоктуванню ліків у ШКТ, включають:

- А. зміни у рН
- В. зменшення підшкірного жиру
- С. зменшення серцевого викиду
- Д. порушення тканинної мікроциркуляції
- Е. гіпоальбумінемія

## **Ситуаційне завдання**

До клінічного фармацевта звернувся пацієнт 60 років, що має в анамнезі захворювання ішемічну хворобу серця з підвищеною в'язкістю крові, з проханням порекомендувати йому антитромбічний препарат, що містить у своєму складі ацетилсаліцилову кислоту. Охарактеризуйте представлені препарати, при відповіді враховувати відповідність застосування, доведену ефективність, можливі побічні ефекти при застосуванні.

АСПРИН КАРДІО таблетки 100 мг Байєр Біттерфельд

АСАФЕН таблетки 80 мг Фармасайнс Інк.

МАГНІКОР таблетки АТ КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА-ДАРНИЦЯ таблетки 500 мг ПрАТ  
ФФ Дарниця

## **Перелік використаної літератури**

### ***Нормативно-законодавчі документи***

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

4. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ42-3.15: 2014. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-3-15-2014>



### *Основна*

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с.

### *Додаткова*

6. Aulton's *Pharmaceutics. The Design and Manufacturing of Medicines* [Електронний ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5<sup>th</sup> Ed. – Режим доступу: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>

7. Brandl M. Oromucosal drug delivery: Trends in in-vitro biopharmaceutical assessment of new chemical entities and formulations / M. Brandl, A. Bauer-Brandl // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 128. – P. 112-117.

8. Coni-Snap® Hard Gelatin Capsules [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/ssxos>

9. DBcaps® Capsules - Double-Blind Clinical Trials [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/dbcaps-capsules-0002>

10. Design and Manufacture of Microparticles Containingsmall Molecules or Biologics for Optimized Drug Release [Електронний ресурс] / S. Bertoni. – 2019. – Режим доступу: <http://surl.li/ssxom>

11. Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis / P. Thapa, D. H. Choi, M. S. Kim, S. H. Jeong // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 14, Is. 3. – P. 287-304.

12. Fast Dissolving Dosages Form: Boon to Emergency Conditions / Md. Nawaz Alam, S. K. Sharma, M. Jaimini et al. // *International Journal of Therapeutic Applications*. – 2014. – Vol. 16. – P. 1-7 DOI: 10.13140/2.1.5122.8801

13. Go Y. Emerging strategies for enhancing buccal and sublingual administration of nutraceuticals and pharmaceuticals / Y. Guo, A. P. Singh // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2019. – Vol. 52. – P. 440-451. DOI 10.1016/j.jddst.2019.05.014
14. Introducing Licaps® Fusion Technology. A new standard in drug delivery [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://surl.li/ssxok>
15. Licaps® Liquid-Filled Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://surl.li/ssxog>
16. Mucosal drug delivery and 3D printing technologies: A focus on special patient populations [Электронный ресурс] / С. Karavasili, G. K. Eleftheriadis, C. Gioumouxouzis et al. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – Vol. 176. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113858>
17. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements / F. Cilurzo, U. M. Musazzi, S. Franzé et al. // Drug Discovery Today. – 2018. – Vol. 23, Is. 2. – P. 251-259 DOI 10.1016/j.drudis.2017.10.003
18. Oromucosal products – Market landscape and innovative technologies: A review / F. Bastos, A. C. Pinto, A. Nunes, S. Simões // Journal of Controlled Release. – 2022. – Vol. 348. – P. 305-320 DOI 10.1016/j.jconrel.2022.05.053
19. Plantcaps® Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/plantcaps-capsules>
20. Relative Bioavailability Risk Assessment: A Systematic Approach to Assessing In Vivo Risk Associated With CM&C-Related Changes / A. Aburub, D. C. Sperry, S. Bhattachar et al. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 108, Is. 1. – P. 8-17.
21. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Электронный ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

22. Eujolfsson R. Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets [Електронний ресурс] / R. Eujolfsson. - Academic Press, 2015. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802182-8.00001-5>.

23. Sayeed V. A. Considerations in Developing Sublingual Tablets - An Overview [Електронний ресурс] / V. A. Sayeed, M. Ashraf // Pharmaceutical Technology. 2014. – Vol. 38, Is. 11. – Режим доступу: <http://surl.li/ssxnc>

24. Tablet disintegration performance: Effect of compression pressure and storage conditions on surface liquid absorption and swelling kinetics [Електронний ресурс] / D. Markl, N. Maclean, J. Mann et al. // International journal of pharmaceutics. – 2021. – Vol. 601. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120382>

25. Vcaps® Capsules [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/ssxna>

26. Zheng A. Y. Tablet Disintegratability: Sensitivity of Superdisintegrants to Temperature and Compaction Pressure [Електронний ресурс] / A. Y. Zheng, P. W. S. Heng, L. W. Chan // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14(12). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122725>

27. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 4. Використання методу “Якість шляхом розробки” (QbD) при оптимізації складу та технології таблетованих лікарських засобів/ Т. А. Hroshovyi, М. В. Demchuk, N. М. Beley та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2020. - №2. – С. 97–108.

28. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів/ Т. А. Hroshovyi, М. В. Demchuk, N. М. Beley та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2020. - №2. – С. 101–110.

29. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

## **Тема 2. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти м'яких лікарських засобів**

**Форма і тривалість заняття:** семінарське (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація:** узагальнити та систематизувати знання про фармакокінетичні та біофармацевтичні особливості м'яких лікарських засобів, вплив допоміжних речовин та технології виготовлення на вивільнення АФІ з лікарської форми, абсорбцію та загальну терапевтичну дію препарату.

**Питання для контролю знань:**

1. Врахування фізіологічних та фармакокінетичних аспектів застосування м'яких лікарських форм
2. Вплив діючих та допоміжних речовин м'яких ліків на параметри ефективності
3. Вплив виробничих процесів на біофармацевтичні та фармакокінетичні властивості м'яких лікарських форм
4. Вплив особливостей застосування на ефективність м'яких ліків

***Врахування фізіологічних та фармакокінетичних аспектів застосування м'яких лікарських форм***

Шкіра є важливим місцем введення багатьох ліків і для створення та призначення препаратів необхідно глибоке розуміння процесу проходження лікування. Терапевтична ефективність дерматологічних препаратів характеризується швидкістю та ступенем досягнення активною речовиною бажаного місця дії.

Препарати для нашкірного застосування представлені переважно м'якими лікарськими засобами.

М'які лікарські засоби для місцевого застосування призначаються для нанесення на шкіру, рани і слизисті оболонки з метою місцевої терапевтичної, пом'якшувальної, захисної дії або для проникнення лікарських речовин крізь шкіру або слизисті оболонки. Вони широко використовуються в терапії дерматологічних захворювань, в офтальмології, отоларингології, хірургії, акушерстві, гінекології, проктології та інших галузях клінічної медицини.

Місцева доставка є привабливою, оскільки дозволяє доставляти активну речовину безпосередньо до локалізованої ділянки тіла без системного впливу на весь організм, таким чином зменшуючи проблеми токсичності та побічних ефектів. На відміну від перорального введення, можна уникнути проблем деградації у шлунково-кишковому тракті або метаболізму першого проходження.

М'які лікарські засоби класифікують за типом отримання, характером дії, місцем нанесення, консистенцією та типом дисперсних систем. Державна Фармакопея України класифікує м'які лікарські засоби на мазі, креми, гелі, пасти, припарки та пластирі лікувальні та нашкірні. Ряд авторів відносить до МЛЗ також лініменти, деякі піни. Кожен із типів лікарських форм характеризуються специфічними властивостями реології при температурі зберігання: неньютонівським типом текучості, певною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними і тиксотропними властивостям.

На вивільнення, біологічну доступність та ефект МЛЗ впливають як фармацевтичні (фармако-технологічні), так і біологічні фактори, які діють у тісному зв'язку один з одним.

Фармакотерапевтичний ефект м'яких лікарських засобів залежить від фізико-хімічної природи лікарських і допоміжних речовин, концентрації та агрегатного стану АФІ, технології, структурно-механічних властивостей, способу нанесення і сфери застосування, факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, стану шкіри та слизових оболонок (шкірні ферменти, температура) (рис. 2.1).

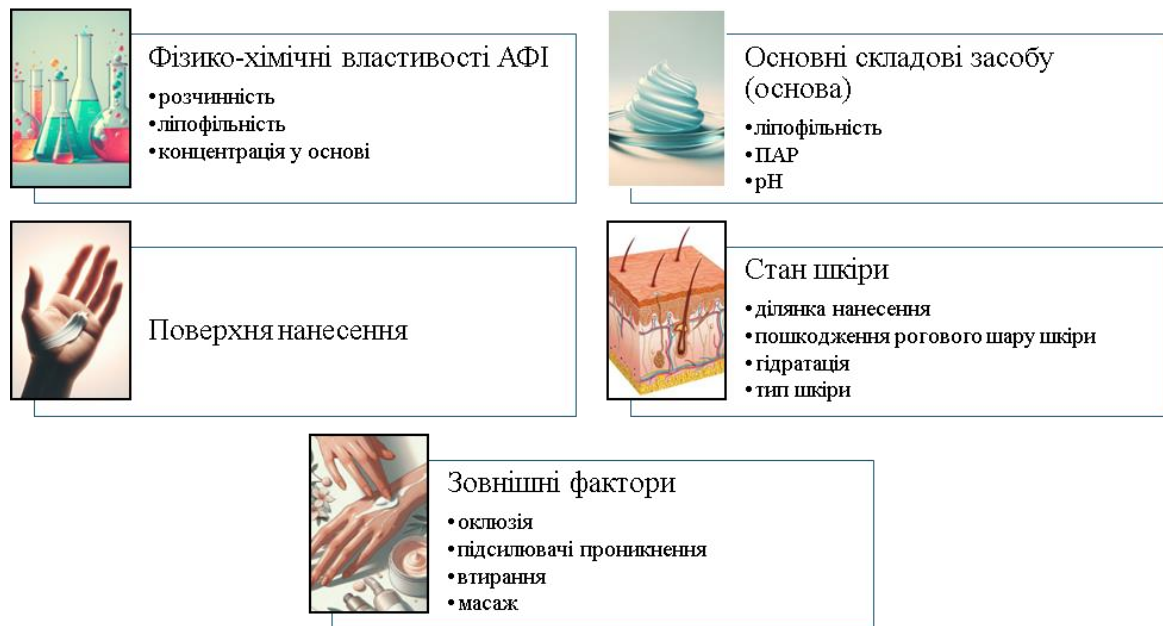


Рис. 2.1. Фактори, що впливають на фармакотерапевтичний ефект МЛЗ [джерело: власна розробка з використанням зображень <https://mydermahealth.com/structure-of-skin/> та створених ШІ «Творець зображень» <https://www.bing.com/images/create?FORM=GENILP/>]

Вирішальну роль для розробки систем доставки м'яких ліків з оптимальним терапевтичним ефектом відіграє розуміння будови та властивостей шкіри, процесу транспорту ліків до шкіри та через неї та факторів, що впливають на нього.

Шкіра людини складається з 3-4 основних шарів: роговий шар, епідерміс, дерма та підшкірні тканини. Роговий шар визначає бар'єрні властивості та шляхи проникнення молекули через шкірний покрив.

Транспортування через роговий шар відбувається за механізмом пасивної дифузії трьома шляхами проникнення: міжклітинним (через ліпідні ламели), внутрішньоклітинним (прямолінійним шляхом через корнецити та ліпідний матрикс) та через придатки шкіри (трансапендеальний). Міжклітинний шлях через безперервний ліпідний домен зазвичай вважається домінуючим шляхом проникнення, але більшість лікарських засобів не проникає крізь роговий шар

цим шляхом через численні стадії розподілу-дифузії через гідрофільні та ліпофільні домени (рис. 2.2).

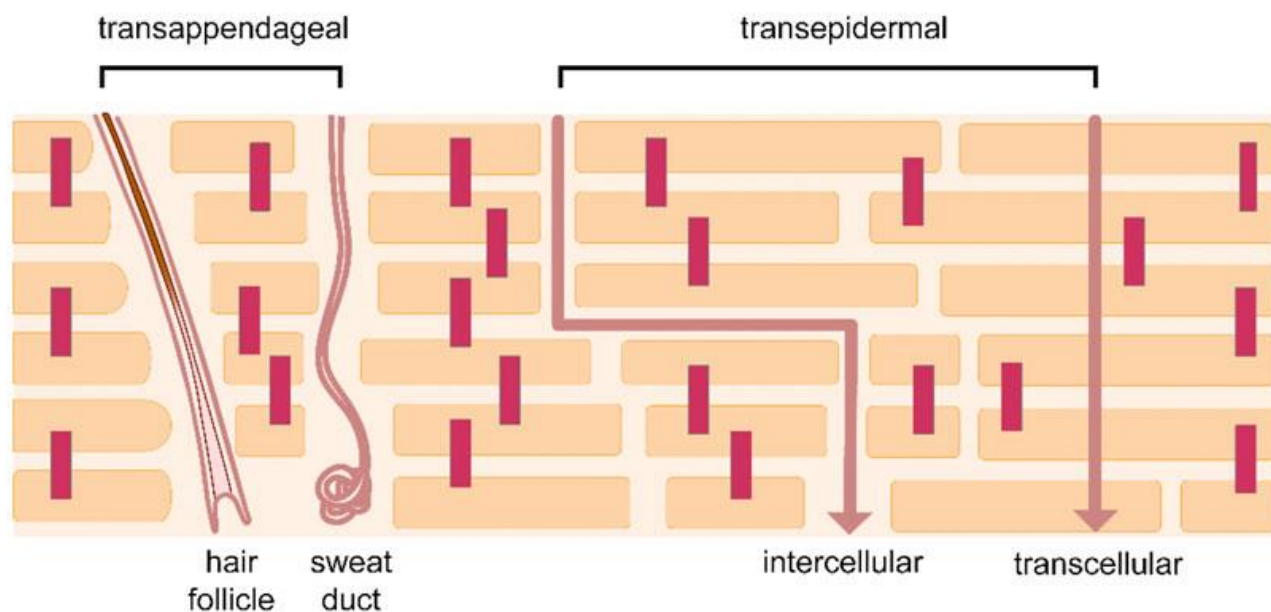


Рис. 2.2. Схематичне зображення шляхів проникнення лікарських речовин через шкіру [джерело: 21]

Процес місцевої та трансдермальної доставки починається з розподілу активної речовини з носія до підшкірної тканини. Здатність АФІ проникати через роговий шар зазвичай зумовлює його біологічну доступність. Після проникнення до рогового шару, препарат повинен дифундувати через мембрану, а потім – пройти через епідерміс. Гідрофільна природа цієї області може бути бар'єром, що обмежує швидкість проникнення високоліпофільних препаратів у глибші шари. Тому дифузії сприятимуть такі характеристики препарату як помірна ліпофільність; відносно низька молекулярна маса (<500 Да) і низька температура плавлення. Ступінь іонізації та наявність груп водневих зв'язків є додатковими параметрами, які можуть впливати на здатність активних речовин рухатися в ліпофільних або гідрофільних середовищах. Потенційна здатність утворювати зв'язки зі складником шкіри також може обмежувати біодоступність. Ферменти,

розташовані в різних клітинах шкіри або особливості мікробіому шкіри також можуть викликати руйнування певних сполук.

Кількість сполук, які мають необхідні характеристики, обмежена, і тому потрібні інноваційні стратегії розробки, щоб розширити діапазон АФІ, які можна використовувати у складі засобів для застосування на шкірі.

Рушійними силами для проникнення через шкіру є градієнт концентрації та термодинамічна активність речовини. Пропорційне збільшення потоку може бути отримано шляхом підвищення концентрації розчиненого препарату. При значних коливаннях температури швидкість проникнення через шкіру змінюється приблизно в 10 разів, оскільки коефіцієнт дифузії зменшується зі зниженням температури. Ступінь і швидкість проникнення діючої речовини у шкіру залежить від рівноваги розподілу між носієм та роговим шаром за рахунок проходження дифузії та осмосу.

Під *оклюзією* зазвичай розуміють покриття шкіри бар'єром, непроникним для води та повітря. В якості таких бар'єрів можуть виступати деякі пов'язки, синтетичні матеріали, ліпофільні речовини. Вона призводить до зволоження шкіри, блокуючи трансепідермальну втрату води у зовнішнє середовище. Вміст води в роговому шарі може суттєво зростати, що сприяє збільшенню проникнення лікарських речовин до шкіри та відповідно трансдермальної та місцевої доставки більшості ліків. Деякі препарати потребують оклюзії, щоб доставити необхідну дозу до терапевтичних рівнів, наприклад крем «Емла» (містить лідокаїн і прилокаїн) слід наносити товстим шаром під оклюзійну пов'язку. Необхідно враховувати, що оклюзія може бути ненавмисною, наприклад, під час застосування мазей або кремів під пов'язку, одяг тощо, що запобігають випаровуванню вологи. Також ненавмисна оклюзія може спостерігатися у шкірних складках.



## *Вплив діючих та допоміжних речовин м'яких ліків на параметри ефективності*

М'які лікарські засоби зазвичай містять лікарські і допоміжні речовини, які мають бути рівномірно розподілені в лікарській формі. Найважливішою частиною виробництва продукту є вибір належного активного фармацевтичного інгредієнта.

Фізико-хімічні властивості лікарських речовин визначають їх спорідненість до біологічних мембран та здатність проникати крізь іонні канали. При попередніх дослідженнях потрібно визначити оптимальну хімічну модифікацію та поліморфну форму АФІ, оцінити її чистоту та якість, визначити температуру зберігання та термін придатності, а також зрозуміти її стабільність за різних умов обробки.

Нові хімічні речовини для місцевої доставки ліків часто спочатку не оптимізовані для місцевого застосування з точки зору медичної хімії, їх фізико-хімічні властивості не є ідеальними для проникнення через шкіру. Крізь біологічні мембрани проникають лише недисоційовані молекули. Потенційно кращу здатність проникати у глибокі шари шкіри та до кров'яного русла при нашкодженні мають гідрофобні речовини, молекули яких недисоційовані та мають середній розмір. Зазвичай проникають у роговий шар шкіри речовини з молекулярною масою меншою за 500 Дальтон, за винятком надзвичайно гідрофільних речовин. Деякі лікарські засоби при цьому можуть чинити небажані та системні ефекти (кортикостероїди, місцеві анестетики, саліцилова кислота).

Необхідно враховувати, що різні поліморфні форми препарату демонструють різні фізико-хімічні властивості, включаючи розчинність, стабільність, температуру плавлення, щільність, текстуру та поведінку при обробці. Розчинність АФІ та його дисперсія в основі можуть залежати від присутності конкретної поліморфної форми. Крім того, різні поліморфні форми одного і того ж активного інгредієнта можуть мати різні форми та розміри

частинок, що змінює мікроструктуру системи. Зміни в поліморфній формі препарату можуть призвести до відмінностей проникнення через шкіру.

На фармакологічну активність впливає також ступінь дисперсності речовини. З підвищенням дисперсності збільшується здатність речовини до дифузії з носія, що сприяє підвищенню концентрації АФІ на границі носій-шкіра. Розмір частинок подрібненого АФІ може змінюватись в препараті внаслідок агрегації або поділу фаз. Крім того, розмір частинок може впливати на такі властивості продукту, як гладкість і зернистість, які здатні обумовити комплаєнтність пацієнта.

Допоміжні речовини утворюють просту або складну основу, яка, залежно від її складу, може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію лікарської речовини. Основа є невід'ємною частиною м'яких лікарських форм. Тип основи, її реологічні властивості, наявність інших допоміжних речовин значно впливають на характер та силу терапевтичного ефекту. Загалом фізичні та хімічні властивості допоміжних речовин, такі як розчинність, температура плавлення, розмір часток, сумісність і поліморфний стан, вважаються ключовими критеріями при розробці рецептур. Різні сорти допоміжних речовин мають суттєвий вплив на якісні параметри кінцевої формули, а також на стабільність АФІ у препараті.

Типовими носіями у ЛЗ для нашкірного застосування, є емульсії різного типу, емульсійні креми типу «олія у воді» та «вода в олії», гідрогелі, ліпофільні гелі, гідрофільні та ліпофільні мазі. За об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ, основи м'яких ЛФ можна розташувати у порядку, наданому на рис. 2.3. Ця залежність може порушуватись для окремих речовин та основ.

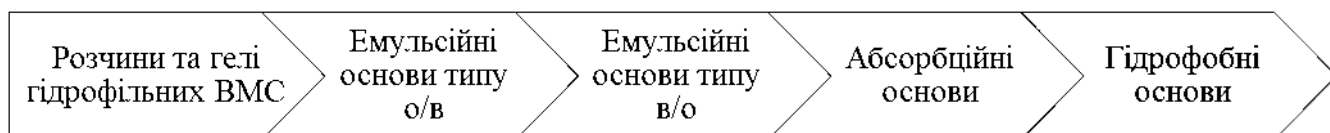


Рис. 2.3. Основи за об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ (у порядку зменшення) [джерело: власна розробка]

Консистенція та тип дисперсної системи можуть суттєво впливати на ефективність МЛЗ. Дрібнодисперсні емульсії краще віддають речовини шкірі, ніж «грубі» емульсії, водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини що містяться в кремні розчиняються у водних розчинах тканини, а жиророзчинні – у тканинному жирі причому краще проникають через сальні залози. При застосуванні парафіну, вазеліну та інших вуглеводневих сполук в якості основи МЛЗ утворюються мазі, які дуже погано змиваються водою, мають оклюзивний ефект та часто чинять лише поверхневу дію. Також мазі на основі вазеліну характеризуються підвищеною жирністю, що не завжди бажано при лікуванні та при деяких хворобах сприяє закупорці пор (акне). При додаванні емульгаторів типу в/о збільшується проникність та зменшується оклюзивний ефект, при додаванні емульгаторів о/в – утворюються емульсійні композиції, які змиваються та можуть бути нанесені навіть на вкриту волоссям шкіру, не мають суттєвих оклюзивних властивостей та дозволяють проникнути компонентам в товщу шкіри. Використання олій та воску у складі мазі сприяє підвищенню проникності.

Гелеві основи застосовують у медицині та косметології для приготування лікувальних гелів, кремів для жирної шкіри, гелів для догляду за шкірою та її похідними, тощо. Лікарські засоби на основі гелю найчастіше застосовують при гнійно-запальних процесах, алергічних висипках, свербіжу.

*Гелі* – м'які лікарські засоби для нашкірного застосування, які складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів. Як правило, гель може містити розчинену (однофазний) або дисперговану (двофазний) лікарську речовину в напівтвердій системі. Рідина в гелі утворює безперервну фазу із гелеутворювачем, що підвищує в'язкість, утворюючи пористу основу гелю. Як і у випадку з розчинами або суспензіями, рідка фаза може бути водною, спиртовою, сумішшю або неполярним

розчинником. Як гелеподібні розчини, безперервна фаза дозволяє безперешкодно дифундувати розчиненими молекулами через полімерний каркас, і вивільнення ліків з гелю практично еквівалентне вивільненню з простої розчину, якщо тільки ліки не зв'язуються з полімером у гелі, або якщо завантаження полімеру не утворює високов'язкий гель. Можливість введення біологічно активних речовин до складу гелів визначається їх структурою та властивостями. Зазвичай це речовини з молекулярною масою до 500 Дальтон, адекватною ліпофільністю та рН насиченого водного розчину 5-9.

*Поліморфізм допоміжних речовин* відомий у першу чергу для компонентів основи. Так, масло какао має декілька поліморфних модифікацій з різними температурами плавлення. Найбільш стабільною є  $\beta$ -модифікація з температурою плавлення 32-36°C. При зберіганні при температурі 10°C і нижче, утворюється модифікація з температурою плавлення 24-26°C, а при нагріванні вище 35°C – поліморфні модифікації з температурою плавлення 18-34°C. Також поліморфізм властивий для емульгатора цетостеариловий спирт. Більш стабільну систему дає застосування  $\beta$ -модифікації цетостеарилового спирту, яка при нагріванні до 38°C перетворюється на  $\alpha$ -модифікацію, що має температуру плавлення 51°C, тому мазі, що містять даний компонент необхідно зберігати при температурі нижче 25°C. Такі ж властивості поліморфізму демонструє ряд інших допоміжних речовин.

Полярність (гідрофільність чи ліпофільність) та в'язкість є важливими характеристиками основи лікарської форми, що суттєво впливають на фармако-терапевтичний ефект. Гідрофільні носії матимуть кращий вплив на достатньо зволожену, а ліпофільні – на суху шкіру.

Реологічні характеристики впливають на вивільнення ліків із препарату, проникнення через шкіру і утримання місцевих лікарських форм у шкірі. Крім того, реологічні властивості впливають на стабільність рецептури, зовнішній вигляд і продуктивність, які можуть змінюватися протягом терміну придатності продукту. Відмінності у в'язкопружних властивостях можуть призвести до

різниць у здатності до нанесення препарату для місцевого застосування, що призведе до відмінностей у відчуттях на шкірі. Продукти з низькою величиною в'язкості підходять для розподілення на великих ділянках, а з великою – для невеликих ділянок нанесення.

На вивільнення препарату на поверхню шкіри сильно впливають рН носія. У нормальних умовах рН шкіри складає близько 5. Застосування складу з високим або дуже низьким значенням рН може завдати шкоди шкірі. Тому рН препарату має бути відрегульований до фізіологічного рН шкіри. Однак необхідно враховувати, що ступінь іонізації препарату при конкретному рН має велике значення, оскільки неіонізовані молекули переважно дифундують через ліпофільні міжклітинні ділянки рогового шару.

У олійно-водних кремах стабілізація крапель олії в безперервній водній фазі зазвичай досягається за допомогою емульгаторів або полімерів з поверхнево-активною функціональністю. Емульгатори також можуть додаватися до складу деяких мазей та паст для покращення здатності змиватися водою і робить їх придатними для застосування на шкірі, вкритій волоссям. Правильно підібраний емульгатор може підсилити проникаючу дію.

Напівтверду консистенцію отримують шляхом додавання полімерів-загусників або жирних спиртів, моно- та дигліцеридів. Існує велика кількість загусників, на вибір яких впливають фізико-хімічні властивості препарату та сумісність із розчинником. Природні полімери (карагенани), рафіновані/синтетичні полімери (гідроксипропілметилцелюлоза або карбомери), зазвичай використовуються як гелеутворювачі.

Одним із підходів до розширення асортименту ліків, які можна ефективно доставляти шкірним шляхом, є використання підсилювачів проникнення, хімічних речовин, які взаємодіють зі складовими шкіри, щоб сприяти надходженню ліків. Проникнення може бути підсилене за рахунок введення до основи різних класів допоміжних речовин (сечовина 5-10%, саліцилова кислота 2-5%, пропіленгліколь 10-20%). Саліцилова кислота у концентрації 2-3%

розчиняє речовини рогового шару та має кератопластичну, а в концентраціях вище 3% - кератолітичну дію. Завдяки кератолітичному ефекту саліцилова кислота підсилює проникнення АФІ. Але у концентрації 10% і вище саліцилова кислота має їдку дію. Деякі речовини – активатори всмоктування (спирт етиловий та цетиловий, цетилпальмітат, ПЕО, ПАР тощо) підсилюють трансдермальне проникнення АФІ за рахунок розчинення ліпідних компонентів шкірного покриву або виконуючи роль со-розчинників.

Препарати для місцевого застосування, особливо якщо вони містять воду, повинні продемонструвати антимікробну ефективність. Для цього застосовують спирти, як правило, у концентрації понад десять відсотків, або консерванти, чи їх комбінації. Частим небажаним явищем при введенні консервантів є сенсibilізація та подразнення. Найбільш поширеним консервантом у дерматологічних та косметичних м'яких засобах є метилпарабен, який майже не викликає сенсibilізації, сумісний з великою кількістю основ, стабільний у широкому діапазоні рН (найкраща у діапазоні 4-5).

Важливим аспектом є трансформація складу препарату після нанесення на шкіру, який називають метаморфозом. У міру випаровування води або інших летких розчинників природа розчинника може суттєво змінитися. Насиченість може збільшуватися, якщо випаровується розчинник, або зменшуватися, якщо випаровується антирозчинник. Окрім перенасичення, на поверхні шкіри утворюється плівка, яка може покращити та подовжити профіль вивільнення.

При оцінці якості лікарських форм різних типів, необхідно враховувати, що гелі часто містять воду, етанол або інші леткі інгредієнти, які можуть випаровуватися після нанесення на шкіру. Це призводить до термодинамічно нестабільної перенасиченої системи та АФІ спонтанно кристалізуються. Крім випаровування співрозчинників, до зростання кристалів можуть призвести коливання температури, зміна рН, що знижує проникність препарату.

Застосування спиртів може призвести до створювання тимчасового «резервуару» у шкірі, у який потім розподіляються ліки. Подібні властивості

застосовуються при створенні деяких препаратів. Наприклад, водно-спиртових гелів ібупрофену. Ібупрофен має низьку розчинність у воді (менше 1 мг/мл), але добре розчинний в етанолі. У системі розчинників етанол-вода (20:80) його розчинність становить близько 10 мг/мл. Якщо гель, що містить 5 мг/мл, втирати в шкіру, спочатку ібупрофен буде розчинений у носії, але в міру випаровування етанолу вміст води підвищується, поки весь етанол не випарується і в якості розчиннику залишиться лише вода. У цей момент ібупрофен перевищує межу своєї розчинності, тому має максимальну термодинамічну активність, що призводить до збільшення доставки в тканину.

### *Вплив виробничих процесів на біофармацевтичні та фармакокінетичні властивості м'яких лікарських форм*

М'які лікарські форми – складні системи, які містять різноманітні структурні елементи. Переважно вони складаються з двох фаз, одна з яких є безперервною (зовнішньою) фазою, а інша дисперсною (внутрішньою) фазою. Активний інгредієнт часто розчиняється в одній фазі, але іноді, коли препарат не повністю розчинний, диспергується в одній або обох фазах, утворюючи трифазну систему. Часто властивості лікарської форми залежать від різних факторів, у тому числі розміру диспергованих частинок, поверхневого натягу між фазами, коефіцієнта розподілу активного інгредієнта між фазами та реології системи. Ці фактори разом визначають характеристики вивільнення препарату.

Загальними вимогами до виробництва м'яких лікарських засобів є забезпечення їх однорідності, необхідного розміру частинок, а також забезпечення належної мікробіологічної чистоти та вірного підбору основи.

Виготовлення препарату та додавання у його процесі допоміжних речовин часто вимагає спеціальної розробки виробничих процесів, пов'язаних зі швидкістю перемішування, температурою процесу або додаванням розчинників чи поверхнево-активних речовин. При розробці оптимального виробничого процесу, враховують усі критичні фактори, включаючи обладнання,

приміщення, виробничі змінні тощо. На характеристики та якість продукту впливають діапазон температур під час виробничого процесу (нагрівання та охолодження), методи та швидкості змішування, тиск і використання додаткових інструментів, таких як насоси.

Вибір температурного діапазону для виробництва має вирішальне значення не тільки для підтримки стабільності інгредієнтів, але й для розчинення та диспергування активних і допоміжних речовин. Надмірне нагрівання під час обробки може призвести до деградації інгредієнтів, тоді як недостатнє – може спричинити проблеми з розчинністю ліків. Графік зміни температури повинен бути точно адаптований до кожного процесу, оскільки надмірне або швидке охолодження може призвести до осадження або кристалізації розчинених інгредієнтів або зміни в'язкості. З іншого боку, у деяких випадках потрібне швидке охолодження відразу після нагрівання. Якщо температура водної фази набагато нижча, ніж температура олійної фази, розплавлені складові олійної фази можуть затвердіти при введенні у водну фазу та не сформувати належним чином емульсію. Успішна консистенція напівтвердих речовин залежить від відповідних швидкостей нагрівання та охолодження.

Швидкість і час змішування є критичними параметрами, які необхідно точно контролювати. Такий процес, як емульгування, вимагає змішування або гомогенізації з високим зсувом для отримання бажаного розміру крапель і дисперсії. У той же час, для виробництва гелів зазвичай потрібне змішування з низьким зсувом, щоб підтримувати в'язкість продукту. Для оптимізації часу змішування слід визначити мінімальний необхідний час для розчинення інгредієнтів і максимальний час змішування, перед яким в'язкість продукту знижується. Надмірне змішування може спричинити структурне руйнування полімерних гелів, що характеризується різким падінням в'язкості. У емульсійних композиціях надмірне змішування може призвести до передчасного розділення фаз, що призведе до різких змін у в'язкості.

Гомогенізація препарату призводить до зменшення розміру олійних крапель і сприяє їх рівномірному розподілу. Час гомогенізації може впливати на



фізичну стабільність препарату. Надмірна гомогенізація може нагрівати масу і викликати нестабільність термолабільного інгредієнту. Однак недостатня гомогенізація може спричинити недостатнє змішування водної та олійної фаз, що призведе до відмінностей у мікроструктурі або навіть поділу фаз напівтвердого продукту.

Подрібнення може безпосередньо впливати на розчинення інгредієнтів і впливати на в'язкість кінцевої рецептури. Іншим важливим фактором є швидкість подрібнення, яка може вплинути на розмір частинок і згодом вплинути на швидкість розчинення твердих інгредієнтів.

Етап, на якому інгредієнти вводяться під час виробництва м'яких лікарських форм, повинен бути правильно встановленим. Наприклад, якщо АФІ є термолабільним, його не можна вводити під час або незабаром після нагрівання поверхнево-активних речовин у воді та олії. Крім того, щоб уникнути осадження, перекристалізації або нестабільності, суміш також слід охолодити до відповідної температури перед додаванням активного інгредієнта до основи. Консерванти, такі як парабени, можуть бути включені в рецептуру безпосередньо перед емульгуванням, щоб зменшити час їх контакту з водорозчинними поверхнево-активними речовинами при вищій температурі, це запобігає нестабільності консервантів.

### ***Вплив особливостей застосування на ефективність м'яких ліків***

Під час зберігання або після нанесення на шкіру, в препараті для зовнішнього застосування можуть відбуватися метаморфічні зміни, які в кінцевому підсумку можуть спричинити зміну біологічної доступності, фармакотерапевтичного ефекту або відмову від застосування продукту. Метаморфоза може включати зміни у фізичних, хімічних або фармацевтичних властивостях продукту. Наприклад, зміни мікроструктури, такі як перенасичення та кристалізація, змінюють профіль проникнення АФІ, а також розчинність лікарського засобу та термодинамічну активність. Ці зміни можуть вплинути на

біодоступність продукту та його терапевтичний ефект. Фізична метаморфоза може включати зміни консистенції, реології або текстури продукту.

На ефективність МЛЗ може вплинути спосіб нанесення. Енергійне втирання сприяє підвищенню як глибини проникнення, так і кількості діючих речовин. Важливу роль при цьому відіграє стан шкіри (зволоження, пошкодження), локалізація використання (долоні, шкіра навколо очей тощо). Здорова шкіра характеризується величиною рН близько 5,5 та вмістом води в роговому шарі 10-20%. Патологічні стани, нанесення лікарських засобів, зволоження можуть змінити ці показники. Так, після купання або нанесення ряду дерматологічних препаратів вміст вологи у роговому шарі підвищується до 50-75%, що знижує його бар'єрну функцію та підвищує його проникність для лікарських засобів. Оклюзія також підвищує зволоження та проникність. Слід звертати увагу і на особливості вікової проникності шкіри та прийнятність застосування тих чи інших м'яких лікарських форм у пацієнтів різних вікових груп (табл. 2.1)

Таблиця 2.1

**Прийнятність нашкірних/трансдермальних лікарських форм  
у залежності від віку**

Лікарська форма	Недоношені новонароджені	Доношені новонароджені	Малюки і діти, що починають ходити	Діти дошкільного віку	Діти шкільного віку	Підлітки
Мазі, креми, гелі	4	4	4	5	5	5
Рідкі ЛФ	4	4	4	5	4	4
Трансдермальні пластирі	1	2	2	4	4	5

Цифрами у таблиці позначено: 1 – не застосовується; 2 – застосовується, але є певні складності; 3 – можливе застосування; 4 – належна прийнятність; 5 – найкраще застосування, якому слід надати перевагу.

Загалом для тривалого перебування на шкірі перевагу віддають більш в'язким засобам, а більш рідкі композиції частіше застосовують для швидкого короткочасного проникнення речовини до шкіри.

Як у клінічній, так і в косметичній сферах тип шкіри може впливати на вибір основи рецептури, загалом. Для нормального та жирного типів шкіри перевага часто надається гелям, для нормальної та сухої шкіри – лосьйонам, для сухої – кремам.

При доборі лікарської форми одним з факторів є ділянка тіла, на яку наноситься засіб. На вкритих волоссям ділянка (шкіра голови тощо) слід уникати застосування засобів, які погано змиваються, віддаючи перевагу більш рідким композиціям (лосьйони, лініменти), а у шкірних складках, які зазвичай більш зволожені, слід уникати оклюзійних засобів. Для ділянок шкіри, які можуть торкатися або тертися (пахова западина, руки) більше підходять креми або лосьйони. Також порівняно більшу здатність до поглинання демонструють ділянки у шкірних складках, паху та пахових западинах, ділянка за вухом, шкіра повік та мошонки, а відносно малу – ділянки долоні, підощви). Товщина шкіри відрізняється від однієї ділянки тіла до іншої, і, як наслідок, швидкість всмоктування деяких ліків також може відрізнятися. З цієї причини, наприклад, скополамінові пластирі, які використовуються для запобігання нудоті та блювоті, спричиненій захитуванням, слід розміщувати за вухом, де швидкість всмоктування є найбільшою, щоб рівні препарату в плазмі залежали від вивільнення препарату, а не від сукупності вивільнення та поглинання.

Безперечно, важливим є врахування типу ураження шкіри, на яку наноситься засіб. Для вологих, везикулярних, «мокнучих» уражень перевагу віддають лосьйонам, кремам або гелям – засобам, що містять воду. Для потовщених, сухих ділянок кращими будуть засоби, що не містять вологи – мазі, пасти.

Може бути застосована наступна спрощена схема рішень для вибору місцевих і трансдермальних композицій, яка враховує стан шкіри (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Спрощена схема прийняття рішень для вибору місцевих і трансдермальних ЛФ з урахуванням стану шкірного бар'єру [джерело: 10]

Важливим аспектом застосування м'яких лікарських засобів є їх дозування. Стандартними кількостями лікарських засобів для зовнішнього застосування, необхідними для обробки поверхні двічі на день протягом тижня вважаються кількості, представлені у таблиці 2.2.

**Стандартні кількості ЛЗ для зовнішнього застосування  
(з розрахунку 2 р/день протягом тижня)**

<b>Ділянка тіла</b>	<b>Крем / мазь / паста</b>	<b>Рідкий препарат</b>
Обличчя	5-15 г	100 мл
Долоня	15-50 г	200 мл
Рука	50-150 г	200 мл
Нога	100-300 г	200 мл
Тулуб	200-500 г	500 мл
Тіло повністю	500-1500 г	500 мл

Також слід звертати увагу на прийнятність для користувача, зокрема частоту нанесення засобу, його здатність лишатися на шкірі або бруднити одяг. Жирні засоби не рекомендовано застосовувати у денний час, якщо є альтернативний засіб.

Креми більш економічні, ніж мазі та пасти, за рахунок простішого нанесення. Зазвичай кількість мазі, необхідної для лікування, у 1,5-2, а пасти у 2-3 рази більша, ніж кількість крему.

Якщо в інструкції з застосування не вказано інше та відсутній дозуючий пристрій, який дозволяє відміряти точну дозу м'якого лікарського засобу, особа, що наносить МЛЗ, може відміряти так званий *finger-tip unit (FTU, в українській термінології окрема назва відсутня)* – кількість препарату, що видається з туби з отвором 5 мм та займає на вказівному пальці дорослої людини відстань від його кінчика до найближчого суглоба (рис. 2.5). 1 FTU прийнято вважати рівною 500 мг (приблизно 500 мг ЛЗ у чоловіків, приблизно 400 мг у жінок). Така кількість МЛЗ вкриває приблизно 1,6% площі тіла дорослої людини.



Рис. 2.5. Особливості дозування МЛЗ (значення 1 FTU) [джерело: 15]

Рекомендованими дозами МЛЗ (мазі, креми) для дорослих є дози, надані у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

### Рекомендовані дози МЛЗ для дорослих

Ділянка нанесення	FTU	Ділянка нанесення	FTU
Волосиста частина голови (Scalp)	3	Сідниці (Buttocks)	4
Обличчя та шия (Face & Neck)	2,5	Коліна (Knees)	1
Кисть руки з одного боку або пальці з обох боків (1 Hand-front/back/fingers)	1	Тулуб (Trunk anterior + posterior)	8 кожна сторона/16
Рука з долонею (1 Entire arm & hand)	4	Статеві органи (Genitalia)	1
Лікті (Elbows)	1	Спина з сідницями (Back and Buttocks)	7
Ступня з однієї сторони або пальці ніг (1 Foot-top/sole/toes)	1,5	Груди та живіт разом (Front of chest + abdomen)	7
Нога зі ступнею (1 entire leg + foot)	8	Тіло повністю	Приблизно 40

Для дітей дозування визначається виключно лікарем, але можуть бути запропоновані наступні дози (табл. 2.4):

**Примірні дози МЛЗ для дітей**

Вік	Ділянка нанесення				
	Обличчя та шия	Рука з долонею	Нога зі ступнею	Тулуб – передня частина	Тулуб – спина та сідниці
3-6 місяців	1	1	1,5	1	1,5
1-2 роки	1,5	1,5	2	2	3
3-5 років	1,5	2	3	3	3,5
6-10 років	2	2,5	4,5	3,5	5

Наприклад:

Доросла жінка без особливостей фізичного складу застосовує крем один раз на день на обидві руки. Тоді на 1 застосування:

$$2 \times 3 \text{ FTU} \times 0,4 \text{ г} = 2,4 \text{ г}$$

$$\text{За тиждень це } 2,4 \times 7 = 16,8 \text{ г.}$$

Фармацевтична промисловість випускає мазі у контейнерах різної місткості в діапазонів переважно від 10 г до 100 г. У залежності від курсу лікування, ми можемо пропонувати пацієнтці туби різної місткості. Так, туби місткістю 30 г вистачить на 12 повних днів лікування.

***Тестовий контроль***

1. Які фізичні фактори можуть впливати на фармакотерапевтичний ефект м'яких лікарських засобів:

- A. стан шкірних покривів
- B. фізико-хімічні властивості АФІ
- C. концентрація АФІ
- D. реологічні властивості основи
- E. технологія виготовлення

2. Бар'єрні властивості шкіри визначає:

- A. роговий шар
- B. епідерміс
- C. дерма
- D. підшкірна тканина
- E. тканинний жир

3. Як температура тіла впливає на проникнення діючих речовин через шкіру?

- A. зміна температури не впливає на проникнення
- B. зменшується проникаюча здатність
- C. збільшується проникаюча здатність
- D. збільшується час проникнення
- E. змінює механізм транспортування речовин

4. Який клас сполук має кращу здатність до проникнення у глибинні шари шкіри:

- A. гідрофобні
- B. гідрофільні
- C. нейтральні
- D. амфільні
- E. клас сполук не впливає на схильність проникнення

5. Яка група допоміжних речовин застосовується для покращення проникнення у м'яких лікарських засобах?

- A. активатори всмоктування
- B. основи
- C. консерванти
- D. віддушки
- E. антиоксиданти



6. Які типи основ виявляють найменшу здатність до вивільнення АФІ та використовуються для створення мазей поверхневої дії:

- A. поліетиленоксидні основи
- B. емульсійні основи вода в олії
- C. емульсійні основи олії у воді
- D. гелеві основи
- E. жирові основи

7. Які типи основ виявляють найбільшу здатність до вивільнення АФІ та використовуються для створення мазей поверхневої дії:

- A. емульсійні основи складу вазелін-вода очищена-метилцелюлоза
- B. емульсійна основа складу вазелін-вода очищена-емульгатор Т-2
- C. гідрофільні основи
- D. жирові основи
- E. гелеві основи

8. Який технологічний процес виготовлення м'яких ліків призводить до зменшення розміру олійних крапель, сприяє рівномірному їх розподілу?

- A. гомогенізація
- B. парфумування
- C. нагрівання
- D. розчинення
- E. суспендування

9. Який тип м'яких лікарських форм рекомендовано застосовувати при лікуванні сухої, потовщеної шкіри?

- A. лініменти
- B. жирові мазі
- C. емульсійні мазі

- D. олеогелі
- E. гідрогелі

10. Яку лікарську форму краще застосовувати на ділянках шкіри, що вкрита волоссям?

- A. лініменти
- B. жирові мазі
- C. емульсійні мазі
- D. олеогелі
- E. гідрогелі

### *Ситуаційне завдання*

Проаналізуйте наведені у таблиці м'які засоби з діючою речовиною Fluocinolone acetonide (Флютиказон).

1. Вкажіть віковий діапазон, у якому можна застосовувати наведені засоби.

2. Із наданих прикладів, оберіть один та розрахуйте кількість засобу, що потрібна для нанесення на зазначену ділянку тіла 2 рази на день протягом тижня. Розрахунок слід здійснювати для дорослого білого чоловіка середньої ваги та зросту, без фізичних та фізіологічних особливостей. Чи безпечним є використання такої дози?

3. Коротко проінструкуйте пацієнта щодо застосування обраного засобу.

Найменування	Віковий діапазон	Кількість на одне застосування та загальна кількість із розрахунку 2 р/день протягом тижня				
		Волосиста частина голови	Обличчя та шия	Руки з долоньями	Ноги зі ступнями	Сідниці
АЛЕРГОДЕРМ мазь, 0,25 мг/г по 15 г у тубі, по 1 тубі у коробці з картону						
ФЛУЦИНАР® мазь, 0,25 мг/г, по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці						
СИНАФЛАНУ МАЗЬ (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика») мазь 0,025 %; по 10 г у тубі; по 1 тубі в пачці						
ФЛУЦИНАР® гель, 0,25 мг/г по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці						
СИНАФЛАН ФОРТЕ-ДАРНИЦЯ крем, 1 мг/г по 15 г у тубі; по 1 тубі в пачці						

### Перелік використаної літератури

#### **Нормативно-законодавчі документи:**

1. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.

4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

5. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ42-3.15: 2014. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-3-15-2014>

### **Основна**

6. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с.

7. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

8. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

### *Додаткова*

9. Appropriate application of your topical corticosteroid [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bit.ly/3AazBXv>
10. Aulton's Pharmaceuticals. The Design and Manufacturing of Medicines [Электронный ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступа: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>
11. Dermatological preparations for the tropics. A formulary of dermatological preparations and background information on choices, production and dispensing. [Электронный ресурс]/ P. Bakker, H. Woerdenbag, V. Gooskens et al.. – Groningen : s.n., 2012. – Режим доступа: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/14698802/Dermpreps.pdf>
12. Design, Preparation, and Characterization of Effective Dermal and Transdermal Lipid Nanoparticles: A Review [Электронный ресурс] / D. Khater, H. Nsairat, F. Odeh et al. // Cosmetics. – 2021- Vol. 8, Is. 39. – Режим доступа: <https://bit.ly/3c9GkJ6>
13. Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations. Recent and Future Trends in Pharmaceutics [Электронный ресурс] / Ed. by A. K. Nayak, K. K. Sen. – Academic Press, 2024. – Vol. 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01324-9>
14. Fingertip unit [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bit.ly/3AE6Ofp>
15. How to apply topical medications on the skin [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sidemast.org/blog/how-to-apply-topical-medications-on-the-skin>
16. Pliopoulos F. The role of excipients in promoting topical and transdermal delivery: Current limitations and future perspectives [Электронный ресурс] / F. Pliopoulos, B. C. Sil, C. L. Evans // Frontiers in Drug Delivery. – 2022. – Vol. 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fddev.2022.1049848> .

17. Improved Topical Drug Delivery: Role of Permeation Enhancers and Advanced Approaches [Електронний ресурс] / V. Hmingthansanga, N. Singh, S. Banerjee et al. // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122818>
18. Member Benefit: Topical Medication Days’ Supply [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncpa.co/pdf/topical-medication-chart.pdf>
19. Metamorphosis of Topical Semisolid Products—Understanding the Role of Rheological Properties in Drug Permeation under the “in Use” Condition [Електронний ресурс] /X. Jin, SE Alavi, A. Shafiee et al. // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, №6. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061707>
20. Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. / S. Namjoshi, M. Dabbaghi, M. S. Roberts et al. // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, №3. -Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030287>
21. Rahma A. Skin barrier function in infants: update and outlook [Електронний ресурс] / A. Rahma, M. E. Lane // *Pharmaceutics*. – 2022. -Vol. 14 №2. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390%2Fpharmaceutics14020433>
22. Rational Design of Topical Semi-Solid Dosage Forms-How Far Are We? [Електронний ресурс] / M. E. Herbig, D.-H. Evers, S. Gorissen, M. Köllmer // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, №7. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071822>
23. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред.. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
24. Масло какао | Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1344/maslo-kakao>

## **Тема 3. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти інгаляційних препаратів**

**Форма і тривалість заняття:** семінарське (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** узагальнити та систематизувати знання про інгаляційні лікарські засоби, їх класифікацію, вплив лікарської форми, складу та застосовуваних способів введення і пристроїв на біофармацевтичні та фармакокінетичні особливості, у тому числі вивільнення АФІ з лікарської форми, абсорбцію та загальну терапевтичну дію препарату.

### **Питання для контролю знань**

1. Особливості інгаляційного шляху введення. Лікарські форми для інгаляцій
2. Вплив фізико-хімічних властивостей та допоміжних речовин інгаляційних лікарських форм
3. Фармацевтичне консультування та особливості пристроїв для інгаляційного введення

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### ***Особливості інгаляційного шляху введення. Лікарські форми для інгаляцій***

Інгаляційний шлях введення лікарських засобів – це перспективний неінвазивний шлях доставки лікарських засобів. Шляхом інгаляції вводять як леткі, так і нелеткі лікарські речовини різних фармакологічних груп – анестетики, бронходилататори, антибіотики тощо. Зазвичай цей шлях використовується для введення препаратів, що специфічно діють на легені, а також газів для загальної анестезії. Також за допомогою інгаляційного шляху вводяться лікарські засоби для розпилення, такі як тобраміцин, пентамідин,

альбутерол, які застосовують шляхом розпилення найдрібніших часточок за допомогою спеціальних пристроїв (ультразвукових або струменевих небулайзерів).

Дихальні шляхи розділяють на верхні (ніс, глотка, горло та гортань) і нижні (трахея, бронхи, бронхіоли, альвеолярні області). Інгаляційні препарати, призначені для місцевої дії, для лікування або профілактики захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і муковісцидоз, повинні всмоктуватися в тканину легень для досягнення фармакологічної дії.

Введення препарату в місці його дії може призвести до швидкого початку дії. Так, H1-гістамінові рецептори локалізовані у м'язах бронхів, кишок, артерій, вен, капілярів, серця, нейронах ЦНС, тому блокатори H1-гістамінових рецепторів доцільно доставляти до поверхні бронхів, де є чутливі гладкі м'язи. У той же час, для кортикостероїдів більш доцільним є доставлення до респіраторного епітелію (від трахеї до поверхні альвеол), а препарати для системної терапії – до альвеолярного епітелію.

Поверхня всмоктування, до якої доставляються лікарські засоби шляхом інгаляції, доволі велика (до 100-140 м<sup>2</sup>). Але необхідно враховувати, що клітинний склад епітеліальних покривів у легенях відрізняється в різних сегментах. Альвеолярний епітелій значно тонший у порівнянні з іншими слизовими, покритий тонким шаром перичиліарної рідини та слизу; виявляє добру проникність та прийнятну метаболічну ємність. При застосуванні інгаляційних препаратів, частинки АФІ повинні змочитися та розчинити в епітеліальній рідині, а потім проникнути через клітинну мембрану, щоб далі потрапити до клітини. Щоб бути доступними для всмоктування, необхідно врахування механізму очищення в легенях, який може знижувати біодоступність препарату.

Порівняно з доставкою пероральним або парентеральним шляхом, інгаляційно можна призначати менші дози, тим самим зменшуючи потенційну



частоту несприятливих системних ефектів і знижуючи витрати на ліки. У той же час, сучасні пристрої для інгаляції зазвичай не можуть зручно доставляти дозу, що перевищує 5-10 мг препарату, тому препарати для легеневої доставки мають бути активними у малому дозуванні. Використання інгаляційного шляху введення може бути доцільним, якщо препарат при пероральному введенні погано всмоктується (наприклад, кромоглікат натрію) або швидко метаболізується (наприклад, ізопреналін). Також може бути корисним уникнення метаболізму першого проходження у печінці, хоча самі легені мають певну метаболічну здатність і в окремих випадках впливати на біодоступність.

Через велику площу поверхні, велику кількість капілярів і тонкість повітряно-кров'яного бар'єру легені можуть бути використані як ідеальний шлях доставки ліків, що мають системну дію, у тому числі для генної терапії та вакцин. Такий підхід використовують для лікування мігрені за допомогою ерготаміну та діабету за допомогою інсуліну, а потенціал доставки через дихальні шляхи таких препаратів як інсулін, вакцини та гормон росту, зараз добре встановлений.

Для інгаляційних препаратів, призначених для системної дії, АФІ повинен транспортуватися через клітину до кровотоку.

Проникнення у легенях може бути трансцелюлярним (через клітинну мембрану) або парацелюлярним (у просторі між епітеліальними клітинами). Трансцелюлярне проникнення може бути як пасивним, так і активним, тоді як парацелюлярний транспорт може бути лише пасивним. Пасивний транспорт відбувається за градієнтом концентрації. Пасивний трансцелюлярний транспорт може відбуватися шляхом дифузії або транспортом, опосередкованим носіями, тоді як активному транспорту сприяють транспортні білки, які забезпечують транспорт, опосередкований переносником. Більшість ліків всмоктується шляхом пасивної дифузії. Молекули ліпофільних лікарських засобів мають високу перевагу для дифузії через ліпофільну клітинну мембрану, тому невеликі ліпофільні лікарські засоби часто мають високу проникність. Для гідрофільних молекул розміром більш ніж 0,6 нм альвеолярний епітелій є значущим бар'єром,

хоча здатність легень поглинати полярні та високомолекулярні сполуки краща, ніж у прямої кишки. Макромолекулярні препарати менше 40 000 Да відносно швидко всмоктуються в легенях (Т<sub>max</sub> інсуліну 15–60 хвилин), тоді як молекули більше 40 000 Да всмоктуються повільніше (Т<sub>max</sub> альбуміну 20 годин).

Парацелюлярний транспорт відбувається через водянисті канали між епітеліальними клітинами, і вважається, що цей шлях переважно транспортує невеликі гідрофільні молекули ліків.

Щоб ліки потрапили до дихальних шляхів, вони повинні бути представлені у вигляді аерозолію (за винятком медичних газів та парів). Осадження препарату у дихальних шляхах залежить від таких факторів, як фізико-хімічні властивості препарату, форма випуску, спосіб (пристрій) доставлення і фізіологічні властивості пацієнта (паттерни дихання, клінічний статус тощо).

Лікарські засоби для інгаляції можуть бути представлені як рідкими, так і твердими системами, призначеними для введення в легені у вигляді парів або аерозолів із метою досягнення місцевої або системної дії. ДФУ 2.0 розділяє лікарські засоби для інгаляцій на декілька категорій (рис. 3.1).

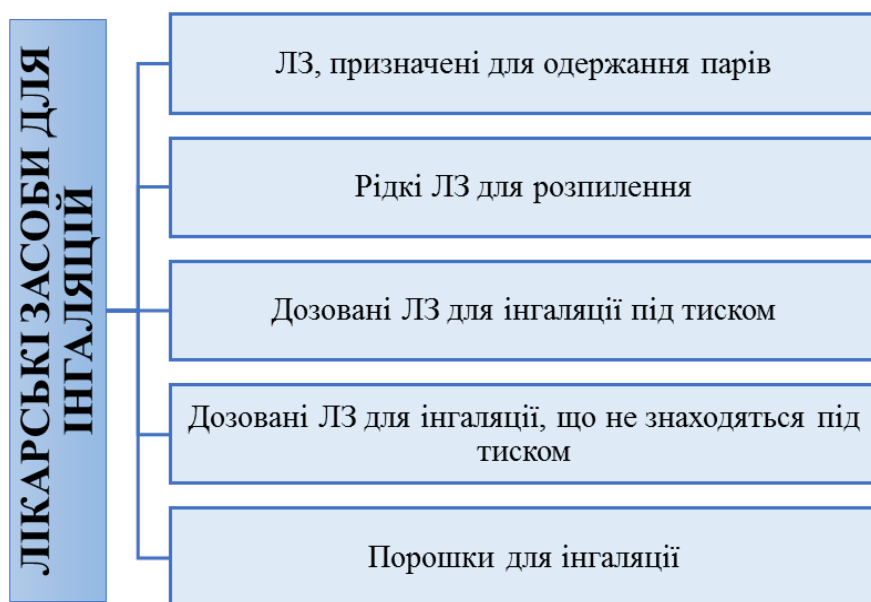


Рис. 3.1. Лікарські засоби для інгаляцій: класифікація [джерело: власна розробка]

*Лікарські засоби, призначені для одержання парів*, - розчини, емульсії або тверді лікарські засоби, які звичайно додають до гарячої води і вдихають одержані пари.

*Рідкі лікарські засоби для розпилення* - розчини, суспензії або емульсії, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів.

*Дозовані лікарські засоби для інгаляції під тиском* – розчини, суспензії або емульсії, які випускаються у спеціальних контейнерах, споряджених дозуючим клапаном, знаходяться під тиском, створеним підходящим пропелентом або підходящою сумішшю пропелентів, які також можуть виступати як розчинники.

*Дозовані лікарські засоби для інгаляції не під тиском* – розчини, суспензії або емульсії, що випускаються у контейнерах, споряджених інгалятором, що перетворює рідини на аерозолі за допомогою одного або декількох струменів рідини, ультразвукової вібрації або інших методів. Об'єм рідини для перетворення на аерозоль заздалегідь дозовано або дозується інгалятором так, щоб дозу, що доставляється інгалятором, можна було б вдихати одним або більше вдихами.

*Порошки для інгаляції* – однодозові або багатодозові порошки з підходящим носієм або без нього, які звичайно застосовують за допомогою інгалятора для сухих порошоків.

Переваги аерозольних інгаляцій включають, з одного боку, доставку невеликих молекул зі швидким початком дії, низьким метаболізмом і високою біодоступністю, зменшенням побічних ефектів тоді як, з іншого боку, макромолекули можна доставляти, уникаючи інвазивних внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій (рис. 3.2). Порівняно з пероральним прийомом, при інгаляційному шляху обминається травна система, яка в багатьох випадках розщеплює препарат, що надає кращого ефекту при значно менших дозах.

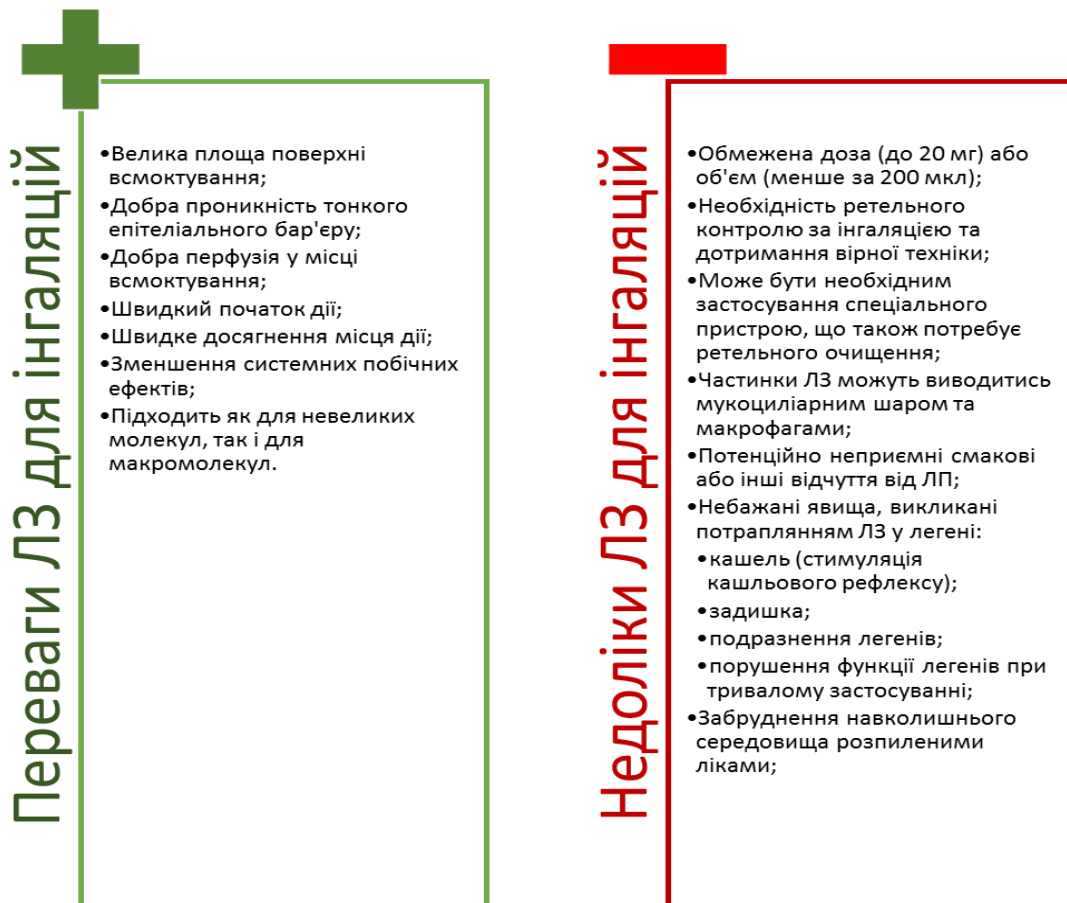


Рис. 3.2. Переваги та недоліки ЛЗ для інгаляцій [джерело: власна розробка]

Тим не менш, легеневі системи доставки демонструють різні недоліки. Наприклад, невелика кількість допоміжних речовин, схвалених для інгаляційної терапії, які повинні відповідати вимогам щодо ізотонічності, стерильності, обмежень рН (від 3 до 8,5), біосумісності та гарних аерозольних властивостей. Інгаляційна терапія все ще страждає від низької ефективності при використанні звичайних інгаляторів, зокрема в дитячому віці.

### *Вплив фізико-хімічних властивостей та допоміжних речовин інгаляційних лікарських форм*

З біофармацевтичної точки зору, лікарські засоби, що застосовуються для інгаляції, повинні бути оптимізовані для доставки ліків до легень. Біодоступність

інгаляційних препаратів залежить від різних факторів. Глибина проникнення аерозолю залежить від розмірів частинок – чим менші частинки, тим глибше вони потраплять до дихальних шляхів.

Розчинність у воді є бажаною властивістю для ліків, що вводяться у легені. Однак, оскільки вони доставляються у вигляді дуже маленьких крапель або частинок і стикаються з достатньою кількістю рідини на поверхні дихальних шляхів для їх розчинення, розчинність у воді рідко є обмежуючим фактором. Розчинність лікарського засобу в пропеленті, розмір його частинок і характеристики поверхні впливатимуть на легкість, з якою він може створювати аерозоль в діапазоні, придатному для вдихання.

Швидкість розчинення частинок у легенях залежить від коефіцієнта дифузії молекули препарату до епітеліальної рідини, довжини дифузії (відстані, яку повинна пройти частинка), площі поверхні частинки і різниці між розчинністю та концентрацією в епітеліальній рідині.

Коефіцієнт дифузії молекули ліків залежить від розміру молекули та в'язкості епітеліальної рідини, яка регулюється її складом. Тому дифузія молекули ліків може бути досить різною в двох різних областях легень, що необхідно враховувати для досягнення кращої біодоступності препарату. Довжина дифузії вважається рівною товщині шару води, що оточує частинку. Доступна площа поверхні частинок залежить від розподілу частинок за розміром і формою. Менший розподіл частинок за розміром дає більшу доступну площу поверхні, що призводить до вищої швидкості розчинення. Менш зволожена частинка матиме меншу доступну площу поверхні. Змочуванню частинок сприяє наявність поверхнево-активної речовини, яка зменшує поверхневий натяг і тим самим збільшує швидкість змочування.

У випадку системної доставки абсорбція ліків залежить як від розмірів частинок, так і від їх гідрофобності або гідрофільності. Гідрофобні сполуки зазвичай поглинаються зі швидкістю, яка залежить від їхніх коефіцієнтів розподілу олія-вода, тоді як гідрофільні матеріали погано поглинаються через

пори мембрани зі швидкістю, обернено пропорційною розміру молекули. Таким чином, мембрана дихальних шляхів, як і шлунково-кишковий тракт, є переважно проникною для неіонізованої форми ліків. Деякі препарати, такі як кромоглікат натрію, частково поглинаються за допомогою механізму активного транспорту, а великі макромолекули можуть поглинатися шляхом трансцитозу.

Швидкість всмоктування ліків і, як наслідок, дія препарату можуть залежати від складу препарату. Пришвидження дії можна досягти за допомогою застосування розчинів або порошків водорозчинних солей, тоді як уповільнення або тривале всмоктування – за допомогою суспензій, порошків менш розчинних солей або нових систем доставки ліків, таких як ліпосоми, мікросфери та наноносії.

Аерозолі під тиском можуть бути виготовлені у вигляді розчинів або суспензій ліків у зрідженому пропеленті. У системах інгаляторів сухого порошку (DPI), які зараз користуються підвищеною увагою, препарат вдихається у вигляді хмари дрібних твердих частинок. Тому сьогодні велика увага приділяється структурі та морфології компонентів, їх кристалічності, поліморфізму і вмісту вологи.

Після успішного вдихання, леткі речовини швидко всмоктуються і надають терапевтичний ефект. Нелеткі лікарські речовини (тверді або рідкі) у дихальні шляхи вводяться у вигляді тонких аерозолів. Частинки аерозолів тривалий час знаходяться у зваженому стані, не зсідуючи під дією сили тяжіння. Осадження частинок є визначальним фактором ефективності переважної більшості інгаляційних лікарських форм. Воно може відбуватися за допомогою різних процесів, головним чином інерційного зіткнення, седиментації, дифузії, електростатичного осадження.

Принципово важливою фізичною властивістю аерозолю для інгаляцій є розмір частинок. Щоб досягти поверхні нижніх дихальних шляхів і альвеол, пристрій для доставки повинен виробляти частки лікарського засобу, досить малі, щоб їх можна було перенести повітряним потоком без осідання у звуженнях

стінок дихальних шляхів. Також розмір частинок визначає формування агломератів, а також питому площу поверхні та тертя, які впливають на сипучість порошку та вивільнення з порошкового інгалятора.

Здатність частинки рухатися з повітряним потоком визначають такі її властивості, як діаметр (розмір) частинки, її форма та щільність. Аеродинамічний діаметр поєднує ці властивості, визнаючи, що дві частинки з однаковим діаметром, але різною щільністю або формою, не будуть текти з потоком повітря в легені однаковим чином.

Частинки або краплі ліків у інгаляційних ЛФ можуть мати розмір від 0,5 до 80 мкм. Прийнято вважати, що розмір (аеродинамічний діаметр) часток, що застосовуються у дозованих порошкових інгаляторах, повинен знаходитись у діапазоні від 1 до 5 мкм. Для частинок різного розміру важливими є різні механізми осадження у дихальних шляхах.

Великі частинки або краплі з аеродинамічним діаметром близько 5 мкм і вище, осідають у верхніх дихальних шляхах, зокрема ротоглотці переважно через зіткнення, швидко видаляються з легенів у процесі мукоциліарного кліренсу і проковтуються. Як наслідок, препарат стає доступним для системної абсорбції та потенційно може викликати побічні ефекти. Аерозолі кортикостероїдів досить великого розміру можуть осідати навіть у ротовій порожнині та горлі, потенційно спричиняючи побічні ефекти, включаючи кандидоз порожнини рота.

Для проникнення в периферичні області аерозолям потрібен розмір менший ніж 5-6 мкм (т.з. «фракція дрібних частинок»), але необхідно враховувати, що частинки з розміром менше 2 мкм є кращим для альвеолярного осідання. Частинки діаметром 1-5 мкм осаджуються під дією гравітації в нижніх дихальних шляхах, особливо під час повільного, глибокого дихання. Із частинок дуже малого розміру (<1 мкм) приблизно половина буде осідати в альвеолах, тоді як решта буде видихатися, що супроводжується недостатньою ефективністю.

Визначення розміру АФІ особливо важливо при лікуванні певних станів, коли необхідно настроїти проникнення до визначених областей дихальних шляхів; наприклад, лікування та профілактика альвеолярної інфекції *Pneumocystis carinii pneumonia*.

Згідно останні дослідів, у складі препаратів для введення у дихальні шляхи рекомендується застосовувати подовжені пористі частинки з низькою щільністю. Пористі частинки з великим фізичним діаметром порядку 20 мкм ефективно доставляються в легені та осідають у них. Їх низька щільність через пористість або порожнисту структуру означає, що такі частинки мають малий аеродинамічний діаметр і, таким чином, переносяться повітрям, яке вдихається, глибоко в легені. Крім того, великі частинки менш схильні до агрегації, ніж дрібніші, в той же час, вони занадто великі, щоб їх видаляли з дихальних шляхів альвеолярні макрофаги. Таким чином, пористі частинки демонструють меншу агрегацію частинок і підвищену ефективність доставки в легені, ніж тверді сферичні частинки.

Крім власне фізичного розміру важливою є зміна розміру частинок під дією вологого (до 99%) середовища дихальних шляхів. Висока вологість викликає конденсацію води на поверхні частинок. Для нерозчинних у воді матеріалів це призводить до виникнення тонкої плівки води, у розчинних речовинах на поверхні частинки утворюється розчин, що завдає подальшу конденсацію вологи на поверхні та збільшення їх розміру (гігроскопічне зростання) з осадженням на більш високих ділянках дихальних шляхів.

Для рідин для небулайзерів важливими показниками є в'язкість та поверхневий натяг рідини, що розпилюється, оскільки для подолання сил в'язкості та створення нової поверхні потрібна енергія. Загалом, розмір аерозольних крапель обернено пропорційний в'язкості для струменевих і сітчастих розпилювачів і прямо пропорційний в'язкості для ультразвукових розпилювачів, причому більш в'язкі розчини вимагають довшого часу для розпилення до сухого стану та залишають більші залишкові об'єми в небулайзері



після розпилення. Ефекти поверхневого натягу більш складні, але зазвичай зменшення поверхневого натягу пов'язане зі зменшенням середнього розміру частинок аерозолі.

Лікарські засоби для інгаляції можуть містити пропеленти, співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини тощо. Ці допоміжні речовини не мають негативно впливати на функції слизової оболонки або війок дихального тракту. Допоміжні речовини використовують для покращення рецептури шляхом зменшення адгезії частинок і покращення дисперсії порошку. Вони також можуть підвищувати фізичну або хімічну стабільність препарату, його механічні властивості, покращувати поглинання або вивільнення АФІ тощо. Для забезпечення кращої текучості порошку, діючу речовину у порошкових лікарських засобах для інгаляцій змішують з наповнювачем-носієм, що має більш великі частки. Одним з частих наповнювачів для дозованих порошкових інгаляторів є  $\alpha$ -лактози моногідрат. Допоміжні речовини зазвичай містяться у відносно великих кількостях на відміну від АФІ, так як вони забезпечують об'ємну масу, полегшуючи дозування та роздачу препарату.

У лікарських засобах, що знаходяться під тиском, застосовуються евакуаційні гази, що створюють тиск. В якості пропелентів використовують зріджені гази (хладони, фреони, вуглеводні пропанового ряду, хлоровані вуглеводні), стиснені гази (азот, вуглець діоксид), легколеткі органічні розчинники (метиленхлорид, етиленхлорид). Сьогодні найбільш поширені пропеленти - HFA-134a (трифтормонофторетан) і HFA-227 (гептафторпропан), які не руйнують атмосферу, є негорючими та нетоксичними. У той же час вони є не дуже добрими розчинниками для ПАР, що входять до складу ряду засобів, що знаходяться під тиском.

У аерозолях-розчинах, які містять лише АФІ, співрозчинники та пропелент, кінцевий розподіл частинок за розміром залежить від вибору пропеленту та концентрації нелеткого компонента (тобто АФІ), який впливає на

залишковий розмір частинок. У цьому випадку на ефективність препарату впливає також вибір співрозчинника та його концентрація. До складу деяких засобів, що як пропелент містять гідрофторвуглеці, входять в якості співрозчинників етанол або 2-пропанол. У той же час їх порівняно низька летючість у ряді випадків може збільшити розмір краплин аерозолі та уповільнити випаровування пропеленту.

Більшість інгаляцій під тиском сьогодні представлені аерозолями-суспензіями. Це трифазні системи, для яких характерні усі проблеми, властиві суспензіям – злежування, агломерація та ріст частинок. Зазвичай розмір частинок у таких системах знаходиться у діапазоні 2-5 мкм. В якості суспендіючих агентів вони містять лецитин, олеїнову кислоту, сорбітантріолеат (0,1-2,0%), часто у комплексі зі співрозчинником-етанолом. Додавання гліцерину до складу аерозолі також зменшує леткість.

Таким чином, у аерозолях-розчинах та аерозолях-суспензіях допоміжні речовини можуть суттєво вплинути на біологічну доступність.

*Рідини для небулайзерів* – це зазвичай водні ізоосмотичні рідини, іноді з додаванням співрозчинників (етанол), антиоксидантів та консервантів. Ряд допоміжних речовин можуть викликати бронхоспазм, тому такі стабілізатори, як сульфіти, є небажаними. Рідини для небулайзерів мають рН 3-10, тому що гіпо- та гіперосмотичні розчини та розчини з високою концентрацією іонів водню можуть викликати бронхоконстрикцію.

Палітра схвалених допоміжних речовин для виготовлення сухих порошкових інгаляторів обмежена, причому лактоза та стеарат магнію є найбільш широко використовуваними сполуками в інгаляційних лікарських препаратах. У складах порошкових інгаляторів використовують мікронізовані або отримані іншими підходящими методами порошки з розміром частинок меншим за 5 мкм. Такі порошки часто мають погану текучість, їх частинки схильні до злипання. На сипучість порошку впливають його фізичні властивості, включаючи розмір і форму частинок, щільність, шорсткість поверхні, твердість,

вміст вологи та об'ємну щільність. Щоб покращити текучість, застосовують методику змішування з більшими частинками інертної допоміжної речовини (середній розмір 30 мкм-150 мкм), наприклад, лактози ( $\alpha$ -лактози моногідрат). Лікарський засіб і частинки носія змішуються для отримання впорядкованої суміші, в якій дрібні частинки лікарського засобу приєднуються до поверхні більших частинок. Це збільшує вивільнення лікарського засобу з інгаляційного пристрою за рахунок покращення потоку порошку, але також підвищує рівномірність наповнення капсули або пристрою. Після виходу з пристрою турбулентний потік повітря, створений усередині інгаляційного пристрою, має бути достатнім для дезагрегації агрегатів лікарський засіб-носій. Більші частинки носія потрапляють у горло, тоді як менші частинки препарату переносяться з вдихуванням повітрям глибше в дихальні шляхи. Успіх порошкової композиції залежить від адгезії препарату та носія під час змішування та наповнення пристроїв або твердих капсул, а потім від здатності препарату від'єднатися від носія під час інгаляції, щоб вільний препарат міг проникнути на периферію дихальних шляхів. Адгезія та від'єднання залежатимуть від морфології поверхні частинок і поверхневої енергії, на які може впливати хімічна природа задіяних матеріалів і характер обробки порошку.

Типовою проблемою в рецептурі DPI є прилипання дрібних частинок препарату до капсул і пристроїв, що призводить до неефективної розробки продукту, ненадійного дозування препарату, нестабільності та неоптимального осадження в легенях. Модифікатори адгезії, такі як стеарат магнію, Твін 80, поллоксамери, ПЕГ і соєвий лецитин, можуть вибірково займати активні центри та змінювати морфологічні властивості поверхні частинок носія, тим самим покращуючи ефективність аерозолі.

Антиоксиданти (аскорбінова кислота) і хелатоутворювачі (EDTA) використовуються зі специфічними препаратами, схильними до окислення.

Інгаляційні препарати можуть містити антимікробні консерванти. При розробці лікарських засобів для інгаляції, до складу яких входять антимікробні

консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів.

У складі лікарських засобів для інгаляцій, що випускаються у однодозових контейнерах, антимікробні консерванти зазвичай відсутні, якщо не обґрунтовано і не дозволено інше. Лікарські засоби для розпилення, що випускаються в багатодозових контейнерах та не містять антимікробних консервантів, мають бути стерильні і випускатися в контейнерах, що запобігають мікробному забрудненню.

### *Фармацевтичне консультування та особливості пристроїв для інгаляційного введення*

Порівняно із застосуванням пероральних засобів, легенева доставка є складнішою і вимагає взаємодії пацієнта з пристроєм для введення належним чином. Зараз існує велика кількість технологій доставки лікарських аерозолів до дихальних шляхів, які використовують різні джерела енергії (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Технології доставки лікарських аерозолів до дихальних шляхів

<b>Технологія</b>	<b>Джерело енергії</b>	<b>Приклад</b>	<b>Форма</b>
Дозований інгалятор під тиском, рMDI (інгаляційний аерозоль, для пероральної інгаляції)	Газ-пропелент (зріджений газ)	Симбікорт® (будесонід і формотеролу fumarat дигідрат)	Грубі краплі випаровуються до дрібних частинок
Інгалятор сухого порошку DPI (порошок для інгаляцій)	Дихання пацієнта	Серетид Дискус (салметерол ксинафоат і флутиказону дипропіонат)	Дрібні частинки
Струминний небулайзер	Стиснений газ	Pari LC® Plus	Дрібні краплинки
Ультразвуковий небулайзер	Електричний струм	eFlow®	Дрібні краплинки

Технологія	Джерело енергії	Приклад	Форма
Інгалятор м'якого туману (спрей для інгаляцій, для пероральної інгаляції)	Механічне (пружина)	Спірива® Респімат® (тіотропію бромід)	Дрібні краплинки
Аерозоль конденсат (порошок для інгаляцій, для пероральних інгаляцій)	Тепло від електричного чи хімічного джерела	Адасув® (локсапін)	Дрібні частинки, утворені конденсацією
Спрей (водний назальний спрей)	Механічне (поршень, стиснення)	Флутиказон-Здоров'я (флутиказону фураат)	Грубі краплі

Джерело: [19]

На сьогодні проведена велика кількість досліджень щодо ефективності різних пристроїв для аерозольного введення. Докази демонструють, що небулайзери, MDI та DPI однаково добре працюють у різних клінічних умовах у пацієнтів, які їх використовують належним чином. За відсутності явної переваги для будь-якого окремого пристрою вибір пристрою для лікування конкретного пацієнта вимагатиме врахування наступних аспектів:

1) *Клінічних*: для пацієнтів із гострим дистресом із значним ступенем задишки рекомендується використання небулайзера або MDI під тиском із камерою утримання. Пацієнтам, які потребують постійної підтримуючої терапії, перевагу надають більш портативним пристроям, якщо у пацієнта не спостерігається серйозного зниження дихальної або когнітивної функції.

2) *Вік пацієнта*: немовлятам і дуже маленьким дітям не слід використовувати пристрої, які потребують навчання. У залежності від віку, для дітей прийнятними є наступні міркування щодо застосування аерозольних засобів (табл. 3.2):

## Застосування інгаляційних лікарських форм у залежності від віку

Лікарська форма	Недоношені новонароджені	Доношені новонароджені	Малюки і діти, що починають ходити	Діти дошкільного віку	Діти шкільного віку	Підлітки
Небулайзери	2	3	4	5	4	3
Дозуючі інгалятори/спейсери	1	3	4	5	4	4
Сухі порошкові інгалятори	1	1	3	4	5	4

Цифрами у таблиці позначено: 1 – не застосовується; 2 – застосовується, але є певні складності; 3 – можливе застосування; 4 – належна прийнятність; 5 – найкраще застосування, якому слід надати перевагу.  
Джерело: [2]

3) *Здатність пацієнта користуватися пристроєм*: пацієнти потребують початкового навчання правильному використанню аерозольних пристроїв і періодичного перенавчання, щоб гарантувати збереження відповідної техніки. Використання тренувального пристрою, такого як інспіраторний витратомір, може бути корисним для забезпечення зворотного зв'язку з пацієнтом щодо його швидкості вдихального потоку та координації активації MDI з вдихом. Помилки у застосуванні інгаляторів приводить до відсутності терапевтичного ефекту (за статистикою рMDI – 76%, DPI – 43%).

4) *Доступність рецептури*.

5) *Уподобання пацієнтів щодо пристрою*: Пацієнти віддають перевагу портативності та простоті використання. Однак після належного навчання користуванню одним типом пристрою окремих пацієнтів може віддати перевагу продовженню використання цього типу пристрою, а не використовувати одночасно MDI та DPI.

6) *Можливість отримати відповідне навчання від медичного працівника* (наявність у медичного працівника часу або навичок, щоб навчити пацієнта правильному використанню);

7) *Вартість терапії та можливість відшкодування*.

Важливою характеристикою інгаляційного препарату є пристрій, за допомогою якого доставляються ліки в легені, тобто продуктивністю інгалятора, який забезпечує оптимальну доставку терапевтичного агента для лікування захворювання.

До найбільш застосовуваних категорій фармацевтичних інгаляційних продуктів відносять дозовані інгалятори під тиском (MDI), інгалятори сухого порошку (DPI), небулайзери та інгалятори з м'яким туманом (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Системи доставки аерозольних препаратів для інгаляцій [джерело: власна розробка, з використанням зображень з <https://www.istockphoto.com/>, <https://znayu.org.ua/>, <https://www.directhomemedical.com/> ]

До кожного продукту висуваються окремі вимоги специфікації якості та продуктивності. Хороший пристрій доставки повинен генерувати аерозоль відповідного розміру, ідеально в діапазоні 0,5-5 мкм, і забезпечувати дозування ліків. Також він повинен забезпечувати фізичну та хімічну стабільність лікарської форми. Крім того, ідеальна інгаляційна система повинна бути простим, зручним, недорогим і портативним пристроєм.

Інгалятори-розпилювачі (небулайзери) були першими пристроями, розробленими для ринку інгаляційної терапії. Небулайзери – це пристрої, які перетворюють рідини на аерозолі за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів.

Зазвичай небулайзери доставляють дозу препарату у вигляді аерозольного туману, який пасивно вдихається протягом 5-10 хвилин. Аерозоль у верхні дихальні шляхи доставляється безпосередньо через загубник, мундштук або маску. Хоча обидва варіанти вважаються ефективними, використання маски приблизно вдвічі зменшує доставку аерозолу в легені. Рекомендують більш широке використання загубників, а маски використовують у дітей до 3-х років та при невідкладній терапії. Маска повинна щільно прилягати до обличчя пацієнта.

Інгалятори-розпилювачі мають ряд переваг (рис. 3.4) та дозволяють вдихати дозу препарату з відповідною швидкістю протягом тривалого періоду, включаючи подальші вдихання, і розміром частинок, що забезпечує осадження препарату в легенях. Вони можуть запускатися вдиханням або використовуватися інші методи для синхронізації або модифікації дій з пацієнтом.

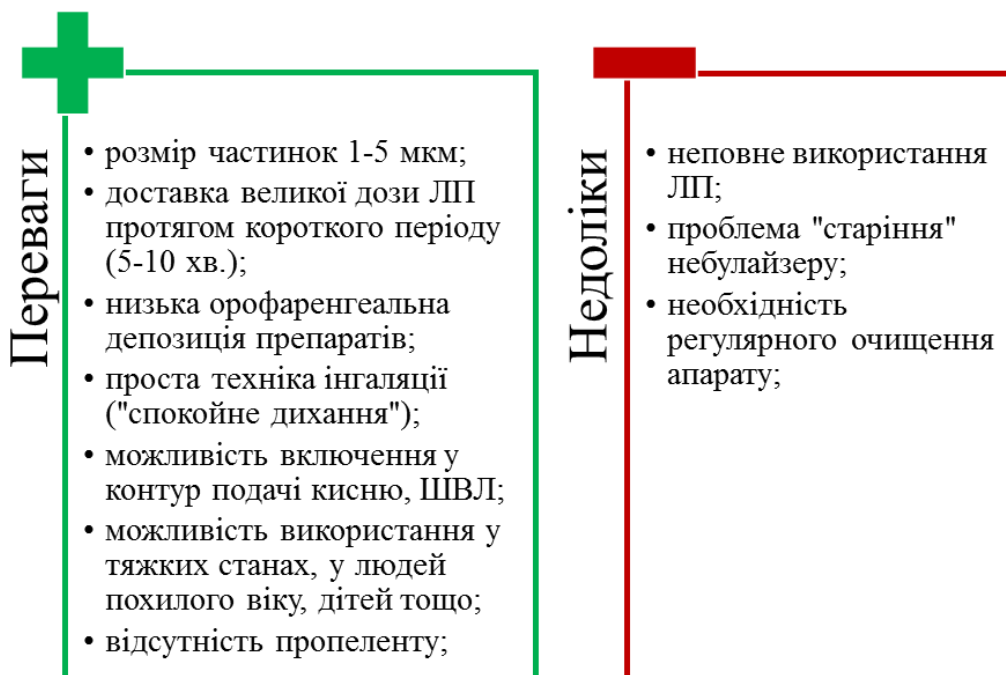


Рис. 3.4. Переваги і недоліки небулайзерів [джерело: власна розробка]



Тим не менш, небулізація має такі недоліки, як низька ефективність, погана відтворюваність і велика мінливість. Крім того, введення аерозолю за допомогою небулайзера займає багато часу, якщо врахувати налаштування, введення препарату та очищення.

Найзначнішим удосконаленням технології небулайзерів стала розробка вібраційних сітчастих систем. Найвідомішими з них є eFlow (Pari) та I-Neb (Philips) (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Приклади вібраційних сітчастих небулайзерів [джерело зображення: власна розробка з використанням зображень [9], [17]]

Застосування таких небулайзерів розширює діапазон від дуже малих (окремі мікрограми, трепростиніл, ілопрост) до великих доз препарату (сотні міліграмів у тобраміцину). Крім того, створена нова технологія випаровування у вібраційному сітчастому небулайзері для формування аерозолю, який можна вводити через носову канюлю. Такий аерозоль характеризується збільшеним периферичним осадженням в легенях, незважаючи на використання допоміжних речовин, які можуть викликати гігроскопічне зростання частинок препарату.

Дозовані інгалятори виділяють відміряну дозу розчину або суспензії лікарського засобу, диспергованого у пропеленті. Базові пристрої доставляють струмінь препарату у порожнину рота. У MDI лише невелика частка препарату, що виходить з інгалятора, проникає в легені пацієнта через поєднання високої швидкості частинок на виході та поганої координації між активацією та вдихом. Осадження аерозольних препаратів у ротовій порожнині та ротово-глотковій області значно варіюється залежно від техніки нанесення, але втрати при використанні пристроїв під тиском зазвичай перевищують 70% і можуть перевищувати 90%. Втрати частинок є проблемою, яка ставить під загрозу ефективність аерозольної терапії.

Варіантом покращення дозованих інгаляторів є спейсери. Спейсер (аерозольний резервуар) – об'ємна камера, яка сполучає дозований аерозольний інгалятор з дихальними шляхами пацієнта. До спейсера частинки препарату потрапляють з інгалятора і знаходяться у камері у завислому стані близько декількох секунд. Протягом цього часу пацієнт може вдихнути ліки один або кілька разів. Спейсер може мати односторонній клапан, який утримує ліки в камері перед вдиханням.

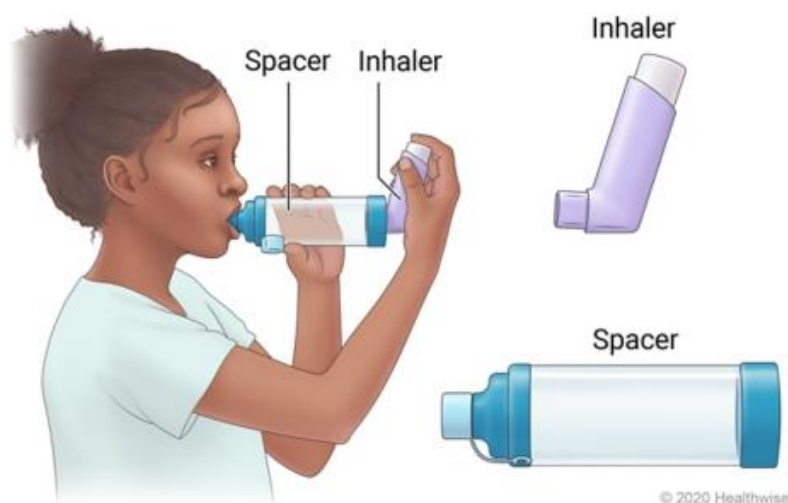


Рис. 3.6. Спейсер та його застосування: [джерело зображення: 20]

Використання спейсера значно спрощує техніку інгаляцій через відсутність необхідності координувати вдих з натисненням на клапан та дозволяє використовувати інгаляційні препарати у різних груп пацієнтів, у тому числі дітей (до 3 років – з маскою) та літніх пацієнтів. Основною вадою спейсерів є їх відносна громіздкість.

Розробка та перехід на використання DPI протягом останніх трьох десятиліть значною мірою зумовлювався поступовим припиненням використання хлорфторвуглецевих пропелентів у медичних виробках. Інгалятори сухого порошку доставляють частинки порошку мікронного розміру в легені за рахунок активації диханням або активного розпилення. Пристрої DPI поєднують порошкову технологію з дизайном пристрою для розсіювання сухих частинок у вигляді аерозолі в потоці повітря, що вдихається пацієнтом. Таким чином, вони майже не вимагають координації активації та вдиху, що часто призводило до кращої доставки в легені. Також розроблені інгалятори, що приводяться в дію диханням, сприймають вдих пацієнта через привод і запускають інгалятор автоматично синхронно. Вони випускаються у однодозових (попередньо дозованих) та багатодозових (недозованих) пакуваннях. Наприклад, капсули для капсульних пристроїв - Aerolizer; блістерні пакування для блістерних інгаляторів - Advair®; резервуар для лікарського порошку для резервуарних пристроїв - Turbuhaler® (рис. 3.7).

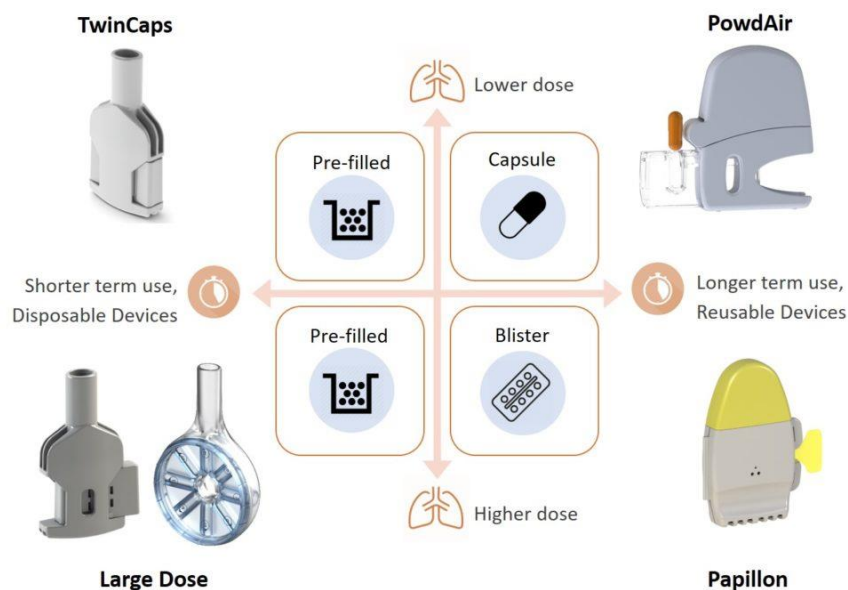


Рис. 3.7. Приклади дозованих порошкових інгаляторів [джерело: 24]

У разі попередньо дозованих систем інгалятор наповнюють попередньо дозованими порошками в капсулах або інших лікарських формах. При використанні пристроїв з резервуаром для порошоків, доза створюється дозуючим механізмом самого інгалятора.

Для дозованих порошкових інгаляторів характерні як переваги, так і певні недоліки (рис. 3.8).

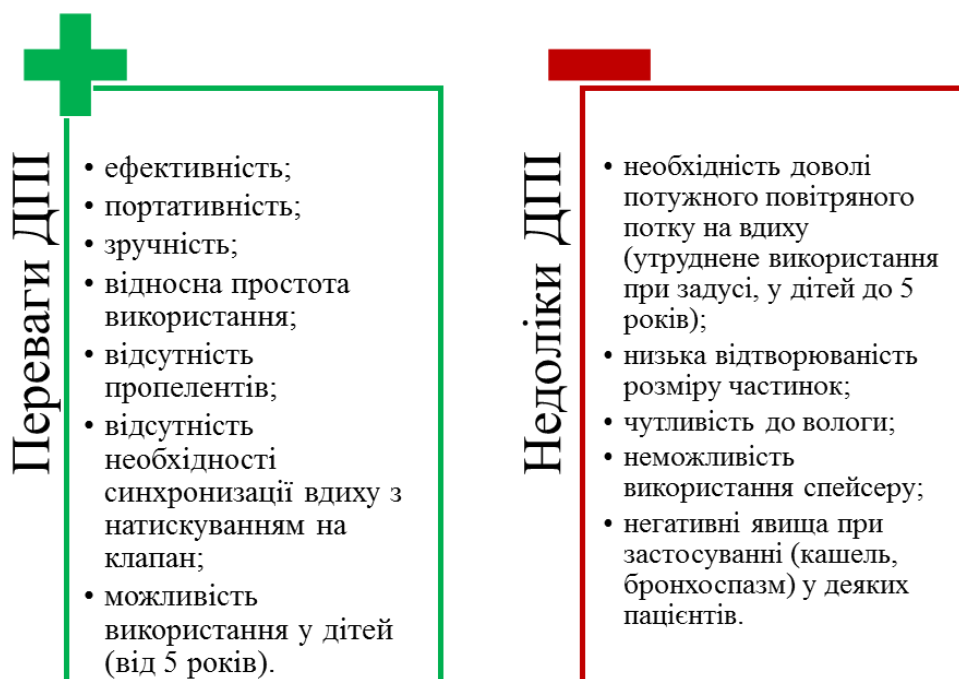


Рис. 3.8. Переваги і недоліки дозованих порошкових інгаляторів [джерело: власна розробка]

DPI є кращими через їхню стабільність, оскільки вони зазвичай складаються як однофазні суміші твердих частинок, тому зараз вони є поширеною лікарською формою для інгаляційної доставки, особливо в Європі, де наразі їх використовують приблизно 40% пацієнтів для лікування астми та хронічної обструктивної хвороби легень.

З моменту створення першого DPI, Spinhaler®, технологія продовжує розвиватися, і зараз на ринку доступно багато пристроїв для інгаляції. Інгалятори сухого порошку розвиваються у напрямку мініатюризації, портативності, покращення відтворюваності доставки дози тощо.

### *Тестовий контроль*

1. Яка ділянка дихальної системи відноситься до периферичної?

- A. альвеоли
- B. трахея
- C. бронхи
- D. бронхіоли
- E. ніс

2. До якої ділянки дихальних шляхів повинні бути доставлені препарати системної дії?

- A. альвеоли
- B. бронхи
- C. трахея
- D. ніс
- E. гортань

3. Глибина проникнення аерозолю залежить від наступного фактору:

- A. розміру частинок аерозолю
- B. типу розчинника
- C. характеристики пропеленту
- D. тиску, який створюється у пристрої
- E. типу пакування

4. Від чого НЕ залежить швидкість розчинення АФІ у легенях?

- A. в'язкість рідини
- B. коефіцієнт дифузії
- C. довжина дифузії
- D. площа поверхні частинки

Е. природа речовини

5. Частинки аерозолю якого розміру осідають у верхніх дихальних шляхах, горлі, ротовій порожнині?

А. 5-6 мкм

В. 2-3 мкм

С. 1-2 мкм

Д. 0,5-1 мкм

Е. менше за 0,5 мкм

6. Який розмір частинок аерозолю сприяє найкращій доставці засобу системної дії у легені?

А. до 1 мкм

В. 1-2 мкм

С. 4-5 мкм

Д. 5-6 мкм

Е. 6-10 мкм

7. Застосування небулайзерів вимагає додаткового підбору рідини для проведення процедури. Яке значення рН повинна мати рідина для небулайзера?

А. рН=2

В. рН=3-10

С. тільки фізіологічні рідини (рН=7)

Д. рН=12

Е. рН рідини не має значення

8. Які лікарські форми для інгаляційного введення НЕ можуть застосовуватися у доношених новонароджених?

А. ультразвуковий небулайзер

- В. струминний небулайзер
- С. дозуючі інгалятори (ДАІ)
- Д. дозуючі інгалятори зі спейсером
- Е. сухі порошкові блістерні інгалятори

9. Який пристрій можна порекомендувати пацієнту, якщо він має проблеми з координацією вдиху та натискання на клапан?

- А. дозуючий інгалятор зі спейсером
- В. дозований інгалятор під тиском
- С. інгалятор із загубником
- Д. інгалятор сухого порошку
- Е. спрей

10. Який пристрій перетворює рідину на аерозоль за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів?

- А. небулайзер
- В. спейсер
- С. турбохалер
- Д. інхалер
- Е. дозований порошковий інгалятор

### *Ситуаційні завдання*

До клінічного фармацевта звернулися за консультацією щодо можливих способів інгаляційного введення глюкокортикостероїдів дитині віком 3,5 роки. Надайте рекомендації щодо типу пристрою, який можна застосовувати для інгаляційного введення. Проінструкуйте батьків (особу, що доглядає) пацієнта щодо застосування обраного пристрою.

## Перелік використаної літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ42-3.15: 2014. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-3-15-2014>

### *Основна*

3. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с

### *Додаткова*

4. Advanced human-relevant in vitro pulmonary platforms for respiratory therapeutics [Електронний ресурс] / A. Artzy-Schnirman, S. Arber Raviv, O. Doppelt Flikshtain et al. // Advanced drug delivery reviewsю – 2021. – Vol. 176. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113901>

5. Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacturing of Medicines [Електронний ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступу: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>

6. Chambers Fox S. Remington Education Pharmaceutics [Електронний ресурс] / S. Chambers Fox. – UK, London: Pharmaceutical Press, 2014. – 1<sup>st</sup> Ed. – Режим доступу: <https://swu.phinma.edu.ph/wp-content/uploads/2021/01/Remington-Education-Pharmaceutics-by-Shelley-Chambers-Fox.pdf>



7. Chaurasiya B. Dry Powder for Pulmonary Delivery: A Comprehensive Review [Электронный ресурс] / B. Chaurasiya, Y. Y. Zhao // *Pharmaceutics*. – Vol. 13, Is. 1. – Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13010031>

8. Choudhary A. Different Routes of Drug Administration [Электронный ресурс] / A. Choudhary. – Режим доступа: <https://www.pharmaguideline.com/2014/07/different-routes-of-drug-administration.html>

9. eFlow®rapid Nebuliser System – PARI [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pari.com/uk/products/inhalation-devices-for-the-lungs-uk/eflow-rapid-nebuliser-system-uk/>

10. Hickey A. J. Emerging trends in inhaled drug delivery / A. J. Hickey // *Advanced drug delivery reviews*. – 2020. – Vol. 157. – P. 63–70. DOI [10.1016/j.addr.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.006)

11. In vitro and ex vivo models in inhalation biopharmaceutical research - advances, challenges and future perspectives [Электронный ресурс] / M. A. Selo, J. A. Sake, K. J. Kim, C. Ehrhardt // *Advanced drug delivery reviews*, - 2021. – Vol. 177. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113862>

12. Inhalation Dosage Forms: A Focus on Dry Powder Inhalers and Their Advancements [Электронный ресурс] / S. Magramane, K. Vlahović, P. Gordon et al. // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 16 №12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ph16121658>

13. Le J. Drug Administration [Электронный ресурс] / J. Le. – Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/home/drugs/administration-and-kinetics-of-drugs/drug-administration>

14. Martin A. R. Regional Deposition: Targeting / A. R. Martin // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 1-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.1089/jamp.2021.29033.am>

15. Mathias N. Alternate Routes of Administration [Электронный ресурс] / N. Mathias, S. Sridharan // *Translating Molecules into Medicines* (Bhattachar S.,

Morrison J., Mudra D., Bender D. (eds)). AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, vol 25. – Springer, Cham, 2017. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-50042-3\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50042-3_13)

16. Myrdal P. B. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development / P. B. Myrdal, P. Sheth, S. W. Stein // AAPS PharmSciTech. – 2014. – Vol. 15(2). – P. 434–455. DOI [10.1208/s12249-013-0063-x](https://doi.org/10.1208/s12249-013-0063-x)

17. Philips I-neb Advance – by Philips Design / Core77 Design Awards [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://designawards.core77.com/Commercial-Equipment/84237/Philips-I-neb-Advance>

18. Pilcer G. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery [Электронный ресурс] / G. Pilcer, K. Amighi // International journal of pharmaceutics. – 2010. – Vol. 392, Is. 1-2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.017>

19. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Электронный ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

20. Spacer for metered-dose inhaler [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cigna.com/knowledge-center/hw/spacer-for-metered-dose-inhaler-aa126687>

21. The solid-state and morphological characteristics of particles generated from solution-based metered dose inhalers: influence of ethanol concentration and intrinsic drug properties [Электронный ресурс] /B. Zhu, D. Traini, D. A. Lewis, P. Young // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, - 2014. – Vol. 443. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.11.034>

22. Understanding Carrier Performance in Low-Dose Dry Powder Inhalation: An In Vitro-In Silico Approach [Электронный ресурс] / J. T. Pinto, I. Cachola, J. F. Pinto, A. Paudel // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, Is. 3. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030297>

23. Understanding the Importance of Capsules in Dry Powder Inhalers [Электронный ресурс] / F. Buttini, E. Quarta, C. Allegrini, F. Lavorini //Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, №11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111936>

24. Ventura Fernandes J. Dry Powder Inhalers: Towards Effective, Affordable, Sustainable Respiratory Healthcare [Электронный ресурс] / J. Ventura Fernandes, P. Villax // ONdrugDelivery Magazine. – 2019. – Is. 102. – Режим доступа: <https://www.ondrugdelivery.com/dry-powder-inhalers-towards-effective-affordable-sustainable-respiratory-healthcare/>

## **Тема самостійної роботи. Методи фармако-технологічних досліджень.**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** створити у клінічних фармацевтів системне уявлення про фармако-технологічних методів дослідження, що використовуються при виготовленні лікарських засобів, ознайомитися з основними типами приладів та устаткування, що використовується при проведенні фармако-технологічних методів дослідження.

### **Питання для контролю знань**

1. Фармако-технологічні методи оцінки якості твердих лікарських форм для ентерального застосування
2. Фармако-технологічні методи оцінки якості м'яких лікарських форм нашкірного застосування.
3. Фармако-технологічні методи дослідження інгаляційних препаратів.

### ***Фармако-технологічні методи оцінки якості твердих лікарських форм для ентерального застосування***

Фармако-технологічні методи оцінки якості ліків необхідні для отримання продукту, який гарантує відповідність нормативної документації. На етапі розробки препарату проводиться визначення критичних показників, які впливають на якість кінцевого продукту та у подальшому виробництві ці дані піддають ретельному контролю.

Критичний показник якості (CQA) – це фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Найчастіші CQAs залежать від виду лікарської речовини, допоміжних речовин, інших параметрів (наприклад, розподіл часток за розмірами, насипна густина). Для твердих лікарських форм для орального застосування такі характеристики впливають на чистоту, силу дії, вивільнення лікарської речовини та стабільність препарату.

Для розробки препарату та технологічного процесу слід керуватися потенційними критичними показниками якості, визначеними на підставі профілю якості препарату, попередніх наукових даних. ДФУ надає обов'язкові фармако-технологічні випробування, які проводяться для тих чи інших лікарських форм. Крім того, монографії ДФУ на конкретні лікарські засоби та інша нормативна документація можуть включати додаткові випробування.

Найбільше значення для визначення біодоступності твердих лікарських форм перорального призначення є випробування на розпаданню та розчинення.

*Випробування на розпаданню* дозволяє визначити чи розпадаються випробовувані лікарські засоби в межах визначеного часу, якщо вони поміщені у відповідне середовище в експериментальних умовах. ДФУ 2.0 передбачає тести 2.9.1 «Розпаданню таблеток і капсул» (тести А і В).



- повне розчинення
- розмягшення з помітною зміною форми без повного розділення компонентів, відсутнє тверде ядро
- на сітці приладів немає залишків дозованої одиниці, крім фрагментів нерозчинного покриття (оболонки)
- на перфорованому диску не залишилося осаду або осад, що залишився, не має твердого ядра

Рис. 4.1. Можливі позитивні результати тесту «Розпаданню» [джерело: власна розробка]

З точки зору випробування, розпадання не означає повного розчинення дозованої одиниці або навіть її активних компонентів. Вважають, що зразки розпалися повністю, якщо на сітці приладу, що використовують при випробуванні, немає залишків дозованої одиниці, крім фрагментів нерозчинного покриття або оболонки капсул, або прилиплої до нижньої поверхні дисків, якщо вони використані, або залишається м'яка маса, що не має відчутно твердого ядра (рис. 4.1).

Якщо довжина таблеток та капсул не більше 18 мм, використовують обладнання А, для більших таблеток і капсул використовують обладнання В (рис. 4.2).

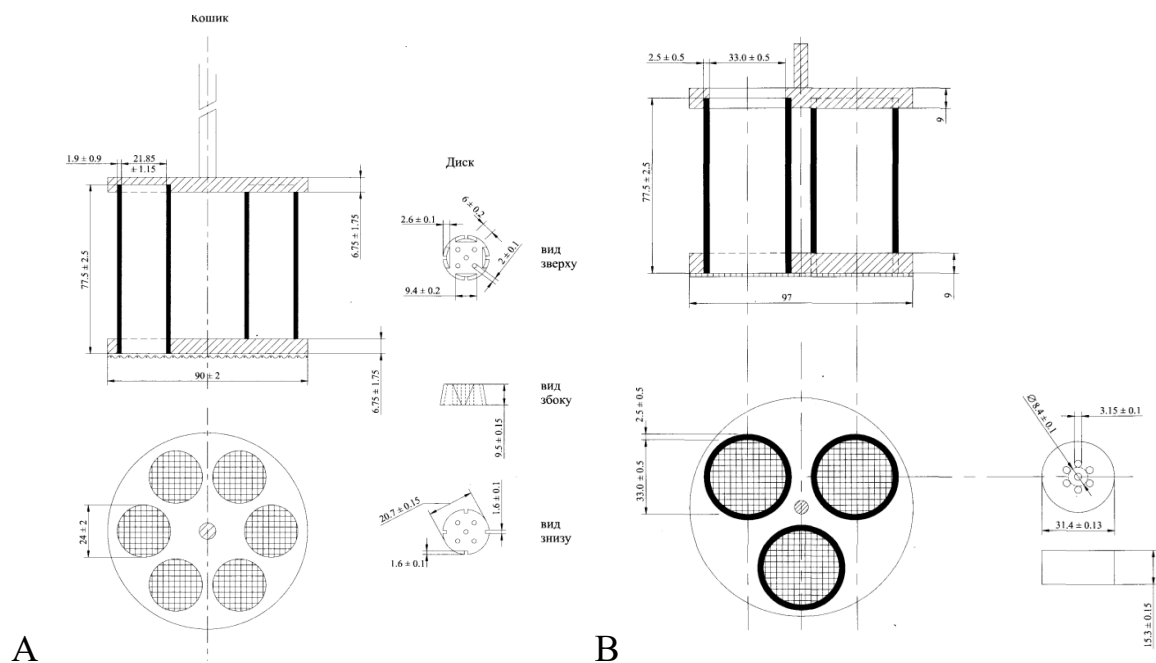


Рис. 4.2. Схематичне зображення обладнання, що використовується у тесті «Розпадання» А – обладнання А, В – обладнання В. Розміри зазначені в міліметрах [Джерело: 3]

При тесті А використовується кошик з сітчастим дном, низька склянка місткістю 1 л, в яку помішають рідину занурення, пристрій з термостатом для підігрівання рідини до температури від 35°C до 39°C і пристрою для підняття і опускання кошика в рідину для занурення з постійною частотою в межах від 29

до 32 циклів за хвилину на відстань  $(5\pm 2)$  мм. Кошик складається із шести порожнистих прозорих трубок. Інколи при дослідженнях, якщо зазначено у відповідних загальних статтях або монографіях, використовуються диски з прозорої пластмаси, в яких просвердлені п'ять паралельних отворів діаметром  $(2\pm 0,1)$  мм, розташованих між краями циліндра. Один із них розташований у центрі циліндричної осі диска, інші – рівномірно по колу. При використанні пристрою автоматичного визначення можливе застосування модифікованих дисків, якщо застосування дисків дозволене.

У кожному з шести трубок кошика поміщають одну дозовану одиницю; якщо зазначено, поміщають диск. Вмикають прилад, використовуючи необхідну рідину, підтримуючи температуру рідини для занурення  $(37\pm 2)^\circ\text{C}$ . Після закінчення часу випробування підіймають кошик із рідини і досліджують чи всі дозовані одиниці розпалися повністю. Якщо 1 або 2 дозованих одиниці не розпалися, випробування повторюють на 12 додаткових дозованих одиницях. Вимоги випробування вважаються виконаними, якщо не менше 16 із 18 випробовуваних дозованих одиниць розпалися.

При дослідженні таблеток та капсул великих розмірів використовують тест В. У цьому випадку у приборі використовується жорсткий кошик із сітчастим дном-підставкою, яка підтримує три циліндричні прозорі трубочки. Кожна трубка має циліндричний диск, виготовлених із прозорої пластмаси, у кожному диску просвердлені сім отворів діаметром  $(3,15\pm 0,1)$  мм, один з них розташований в центрі диска, інші шість – рівномірно по колу. Кошик поміщають у рідину, зазначену у загальній статті або монографії, у склянці місткістю 1 л. Об'єм рідини має бути таким, що, коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка має бути як мінімум на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в найнижчому положенні, сітка має бути на 25 мм вище дна посудини, а верхні відкриті кінці трубок – над поверхнею рідини. Температуру рідини від  $35^\circ\text{C}$  до  $39^\circ\text{C}$  підтримують за допомогою термостату.

Випробовують шість таблеток або капсул, використовуючи два паралельних кошика або повторною процедурою. У кожному з трьох трубок поміщають одну таблетку або капсулу і, якщо зазначено, поміщають диск; опускають кошик у посудину з рідиною, зазначеною в загальній статті або монографії. Вмикають прилад, по закінченні зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток або капсул. Лікарський засіб витримує випробування, якщо всі шість таблеток або капсул розпалися.

Тест «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм використовується для визначення відповідності розчинення твердих дозованих ЛФ для орального застосування фармакопейним вимогам. Під дозованою одиницею слід розуміти 1 таблетку, або 1 капсулу, або їх зазначену кількість.

Розчинення характеризують величиною  $Q$  (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненою за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту.

Для визначення використовують один з чотирьох описаних у монографії ДФУ 2.0 приладів: прилад із кошиком (прилад 1), прилад із лопаттю (прилад 2), прилад із циліндрами, що здійснюють зворотно-поступальні рухи (прилад 3), проточну комірку (прилад 4) (рис. 4.3-4.6).

При визначенні ступеня розчинення діючої речовини/речовин твердих дозованих форм необхідно надавати відомості щодо прилад; склад, об'єм і температуру середовища розчинення; швидкість обертання або потоку середовища розчинення; час, кількість випробовуваного зразка або умов контролю; метод кількісного визначення; критерії прийнятності.

Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик дозованої форми. Коли необхідне використання великої кількості середовища розчинення для забезпечення умов занурення або необхідно змінити рН, переважає застосування приладу з проточною коміркою.

Застосування приладів із кошиком, лопаттю або циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи, звичайно засноване на принципі «умов занурення»,



які передбачають наявність об'єму середовища розчинення не менш як у (3-10) разів більше за об'єм насичення. Склад середовища вибирають на основі фізико-хімічних характеристик діючих і допоміжних речовин у діапазоні умов вірогідного застосування даної форми (рН та іонна сила).

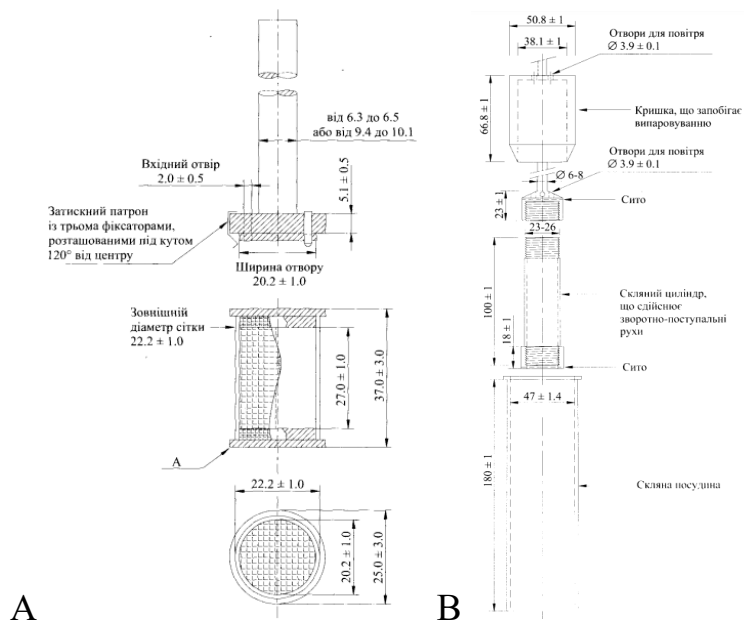
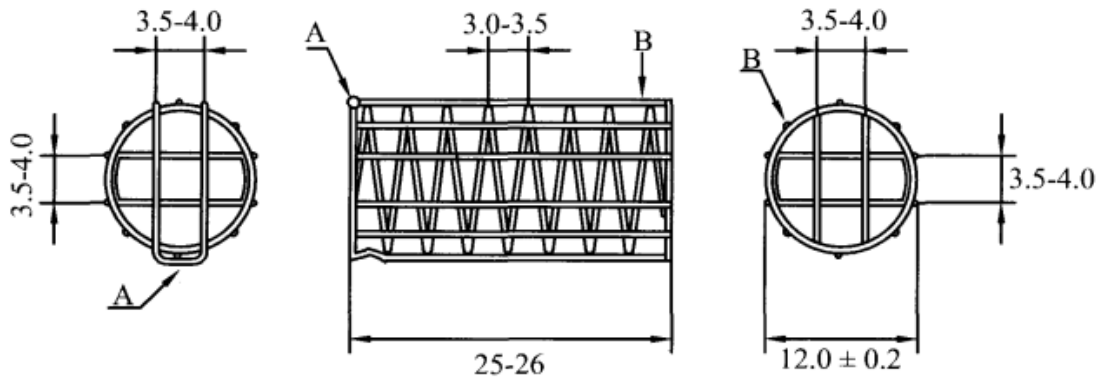


Рис. 4.3. А - Прилад 1. Перемішуючий елемент – кошик; В - Прилад 3, скляна посудина та циліндр, що здійснює зворотно-поступальні рухи [Джерело: 3]



Рис. 4.4. Прилад 2. Перемішуючий елемент – лопать [Джерело: 3]



A: стійкий до дії кислот дротяний затискач  
 B: стійка до дії кислот дротяна основа

Рис. 4.5. Прилад 2. Альтернативний пристрій для занурення [Джерело: 3]

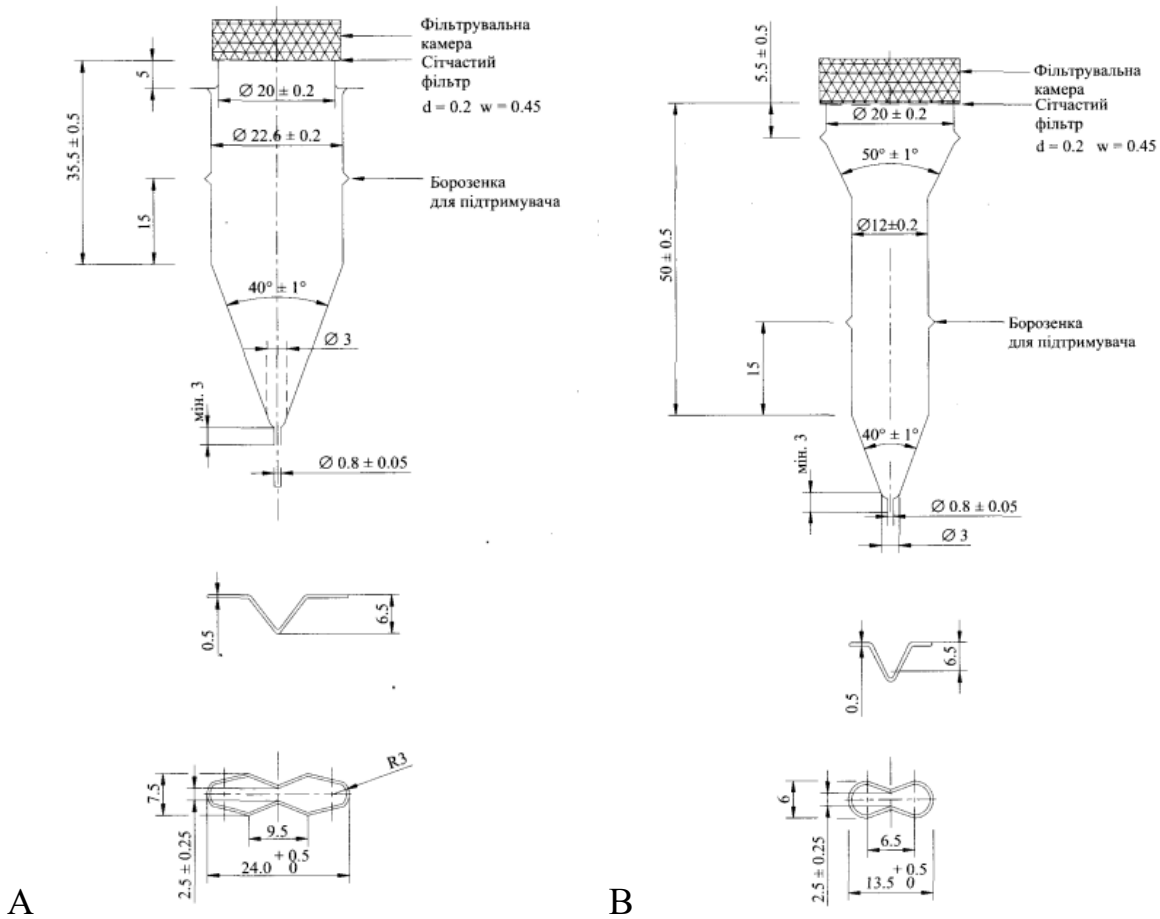


Рис.4.6. Прилад 4. А - велика комірка для таблеток і капсул (зверху), тримач таблеток для великої комірки (знизу); В - маленька комірка для таблеток і капсул (зверху), тримач таблеток для маленької комірки (знизу) [Джерело: 3]

Зазвичай рН середовища розчинення встановлюють між 1 і 8. Для низьких значень рН використовують 0,2 М розчин хлористоводневої кислоти. Для створення інших рН можуть використовуватися комбінації розчинів натрію хлориду (калію хлориду) та хлористоводневої кислоти; ацетатних або фосфатних буферних розчинів (табл. 4.1)

Таблиця 4.1

### Приклади середовищ розчинення

рН	Середовище розчинення
1.0	HCl
1.2	NaCl, HCl
1.5	NaCl, HCl
4.5	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
5.5 і 5.8	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
6.8	Фосфатний буферний розчин
7.2 і 7.5	Фосфатний буферний розчин

Джерело: [3]

В особливих випадках середовища розчинення можуть містити ферменти, поверхнево-активні речовини й інші неорганічні та органічні речовини. ДФУ пропонує використання штучної кишкової рідини з рН 6.8, що містить панкреатин, та штучний шлунковий сік з порошком пепсину. Для безперервної зміни рН може бути використана проточна комірка.

Вода як середовище розчинення рекомендується у тому разі, коли доведено, що зміни рН не впливають на характер розчинення.

Для випробування препаратів, що містять важко розчинні у воді діючі речовини, може знадобитися модифікування середовища розчинення. У цьому разі рекомендується використовувати низькі концентрації поверхнево-активних речовин і уникати застосування органічних розчинників.

Розчинені в середовищі розчинення гази можуть впливати на результати випробування. Це особливо актуально для приладів із проточною коміркою, при

використанні яких необхідна дегазація середовища розчинення для уникнення попадання бульбашко газу у проточну комірку. Для цього при обережному перемішуванні нагрівають середовище розчинення до температури 41°C, відразу фільтрують під вакуумом, продовжуючи інтенсивно перемішувати під вакуумом протягом близько 5 хв.

При використанні приладів із кошиком або лопаттю об'єм середовища розчинення становить звичайно 500-1000 мл. Звичайно вибирають швидкість перемішування від 50 об/хв до 100 об/хв; швидкість не має перевищувати 150 об/хв. Для приладів із проточною коміркою швидкість потоку рідини звичайно встановлюють від 4 мл/хв до 50 мл/хв.

Для дозованих форм з традиційних вивільненням при випробуваннях повинно розчинятися не менше 80% діючої речовини розчиняється протягом 45 хв. Критерій прийнятності регламентується для однієї точки часу. Для дозованих форм з пролонгованим вивільненням специфікація виробника передбачає наявність 3 або більше контрольних точок. Перша точка специфікації призначена запобігати непередбаченому швидкому вивільненню діючої речовини та встановлюється період випробування, коли розчиняється 20-30 діючої речовини. Друга точка специфікації визначає профіль розчинення і встановлюється приблизно на рівні 50% вивільнення. Кінцева точка специфікації призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80% кількості діючої речовини.

Вивільнення діючої речовини із дозованих форм із відстроченим вивільненням може відбуватися частково або повністю відповідно до розробленого складу при випробуванні в різних середовищах розчинення, наприклад в умовах підвищення рН. В цьому характеристики розчинення визначають для кожного випадку.

Дозовані форми, нерозчинні у шлунковому соку, вимагають не менше 2 точок специфікації в послідовних випробуваннях і 2 різних специфікацій у паралельних випробуваннях. У послідовних випробуваннях першу точку

специфікації встановлюють через 1 год або 2 год у кислому середовищі, другу точку – при заздалегідь встановленому періоді часу випробування у відповідному буферному розчині (переважно рН 6.8).

Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм призначене для випробування м'яких капсул. Прилад для проведення цього тесту складається з: резервуара для середовища розчинення; насоса, який прокачує середовище розчинення через проточну комірку; проточної комірки, що складається з 3 прозорих частин, які вставляються одна в одну; водяної бані.

Випробування розчинності для таких лікарських форм як пресовані льодяники, сублінгвальні та букальні таблетки, мукоадгезивні лікарські засоби та плівки, що диспергуються у ротовій порожнині, проводять будь-яким підходящим методом.

При проведенні фармако-технологічних досліджень препаратів також застосовують спеціально розроблені системи біовеівер, які дозволяють проводити тести на розпадання та розчинення та деякі інші в одному приладді.

### ***Фармако-технологічні методи оцінки якості м'яких лікарських форм нашкірного застосування.***

Оцінка якості м'яких лікарських засобів нашкірного застосування залежить від різних чинників:

- вид лікарської форми (гель, мазь, крем, паста);
- фізіологічні чинники, пов'язані з глибиною проникнення (ендодермальні, діадермальні, епідермальні);
- вид основи (гідро, ліпо, дифільна – о/в, в/о, о/в/о, в/о/в);
- фізико-хімічні властивості АФІ (перш за все властивості розчинності в основі – ліпофільні, гідрофільні або нерозчинні в основі).

ДФУ у загальній монографії «М'які препарати для нашкірного застосування» зазначає такі випробування, як «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3), визначення мікробіологічної чистоти, де застосовано –

стерильність (2.6.1). Для препаратів в однодозових контейнерах необхідно підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. Засіб повинен мати відповідні реологічні властивості. За потреби, можуть бути використані такі випробування, як вимірювання консистенції методом пенетрометрії (2.9.9), визначення в'язкості (відносна в'язкість) (2.2.10) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини (діючих речовин). Якщо препарат містить дисперговані частинки, потрібно здійснювати контроль розміру частинок відповідно до передбачуваного застосування.

Одним з найбільш вагомих факторів, що впливають на оцінку вивільнення діючих речовин із м'яких лікарських форм, визначається здатністю основи вивільняти лікарську речовину.

На даний час розроблено багато методик з визначення вивільнення АФІ мазевими основами. Всі запропоновані методи можна поділити на 2 групи:

- на модельні досліди *in vitro*, які ґрунтуються на фізико-хімічних і мікробіологічних дослідженнях;
- біологічні методи *in vivo*, які проводяться на живих організмах або ізольованих органах. Біологічні дослідження на даний час застосовуються не часто.

Для визначення швидкості вивільнення АФІ із м'яких ліків застосовують хроматографічний метод. Фільтрувальний папір зволожують розчином індикатора, після чого у центр вміщують зразок мазі у невеликому циліндрі, відкритому з двох сторін. Швидкість дифузії визначається шляхом вимірювання відстані від краю зразка мазі до зовнішнього краю забарвленої зони на фільтрувальному папері.

У дослідження часто використовують мембранні моделі для вивчення процесу транспортування (проникнення) лікарських речовин. Для цього використовують швидкотранспортовані мембрани, в яких з одного боку виникає сорбція, а другого десорбція речовин. До таких методів відносять метод дифузії через мембрану. Досліджувана лікарська форма відокремлюється

напівпроникною мембраною від дифузійного середовища. Як матеріал для мембрани часто застосовують целофанова плівка, яка виявляє інертні властивості та товщина якої майже не впливає на дифузію. У процесі дослідження певну кількість мазі поміщають в камеру для діалізу, яку занурюють у фізіологічний розчин. Дослідження проводять при температурі 37°C. Кількість речовини, яка пройшла через мембрану у середовище визначають хімічними або фізико-хімічними методами. Для наближення умов досліду до природних, допускається застосування приладу, в якому в процесі визначення дифузії речовин передбачено перемішування мазі.

При іншому методі, який застосовують для визначення проникнення АФІ, мембрану просочують ліпоїдом. У якості мембрани застосовують лляну або шовкову тканину, фільтрувальний папір, плівку з ацетилцелюлози, поліетилену, полівінілхлориду, в якості просочувальних речовин - рослинні олії, рідкий парафін, натуральні і синтетичні фосфоліпіди, жирні кислоти, диізопропіладипат тощо. Також при визначенні проникнення можуть використовувати плівки, які виконують функцію ліпоїдного бар'єру (диметилполісілікон).

Досліди з вивчення вивільнення фармакологічних препаратів можна проводити з застосуванням штучних ліпідних оболонки для одночасного дослідження вивільнення і всмоктування. Як мембрани тваринного походження застосовуються оболонка яєць, сліпа кишка ягнятка, шкіра з потилиці кролика і інші. Крім того, за кордоном розробляють синтетичну шкірну мембрану, придатну для дослідження трансдермальної доставки ліків, для якої важливо імітувати поведінку активної доставки шкіри. Такі мембрани служать для біохімічного та біофізичного досліджень її ролі і функції, мають складну конструкцію на молекулярному рівні.

При застосуванні методів оцінки вивільнення АФІ спостерігають за їх дифузиею в жирове середовище, дифузію у водному середовищі у формі гідрогелю, проникнення в рідке середовище.

Дифузія в жирове середовище (без переходу через напівпроникну мембрану) проходить наступним чином: зразок мазі наносять на заздалегідь визначену площу фільтрувального паперу, який кладуть в акцепторний розчин у чашку, яку закривають та залишають на 4 години в термостаті при температурі 25°C. Ступінь дифузії речовини визначають кількісно в акцепторному розчині.

Для визначення дифузії у жирове середовище, зразок мазі наносять на фільтрувальний папір та поміщають на дно чашки Петрі, після чого заливають жировим компонентом (вазеліном або ін.) і залишають на 12 годин при температурі 30°C. У вазеліні визначають кількість речовини, яка вивільнилась. Якщо мазь гідрофобна, то можна досліджувати вивільнення методом прямої дифузії – мазь в розтопленому вигляді наносять на водний акцепторний розчин.

При дослідженні дифузії у водному середовищі спостерігають перехід АФІ у гідрогель (бажано застосування желатинового гелю). При цьому слідкують, щоб мазь тісно контактувала з гелем, оскільки фазова реакція повинна бути вираженою, а межа забарвленої зони – чіткою.

Процес вивільнення лікарських речовин до водного середовища зумовлений властивостями препарату, перш за все його розчинністю та величиною частинок суспендованих в препараті, а також властивостями основи (адгезія, реологічні властивості, гідрофобність). Кожен препарат має свою швидкість вивільнення, яка і характеризує його якість і ідентичність.

До модельних дослідів *in vitro* відноситься метод агарових пластинок, при якому невелику кількість досліджуваної мазі наносять на агаровий гель, який містить реактив, що утворює забарвлену сполуку з АФІ. При дифузії речовини із мазі забарвлена зона збільшується. При вимірюванні розмірів цієї зони визначають ступінь дифузії речовини із мазі. Якщо АФІ здатен до флюоресценції, для ідентифікації застосовують апарат для флуоресцентного аналізу.

У випадку, коли АФІ виявляє антисептичні або бактерицидні властивості, застосовують мікробіологічний тест, який відрізняється від попередніх методів способом ідентифікації. Визначену кількість мазі вносять до лунки в агаровому



гелі, що містить стандартну культуру мікроорганізму. Мікроорганізми на поживному середовищі не ростуть там, де знаходиться речовина, що дифундувала з м'якої лікарської форми. Навкруги лунки з маззю утворюється зона, де мікроорганізми не ростуть. Діаметр або ширина зони відсутності росту, яка характеризує ступінь дифузії речовини із основи, вимірюється через 24 або 48 годин інкубації в термостаті (37°C). Час вимірювання зон затримки росту залежить від швидкості дифузії речовин.

У процесі розробки методик з мікробіологічною детекцією запропоновано багато варіантів, які можна поєднати у три типи у відповідності з методикою внесення зразків у культуру мікроорганізма, який знаходиться у поживному середовищі.

1) На пептидному агарі круглий отвір заповнюють зразком м'якої лікарської форми так, щоб він тісно контактував з поживним середовищем по всій поверхні отвору, що досягається внесенням підігрітого зразка в напівтвердому стані. Склад середовища визначається попередньо для проби і завжди повинен мати однакові показники, у тому числі рН. Висота поживного середовища в чашці Петрі повинна бути однаковою по всій поверхні.

2) Методика проведення схожа, але удосконалюється методика внесення зразків. У цьому способі мазі поміщають на поживне середовище у металевому циліндрі.

3) Зразок наноситься на фільтрувальний папір (діаметр до 1 см), який поміщають на тверде поживне середовище.

Важливим методом оцінки м'яких лікарських засобів є визначення їх структурно-механічних (реологічних) параметрів, який проводиться згідно з вимогами ДФУ на ротаційному віскозиметрі. При таких дослідженнях наважку МЛЗ поміщають в камеру й опускають в неї шпindel з обговореною частотою обертів і фіксують значення в'язкості, дотичної напруги зсуву і градієнт швидкості зсуву.

Крім того, при визначенні реологічних властивостей можуть бути проведені визначення термостабільності та колоїдної стабільності (ДСТУ 4765:2007). Зразок вважають стабільним, якщо після вміщення у пробірки не спостерігається розшарування та після центрифугування в пробірках немає змін.

### *Фармако-технологічні методи дослідження інгаляційних препаратів*

Випробування на вивільнення аерозольних продуктів призначене для того, щоб переконатися, що вони виділяють необхідну кількість відповідного препарату (препаратів) у призначеній формі та відповідають іншим загальним стандартам, застосованим до більшості лікарських форм. Загальні випробування включають такі показники, як опис, ідентифікація, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісний вміст АФІ та антимікробних консервантів.

Для препаратів, що знаходяться під тиском, перевіряється герметичність контейнера, тиск всередині контейнера. Де застосовано, перевіряється робота клапана. Для інгаляційних продуктів важливими показниками є однорідність дозування, кількість доз, що видаються з пакування (число доз в інгаляторі), для багатьох засобів актуальним є випробування на розмір частинок (доза дрібнодисперсних частинок).

Для препаратів, що містять пропеленти, може проводитися тест на швидкість витоку пропеленту, а для засобів, що містять легкозаймісті компоненти – випробування на займістість.

Крім звичайних фармакопейних вимог, у специфікації мають бути включені додаткові випробування для характеристики речовини. Наприклад, для інгаляторів сухих порошків визначення розміру часток мають бути включені також щодо допоміжних речовин (наприклад лактози). Специфікація на препарат у формі pMDI, як правило, має містити такі показники: опис; кількісне визначення; середня доза, що доставляється; однорідність дози, що доставляється; кількість дрібнодисперсних частинок; рівень витоку;

мікробіологічна чистота; речовини, що виділяються (за необхідності); кількість розпилень, що витягують з контейнера.

Важливим показником є мікробіологічна чистота аерозольних препаратів.

Для всіх препаратів для інгаляції, що містять лікарську речовину, яка не перебуває в розчиненому вигляді, повинні проводитися тести з визначення розміру часток і межі. Визначення розміру частинок можна проводити методом оптичної мікроскопії (2.9.37) за допомогою мікроскопа з окуляр-мікрометром або методом лазерної дифракції (2.9.31). За ДФУ проводять аеродинамічне визначення дрібнодисперсних частинок (2.9.18), а також аеродинамічне визначення розпиленних аерозолів, швидкості доставки діючої речовин і загальної кількості доставленої діючої речовини (2.9.44).

Для *рідких лікарських засобів для розпилення* ДФУ регламентує визначення швидкості доставки діючих речовин і загальну кількість доставлених діючих речовин відповідно до статті «Лікарські засоби для розпилення: характеристики» (2.9.44), в якій також описано розподіл за розміром часток для рідких лікарських засобів для розпилення у вигляді розчинів або суспензій.

Для рідких лікарських засобів для розпилення у вигляді суспензій проводять *аеродинамічне визначення розпиленого аерозолю*, визначаючи масу мелкодисперсних частинок.

Розмір частинок аерозолю для інгаляцій підбирають таким чином, щоб значна їх частина осаджувалася в легенях. Показники, що характеризують дисперсність частинок лікарських засобів для інгаляції, визначають методом, наведеним у статті «Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних частинок» (2.9.18), використовуючи різні типи ударних пристроїв (рис. 4.7).

Дозовані ЛЗ для інгаляції під тиском	Дозовані ЛЗ для інгаляції не під тиском	Порошки для інгаляцій
<ul style="list-style-type: none"> <li>• прилади С, D, E</li> <li>• без особливостей методики</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прилади С, D, E</li> <li>• методика адаптується для інгаляторів не під тиском</li> <li>• іноді необхідно контролювати вологість та/або температуру</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прилади С, D, E, дозволяється - А (національна частина)</li> <li>• без особливостей методики</li> </ul>

Рис. 4.7. Вказівки ДФУ щодо визначення дози дрібнодисперсних частинок [джерело: власна розробка]

Загалом для визначення дози дрібнодисперсних частинок використовують прилади С, D та E. Національна частина монографії «Лікарські засоби для інгаляцій» дозволяє використовувати прилад А для порошоків для інгаляцій (рис. 4.8-4.11).

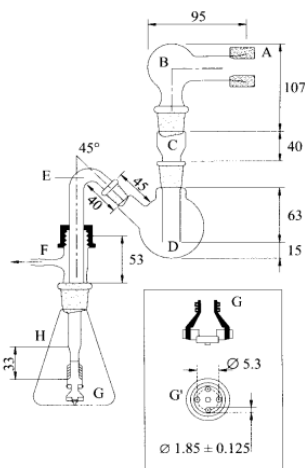


Рис. 4.8. Прилад А: скляний імпінджер [Джерело: 3]

Прилад С – багатоступеневий рідинний імпінджер (рис. 4.9) складається зі ступенів для фракційного осадження частинок 1 (передсепаратор), 2, 3, 4 і зі ступеня вбудованого фільтра (ступінь 5).

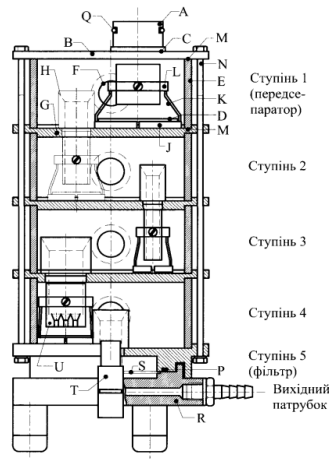


Рис. 4.9. Прилад С: Багатоступеневий рідинний імпінджер [Джерело: 3]

*Каскадний імпактор Андерсена (прилад D, рис. 4.10)* складається із 8 ступенів, включаючи кінцевий фільтр. У конфігурації, застосовуваній для інгаляторів під тиском, вхідний конус імпактора сполучений із портом для вводу проб. Для забезпечення повітронепроникного з'єднання використовують перехідник для ротової насадки. У конфігурації для інгаляторів сухих порошків для збору великої кількості порошку, що не вдихається, над верхнім ступенем розміщують предсепаратор.

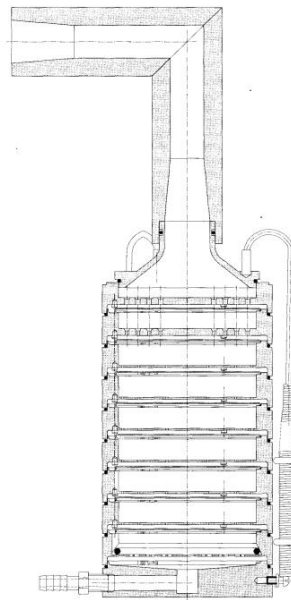


Рис. 4.10.1 Прилад D: каскадний імпактор Андерсена, використовуваний для інгаляторів, що знаходяться під тиском [Джерело: 3]

Прилад Е (рис. 4.11) являє собою каскадний імпактор із 7 ступенями і збірником з мікроотворами. Конструкція імпактора включає знімні імпакторні чаші, розташовані в одній площині. В імпакторі виділяють 3 основні секції: нижня рама, що містить імпакторні чаші; корпус з ущільненнями, що містить сопла; кришка, в якій розташовані міжступеневі пропускні канали. Для всіх ступенів, крім першого, використовуються різні форсунки. Поток проходить через імпактор зигзагоподібно. Порт для вводу проб приєднується до входу імпактора. Якщо необхідно (як правило, для інгаляторів сухих порошків), може бути доданий передсепаратор, що приєднується між портом для вводу проб і імпактором. Використовують підходящий перехідник для ротової насадки.

Прилад Е містить кінцевий збірник з мікроотворами, що зазвичай включає використання кінцевого фільтра.

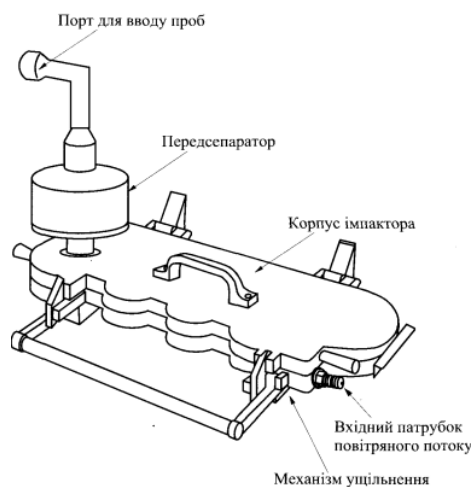


Рис. 4.11. Прилад Е – каскадний імпактор із 7 ступенями і збірниками з мікроотворами. [Джерело: 3]

Усі методики базуються на кількісному визначенні діючої речовини, осадженої на кожному ступені пристрою, на одну дозу, а також масу діючої

речовин на одну дозу, осілої у порті для вводу проб, у перехіднику для ротової насадки і у попередньому сепараторі, якщо він використовувався.

Досліджують підготований до застосування відповідно для інструкції для пацієнтів інгалятор. При випробування інгаляторів під тиском зазвичай перед дослідженням інгалятор струшують протягом 5 с і випускають першу дозу, яку відкидають. Використовують достатню кількість доз, але зазвичай не більше 10. Проходячи через прилад, частинки осаджуються на відповідних його частинах. Кінцевою точкою збору вважається фільтр або збірник з мікроотворами.

На фінальній стадії дослідження відповідно до методики, розбирають прилад або ту його ступінь, що містить фільтр. Видаляють порт для вводу проб, передсепаратор і перехідник для ротової насадки, якщо вони використовувались, із приладу. Обережно екстрагують діючу речовину з фільтру, збиральних чаш та інших частин приладу, зазначених у методиці. Для кожної частини приладу екстрагування діючої речовини здійснюють окремо, якщо не вказано інше. Підходящим методом визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника та розраховують дозу дрібнодисперсних частинок.

Починаючи з кінцевої точки збору, складають таблицю сумарної маси залежно від діаметра перерізу на відповідному ступені та обчислюють масу діючої речовини у вигляді частинок з розміром, меншим за 5 мкм (*доза дрібнодисперсних частинок – FDP*). Якщо необхідно і прийнятно, будують графік залежності зібраної фракції діючої речовини від ефективного діаметра та використовують цей графік для визначення *середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD)* і *геометричного стандартного відхилення (GSD)*.

Випробування ***швидкості доставки діючої речовин і загальної кількості доставленої діючої речовини*** проводять для того, щоб визначити, скільки і з якою швидкістю діючої речовини доставляється пацієнтові. Важливо, щоб інгалятори-розпилювачі, які покращують вдих і активуються вдихом, оцінювалися симуляторами дихання, оскільки віддача пристроїв цього типу сильно залежить від швидкості потоку інгаляції. Рекомендується

використовувати дихальні моделі (табл. 4.2). У загальному випадку використовують дихальну модель для дорослих, а при дослідженні продуктів виключно для педіатричного застосування – альтернативні педіатричні моделі. Запропонована ДФУ методика дозволяє визначити як масу, доставлену в першій період протягом 1 хв (згодом дає можливість визначити кількість доставленої діючої речовини), так і захоплення загальної маси доставленої діючої речовини.

Таблиця 4.2

Специфікації симулятора дихання

Пункт	Специфікація			
	Дорослий	Новонароджений	Немовля	Дитина
Загальний об'єм	500 мл	25 мл	50 мл	155 мл
Частота	15 циклів/хв	40 циклів/хв	30 циклів/хв	25 циклів/хв
Хвилеподібність (форма хвилі)	Синусоїдний			
Співвідношення «вдих/видих»	1:1	1:3	1:3	1:2

[Джерело: 3]

Для випробування використовують комерційно доступний симулятор дихання та підходящий валідований фільтр, здатний кількісно збирати аерозоль і який дозволяє витягати діючу речовину підходящим способом.

До симулятора дихання приєднують фільтр (рис. 4.12). Інгалятор-розпилувач наповнюють об'ємом ЛЗ відповідно до інструкції, приєднують до фільтра. Регулюють симулятор дихання. Після запуску симулятора дихання на початку інгаляційного циклу запускають інгалятор-розпилувач. Інгалятор працює протягом певного початкового часу, зазвичай ( $60 \pm 1$  с), який дозволяє зібрати на фільтрі достатню кількість речовини для кількісного визначення. За необхідності час може бути збільшений або зменшений. У кінці початкового періоду відключають інгалятор-розпилувач.



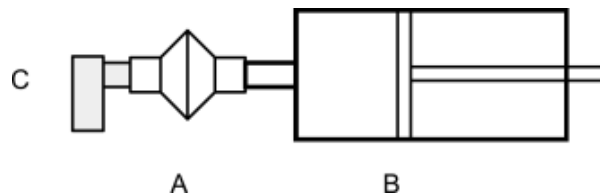


Рис. 4.12. Експериментальна установка для випробування симуляції дихання: А – інгаляційний фільтр і утримувач фільтра; В – симулятор дихання; С – Інгалятор-розпилювач [Джерело: 3]

Новий фільтр і утримувач фільтра поміщають на місце і продовжують процес до припинення розпилення. Розпилення припиняють і міняють фільтри, якщо необхідно, не допускаючи перенасичення фільтра.

Використовуючи підхожі методи аналізу, визначають масу діючої речовини, зібраної на фільтрі й утримувачі фільтра протягом кожного інтервалу часу. Визначають швидкість доставки діючої речовини як відношення маси діючої речовини на першому фільтрі та часу, витраченого на її збирання. Визначають загальну кількість доставленої діючої речовини як суму маси діючої речовини на всіх фільтрах.

Лікарські засоби для розпилення потребують характеристики розміру частинок при швидкостях потоку нижче, ніж область, звичайно використовувана для інгаляторів сухих порошоків і дозованих інгаляторів. У Європейському стандарті швидкість потоку, яку рекомендують, становить 15 л/хв., оскільки цей рівень добре зіставлений із середньою швидкістю потоку інгаляції, що досягається в циклі «вдих-видих» при диханні здорової дорослої людини (500 мл приливної об'єму).

У випробуванні «Аеродинамічне визначення розпиленних аерозолів» використовується *Прилад Е* (калібрований при 15 л/хв), описаний вище, тому що саме каскадні імпактори дозволяють однозначно характеризувати аерозолі в одиницях маси діючої речовини як функції від аеродинамічного діаметра.

Також відомо, що контроль випаровування крапель, утворених інгаляторами-розпилювачами, може бути критичним для уникнення відхилень у

процесі визначення розміру крапель. Випаровування мінімізують завчасним охолодженням імпактора до температури приблизно 5°C в холодильнику (прибл. 90 хв.). Визначення починають не пізніше, ніж через 5 хв. після діставання імпактора з холодильника. Після кожного використання прилад очищують.

Для осадження частинок, разом із збірником з мікроотворами у цьому випробуванні використовують кінцевий фільтр для забезпечення витягання діючої речовини з розпиленого аерозолі при зазначеній швидкості потоку. Фільтр розміщують під збірником з мікрофільтрами або в утримувачі фільтра поза імпактором і використовують для захоплення будь-яких дрібних крапель, що проходять через останній ступінь фракціонування за розміром. Предсепаратор не використовують. Масу діючої речовини, зібраної в збірнику з мікроотворами, додають до маси, отриманої на фільтрі, і вважають однією пробєю. Масу фракцій подають у порядку розташування у вимірювальному приладі у вигляді діаграми (рис. 4.13.A). Визначають сумарний масо-ваговий розподіл розмір частинок аерозолі. Починаючи з фільтра, отримують сумарну масу, що відповідає ефективному діаметру перерізу відповідних ступенів (рис. 4.13.B) для відповідних діаметрів при 15 л/хв.

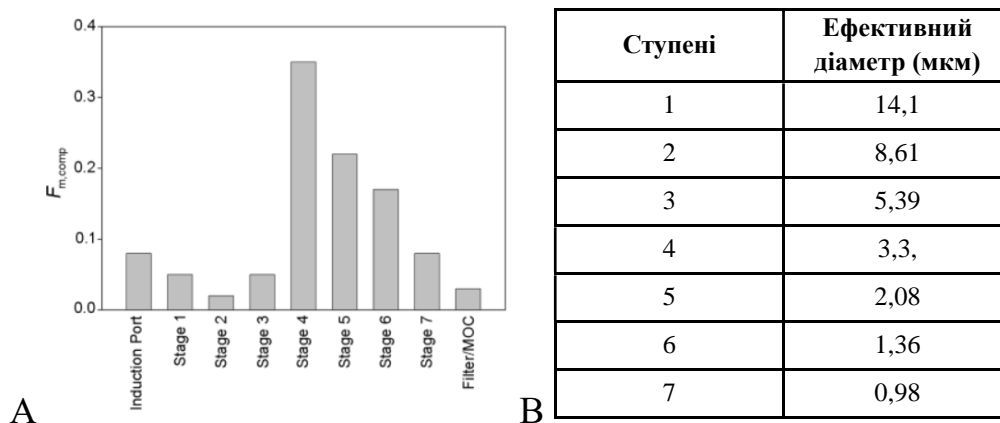


Рис. 4.13. Представлення результатів випробування «Аеродинамічне визначення розпилених аерозолів»: А - Приклад масо-вагового розподілу крапель, поданого за розташуванням в системі відбору проб; В – Розміри ефективних діаметрів перерізу для приладу Е при швидкості потоку 15 л/хв [Джерело: 3]

Важливим випробуванням є визначення *однорідності дози* що доставляється. *Доза, що доставляється* – це доза, доставлена з інгалятора пацієнту. Багато аерозольних продуктів містять кілька доз, тому випробування проводяться на кількох етапах використання продукту, як правило, на початку, в середині та безпосередньо перед останньою позначеною дозою.

Для дозованих інгаляторів ДФУ рекомендує таку методику визначення (рис. 4.14). Прилад, що використовується у випробування для збору доз, повинен кількісно захоплювати дозу, що доставляється. Дозовані інгалятори під тиском перед дослідженням зазвичай струшують (5 с) та першу видану дозу відкидають. При дослідженні дозованих інгаляторів під тиском час натиснення на клапан повинний бути достатнім для видачі однієї повної дози. Число випущених у прилад доз повинно скласти мінімально рекомендовану дозу (може бути необхідно декілька натиснень на клапан тощо). Після збирання необхідної кількості препарату, його за допомогою підходящого розчинника кількісно переносять і визначають вміст діючої речовини.

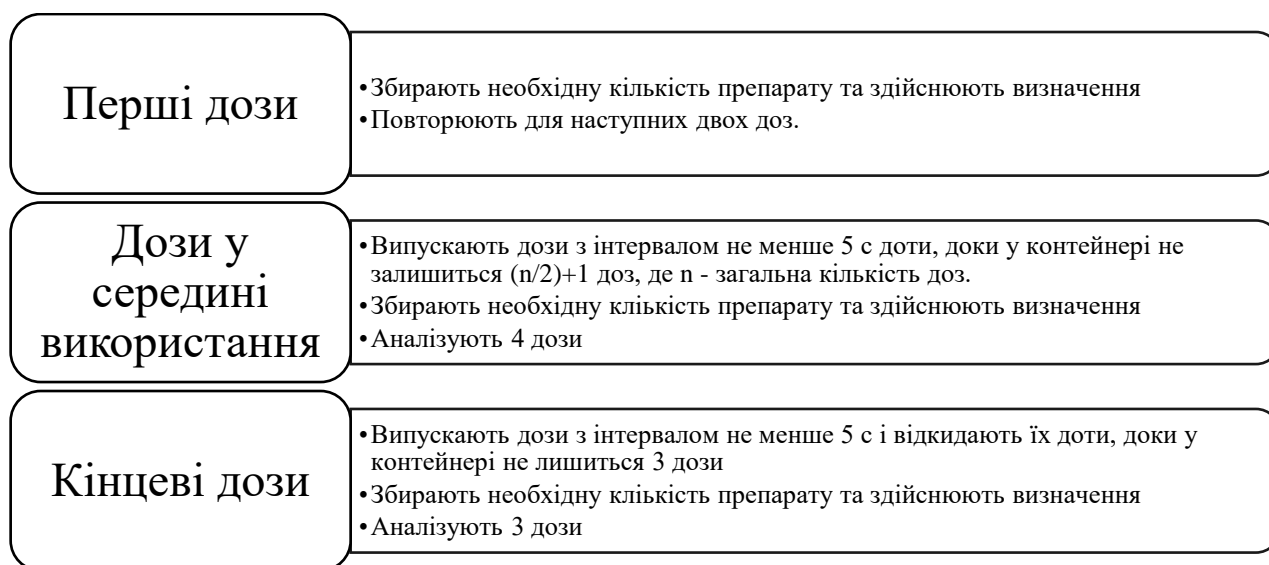


Рис. 4.14. Схематичне зображення методики визначення для дозованих інгаляторів [джерело: власна розробка]

Для дозованих інгаляторів, застосування яких передбачає вдих, умови проведення випробування можуть бути модифіковані таким чином, щоб забезпечити імітацію вдиху.

Для проведення дослідження однорідності дози, що доставляється, для *порошків для інгаляції* необхідною є модифікація пристрою. Можна використовувати прилад для збору доз, аналогічний тому, що використовується для оцінки дозованих інгаляторів під тиском, якщо розміри збірника і фільтра підходять до швидкості потоку, що вимірюється. Збірник для проб приєднують до системи потоку відповідно до схеми (рис. 4.15). Спочатку визначають швидкість потоку і тривалість випробування, використовуючи приєднаний до систем потоку збірник для проб, підхожий диференціальний вимірник тиску і підхожий витратомір, калібрований за об'ємом вихідного потоку. Тривалість випробування (с) повинна відповідати часу, протягом якого через інгалятор проходить повітря об'ємом 4 л при швидкості потоку випробування. Також упевнюються, що в регулюючому клапані виникає критичний потік.

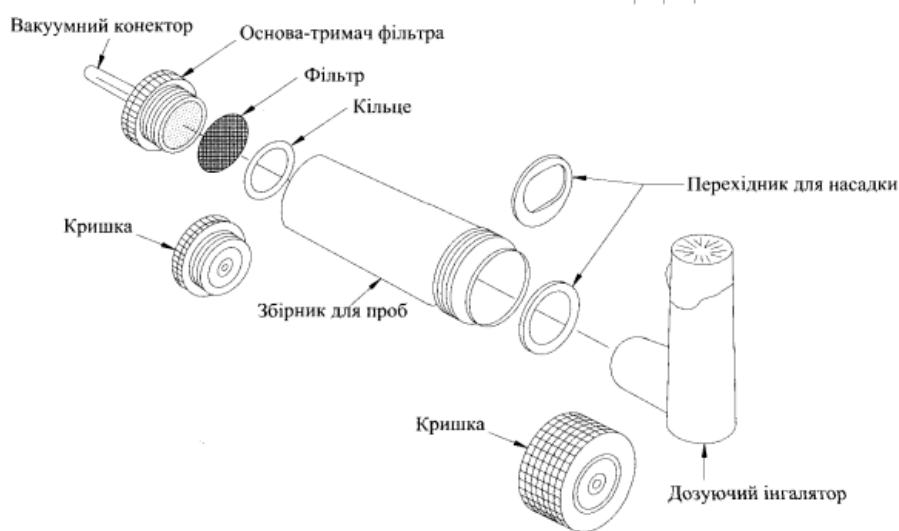


Рис. 4.15. Прилад для збору доз для дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском. Розміри зазначені в міліметрах [джерело: 3]

*Попередньо дозовані системи порошкових інгаляторів* досліджують наступним чином. Інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгалятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число доз не складе мінімально рекомендовану дозу. За допомогою підходящого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини. Процедуру повторюють для наступних 9 доз.

Для препаратів, що містять більш ніж одну діючу речовину, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

Якщо немає інших зазначень, препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 аналізованих доз знаходиться у межах 75%-125% від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65% до 135%. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75%-125%, випробування повторюють ще для 2 інгаляторів. Для *порошків для інгаляцій* у окремих випадках ці межі можуть бути розширені, але жодне значення не має бути більше 150% або менше 50% від середнього значення.

Випробування на однорідність доз, що доставляються також проводяться після зберігання в одній або кількох орієнтаціях, після випробувань на падіння та вібрацію та після періодів простою, щоб визначити, коли необхідна повторна заливка. Також поширеним є профілювання зменшення (вимкнення) доз наприкінці терміну служби продукту, як і оцінка накопичення ліків у мундштуці під час багаторазового імітованого використання з очищенням і без нього.

### **Список використаної літератури**

#### ***Нормативно-законодавчі документи***

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. –

Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013. – Режим доступу: <http://surl.li/ssxpf>

#### *Основна*

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с

#### *Додаткова*

6. In vitro and ex vivo models in inhalation biopharmaceutical research - advances, challenges and future perspectives [Електронний ресурс] / M. A. Selo, J. A. Sake, K. J. Kim, C. Ehrhardt //Advanced drug delivery reviews, - 2021. – Vol. 177. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113862>

7. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Електронний ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

8. Біофармація : підруч. / В. В. Гладишев, Л.Л. Давтян, І. А. Бірюк та ін.; За ред. В. В. Гладишева. - Львів : Видавець Марченко Т. В., 2023. – 176 с.

## Рекомендована література

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

### *Основна*

4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с

### *Додаткова*

5. Aulton's Pharmaceuticals. The Design and Manufacturing of Medicines [Електронний ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступу: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>

6. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Електронний ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

7. Біофармація : підруч. / В. В. Гладишев, Л.Л. Давтян, І. А. Бірюк та ін.; За ред. В. В. Гладишева. - Львів : Видавець Марченко Т. В., 2023. – 176 с.

