

ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СПЕЦИФІКАЦІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Тернова О.М., Вітряченко С.А.

Київський національний університет технологій та дизайну.

Введення. М'які лікарські засоби для нашкірного застосування призначені для місцевої, пом'якшувальної або захисної дії. Зазначені лікарські форми відомі ще за часів Гіппократа, Авіцени, Галена.

Мета. Метою роботи є обґрунтування складу та розробка специфікації м'якої лікарської форми гомогенного характеру з екстрактом перцю стручкового, камфори, скипидару, ментолу, а також олій евкаліптової та соснової для місцевого застосування.

Матеріали та методи. В роботі використовували методи аналізу та узагальнення вимог щодо контролю та якості лікарських засобів.

Результати. М'які лікарські засоби для нашкірного застосування призначені для місцевої дії, трансдермальної доставки діючих речовин, а також пом'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби нашкірного застосування (МЛЗ) складаються із простої або складної основи, в якій зазвичай розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу [1].

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні речовини (консерванти), антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

МЛЗ можуть класифікуватися за різними ознаками, а саме: по типу приготування, по характеру дії, по місцю нанесення, по консистенції, по типу дисперсних систем.

Фармакопеї багатьох країн класифікують м'які лікарські засоби для наскірного застосування таким чином: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі.

Зазначена розробка мазі включає в себе емульгатори поліетиленгліколь (макрогол), цитостероловий ефір і спирт стерильний [2,3].

До складу основи мазі входять віск неіонний емульгований та олія мінеральна.

До складу запропонованої мазі входять також рослинні гомогенні продукти, які одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації.

До лікарських рослинних засобів належать, наприклад екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені ексудати, лікарська рослина сировина [4,5]. Лікарська сировина рідко викликає резистентність до лікування захворювань, алергічні реакції та інші ускладнення з боку організму, завдяки чому вони використовуються для довготривалого застосування [6].

Запропонований склад діючих речовин природного походження включає алкалоїди, терпеноїди, дубильні речовини, органічні кислоти.

Місцевоподразнююча та відволікаюча дія перцю стручкового (*Сарсісум апиум L.*, родина *Solanaceae*) забезпечена наявністю у його плодах алкалоїду капсаїцину.

Монотерпеноїди і сесквітерпеноїди входять до складу ефірних олій, дитерпеноїди і тритерпеноїди – до складу смол та камедей. До запропонованого складу МЛЗ входять олії евкалиптова та соснова, скипидар.

Олія евкалиптова (*Oleum Eucalypti*) містить 1,8-цінеол, α і β -пінени, D-міртенол, L-пінокарвон, парацимен, ізофенхон та ін., що забезпечує

антисептичну дію. Олія соснова (*Oleum Pini*) містить камфен, α і β -пінени, карен, сантен, β -фелландрен, лімонен, α -терпінеол та ін. – має антимікробну, антивірусну, анестезуючу, протизапальну фармакологічну активність.

Скипидар – ефірна олія терпентинна, очищена (*Oleum Terebinthinae*) містить до 75% α і β -пінени, що супроводжуються кареном, β -мірцен, лімонен, β -фелландрен, α -терпінеол, камфен та ін. Склад забезпечує антисептичну, спазмолітичну, болезаспокійливу та іншу фармакологічну активність.

Дубильні речовини – високомолекулярні поліфеноли, які при зовнішньому використанні активно проникають в міжклітинний простір, зв'язуючи білки ферментів, що викликають запальні реакції. Утворена в результаті плівка альбумінатів забезпечує зменшення запального процесу та болю.

Органічні кислоти містяться практично в усіх органах рослин у вільному вигляді або у вигляді солей, ефірів, димерів та інших сполук. Органічні кислоти мають широкий спектр дії, зокрема саліцилова, аскорбінова, бензойна кислота – протизапальний терапевтичний ефект.

Відповідно до вимог ДФУ м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування мають бути однорідними. Залежно від їх структури мазі зазвичай виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний та виявляють тиксотропні властивості.

Для забезпечення якості МЛЗ використано консерванти відповідно до загальних вимог монографії Фармакопеї. Речовини Метилпарагідроксибензоат (E 218) та Пропілпарагідроксибензоат (E 217) запропоновані як консерванти для запобігання мікробної контамінації у процесі виробництва, зберігання та застосування.

В ході фармацевтичної розробки керувалися основними принципами введення антимікробних консервантів – доцільності, визначення чинників, що впливають на кількісний вміст консервантів (умови зберігання, підготовка до застосування, частота відкривання упаковки) та необхідності вивчення кількісного вмісту консервантів протягом зберігання.

Особливу увагу приділено застереженням стосовно використання консервантів, оскільки, наприклад складні ефіри бензойної кислоти (парагідроксибензоат, його похідні тощо) можуть викликати кропивницю та алергічні реакції уповільненого типу (наприклад, контактний дерматит). Зазначені консерванти необхідно з обережністю включати до складу парентеральних лікарських засобів.

Антимікробна активність консервантів залежить від температури, їх концентрації, значення рН середовища, типу дисперсної системи, ступеню взаємодії з тароукупорювальними засобами, наявності поверхнево-активних речовин.

Використання консервантів у зазначеній лікарській формі зумовлено необхідністю захисту від псування у процесі зберігання та практичного застосування, оскільки містить субстанції природного походження. Зазначені консерванти мають бути обов'язково зазначені на упаковці лікарського засобу та наведені в інструкції для медичного застосування [7].

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

З огляду на запропонований склад МЛЗ розроблено специфікацію лікарської форми. Специфікація – це перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та відповідних критеріїв прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали або інші критерії для випробувань, що описуються.

Специфікація є одним з елементів загальної стратегії контролю діючих речовин та лікарських засобів, розробленої з метою гарантії якості. Інші елементи цієї стратегії включають доскональне визначення всіх характеристик продукції в ході її розробки (на цьому ґрунтуються специфікації), а також суворе дотримання правил належної виробничої практики (GMP): відповідні приміщення й обладнання, валідований технологічний процес, валідовані методики випробувань, випробування сировини, випробування в процесі виробництва, випробування стабільності тощо.

Вибір показників і методів випробувань для специфікації здійснюється більшою мірою для підтвердження якості діючої речовини та лікарського засобу, ніж для їх повної характеристики; особлива увага має приділятися тим показникам, стосовно яких встановлено, що вони є найбільш важливими для забезпечення безпечності та ефективності діючої речовини та лікарського препарату [8].

У специфікації мають бути включені такі показники: загальні характеристики лікарської форми, ідентифікація діючих речовин, кількісне визначення діючих речовин (для лікарських препаратів рослинного походження - кількісне визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю), за необхідності ідентифікацію та кількісне визначення допоміжних речовин, а саме: ідентифікацію використовуваних барвників, ідентифікацію та кількісне визначення антимікробних консервантів або антиоксидантів, випробування на чистоту, фармако-технологічні випробування.

Загальні зауваження ДФУ або Європейської Фармакопеї описують і визначають зміст, а також офіційне значення різних розділів фармакопейних монографій і загальних статей. Оскільки фармакопейні монографії є регуляторними специфікаціями, у них встановлені граничні значення показників якості лікарського препарату на момент закінчення терміну його

зберігання (за винятком положень, пов'язаних із виробництвом). Специфікації на готову продукцію, що застосовуються при її випуску, повинні містити більш суворі критерії, тобто відхилення від кількісного вмісту діючих речовин не повинно перевищувати $\pm 5\%$, якщо не обгрунтовано інше [9,10].

З огляду на зазначені нормативні вимоги запропоновано визначення таких показників специфікації: зовнішній вигляд, ідентифікація діючих речовин та консервантів, густина, рН, в'язкість, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин та консервантів.

Для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин запропоновано метод газової хроматографії: екстракт стручкового перцю, скипидар, евкаліптова та соснові олії, камфору та ментол ідентифікують шляхом порівняння хроматограм розчинів порівняння з хроматограмами дослідного розчину. Всі піки, які є на хроматограмах розчинів порівняння, повинні бути присутніми та мати приблизно однакову величину.

Основні піки, які визначаються на хроматограмах:

КОМПОНЕНТИ	ОСНОВНІ ПІКИ
Скипидар	α -пінен та β -пінен
Олія соснова	карен
Олія евкаліптова	1,8 - цинеол
Ментол	ментол
Камфора	камфора
Екстракт стручкового перцю	капсаїцин

Для ідентифікації та визначення кількісного вмісту консервантів Метилпарагідроксибензоат (Е 218) та Пропілпарагідроксибензоат (Е 217) запропоновано використовувати метод ВЕРХ, враховуючи піки, характерні для консервантів.

Визначення густини визначають за допомогою пінкометра відповідно вимог тесту ДФУ 2.2.5 Відносна густина.

Показник рН запропонований у діапазоні 5,5-7,0 визначається у відповідності до тесту ДФУ 2.2.3 Потенціометричне визначення рН.

Також до складу специфікації введено визначення показника «В'язкість» (ДФУ 2.2.10).

Визначення мікробіологічної чистоти запропоновано проводити у відповідності до ДФУ 2.6.12 та 2.6.13. У відповідності до вимог 5.1.4 встановлені вимоги:

- $\leq 10^2$ ТАМС / 1 г;
- ≤ 10 ТУМС / 1 г;
- відсутність *Pseudomonas aeruginosa* / 1 г;
- відсутність *Staphylococcus aureus* / 1 г.

Висновок. На підставі вивчення вимог ДФУ до м'яких лікарських засобів, настанов з якості, нормативно-технічних документів, літературних джерел запропоновано специфікацію м'якої лікарської форми для місцевого застосування.

Література

1. Державна Фармакопея України. 2-ге видання / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х.: Piper, 2015.
2. Полімерні матеріали у фармації / Т.С. Гоцуля, А.В. Самко // Запорозький медичинський журнал. – Т.12, №3. С. 153 – 156.
3. Фармацевтична енциклопедія / За ред. В.П. Черних. – К.: МОРІОН, 2005. – 848с.
4. Промислова технологія ліків: у 2 т. Т. 2 / В.І. Чуєшов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова та ін.; За ред. проф. В.І. Чуєшова. — Х., 1999.
5. Фармацевтичні та медико біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева — Вінниця, 2007.

6. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения / Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
7. Наказ МОЗ України від 23.07.2015р. « Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу». Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>
8. СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004. «Настанова. Лікарські засоби. Специфікації: контроль випробування та критерії прийнятності». – Київ. – МОЗ України. – 2012. – 36с.
9. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q)». – Київ. – МОЗ України. – 2011. – 35 с.
10. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС /Под.ред. А.В. Стефанов (пред. редкол.) и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. – К.: МОРИОН, 2002. – 256с.