|  |
| --- |
| МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ  Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій  Кафедра промислової фармації Спеціальність 226  «Фармація, промислова фармація»  РЕФЕРАТ  до дипломної магістерської роботи (проекту)  на тему:  «Особливості розробки рідких лікарських форм у вигляді суспензії»    Виконала:  студентка групи МгХФ-19  спеціальності  226 «Фармація, промислова фармація»  Керівник  Гуреєва С.М  Рецензент  Качапут О.І  Київ – 2020 |

Аналіз ринку офтальмологічних лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняних виробників за даними Державного формуляру лікарських засобів за 2020 рік 3,77% становлять суспензійні препарати.

Визначення офтальмологічних ЛФ у провідних зарубіжних фармакопеях наводиться тільки в EP і МФ. Згідно EP, очні ЛФ визначено як стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для застосування на очному яблуці або кон'юнктиві або для вставки в кон'юнктивальний мішок. За основною вимогою, не враховуючи призначення «Для зовнішнього застосування», офтальмологічні препарати мають бути стерильними.

Розробка суспензійних офтальмологічних препаратів, спрямованих на подолання глаукоми є актуальним напрямом фармацевтичної розробки у сучасній промисловій фармації. Генеричні препарати у вигляді очних крапель суспензії Бринзоламіду користуються стабільним попитом на регіональних фармацевтичних ринках.

**Метою дослідження** є здійснення порівняльного аналізу регуляторних вимог до суспензійних препаратів та визначення особливостей фармацевтичної розробки суспензійного препарату Бринзоламіду для офтальмологічного застосування.

**Завдання дослідження:**

1. Здійснити теоретичне обгрунтування розробки рідких лікарських форм у вигляді суспензій для офтальмологічного застосування.
2. Визначити фізико-хімічні властивості та асортимент допоміжних речовин у фармацевтичній розробці суспензійного препарату Бринзоламіду у вигляді очних крапель.
3. Здійснити методичне обгрунтування дизайну експериментального дослідження.
4. Провести експериментальне дослідження якісного і кількісного складу, технологічного процесу виготовлення, фармако-технологічних показників якості суспензійного препарату Бринзоламіду у вигляді очних крапель.

**Методи дослідження**: системний аналіз регуляторних вимог до суспензійних препаратів, систематизація, узагальнення та визначення особливостей фармацевтичної розробки суспензійних препаратів – крапель для офтальмологічного застосування. Для здійснення експериментального дослідження використані фармако-технологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні та мікробіологічні методи: фізичні й фармако-технологічні методи дослідження суспензійних препаратів для зовнішнього застосування. Для здійснення експериментального дослідження складу та технології суспензійних препаратів для зовнішнього застосування використано фармако-технологічні методи дослідження та фізико-хімічні методи якісного і кількісного аналізу АФІ і ГЛФ.

**Предмет дослідження:** фармацевтична розробка складу та технології суспензійного препарату Бринзоламіду у вигляді очних крапель.

**Об’єкт дослідження:** організація фармацевтичної розробки складу та технології суспензійного препарату суспензійного препарату Бринзоламіду у вигляді очних крапель.

**Наукова новизна і практичне значення.** На основі здійсненого теоретико-експериментального дослідження обґрунтовано стадії та валідацію технологічного процесу сучасного фармацевтичного виробництва суспензійного препарату Бринзоламіду у вигляді очних крапель.

**Наукові публікації.** За матеріалами здійсненого дослідження опубліковано 3 наукових публікації – 1 наукова стаття та 2 тези доповідей у матеріалах Міжнародних науково-практичних конференцій

**ФОРМ У ВИГЛЯДІ СУСПЕНЗІЙ РОЗДІЛ 1**

**ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ**

**ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ**

* 1. **Аналіз асортименту та особливості фармацевтичного виробництва суспензійних офтальмологічних препаратів**

Серед вітчизняних виробників офтальмологічних препаратів найбільшу частину на ринку України займають АТ «Фармак», ТОВ Дослідний завод «ГНЦЛС», ПрАТ «Біофарма», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Також офтальмологічні препарати виробляють ТОВ «Стиролбіофарм», ПАТ «Фітофарм», ЗАТ «Біолік», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», АТ «Київський вітамінний завод», ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика». ЛЗ, що використовують в офтальмології, за АТС-класифікацією відносять до групи S01 та частково до групи S03 (ЛЗ для офтальмології та отології). Виробники очних ЛЗ з двадцяти чотирьох країн світу представлені на вітчизняному ринку. Основний асортимент в даній групі ЛЗ формується за рахунок препаратів виробництва компаній Індії, Німеччини, Польщі, Росії, США, Великобританії, Франції та Швейцарії. Широко представлені препарати компанії Alcon (Бельгія) – провідної компанії світу по виробництву продукції для офтальмології.

Серед офтальмологічних препаратів провідне місце за фармакотерапевтичною дією посідають протиглаукомні та міотичні ЛЗ.

Аналіз ринку офтальмологічних лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняних виробників за даними Державного формуляру лікарських засобів за 2020 рік 3,77% становлять суспензійні препарати.

Визначення офтальмологічних ЛФ у провідних зарубіжних фармакопеях наводиться тільки в EP і МФ. Згідно EP, очні ЛФ визначено як стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для застосування на очному яблуці і або кон'юнктиві або для вставки в кон'юнктивальний мішок. За основною вимогою, не враховуючи призначення «Для зовнішнього застосування», офтальмологічні препарати мають бути стерильними.

Розробка суспензійних офтальмологічних препаратів, спрямованих на подолання глаукоми є актуальним напрямом фармацевтичної розробки у сучасній промисловій фармації. Генеричні препарати у вигляді очних крапель суспензії Бринзоламіду користуються стабільним попитом на регіональних фармацевтичних ринках.

Серед вітчизняних препаратів найбільшу ланку за видом лікарської форми займають водні очні краплі, недостатньо представлені мазі очні, суспензії та гелі. Низька кількість в Україні виробничих дільниць для створення суспензій, гелів та емульсій для офтальмології зумовлює необхідність організації виробництва вищезазначених лікарських форм на вітчизняних підприємствах.

***Особливості виробництва офтальмологічних суспензійних препаратів***

Складну будову і особливості функціонування людського ока визначають особливі вимоги, що пред'являються до офтальмологічних ЛФ. Слизова оболонка ока різко реагує на зовнішні подразники. Зміна осмотичного тиску і рН, сторонні механічні включення в ЛП можуть викликати почуття дискомфорту та чинити шкідливу дію на тканини.

Захист очей від інфікування виконує лізоцим, що міститься в сльозовій рідини. При очних захворюваннях захисні функції лізоциму знижуються та навіть незначний контакт з нестерильними ЛП може привести до інфікування. В даний час вимоги, що пред'являються до очних ЛФ, представлені в загальній фармакопейної статті «Краплі очні»

Серед провідних зарубіжних фармакопей загальне визначення очних ЛФ наводиться тільки в EP і МФ. Згідно EP, очні ЛФ - стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для застосування на очному яблуці або кон'юнктиві або для вставки в кон'юнктивальний мішок [61]. Схоже визначення дає МФ: очні ЛФ - стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, які можуть містити одне або кілька діючих речовин і призначені для застосування на кон'юнктиві, кон'юнктивальний мішку або віках .

***Особливості технології та основні вимоги до офтальмологічних офтальмологічних суспензійних препаратів***

Вимога стерильності є обов'язковим для всіх очних ЛФ. Для запобігання контамінації вихідної сировини, напівпродуктів і готового лікарського препарату дотримання умов асептики необхідно на всіх стадіях виробництва очних ЛФ. Відповідно до вимог GMP стерильні ЛЗ повинні проводитися в чистих приміщеннях необхідного класу чистоти (А, В, С і D).

Використовувані фармацевтичні субстанції повинні бути призначені для виробництва стерильних ЛФ. Технологічний процес повинен завершуватися стерилізацією готового продукту. Вся вихідна сировина має відповідати нормам мікробіологічної чистоті, передбаченим для даного виду сировини. У разі асептичного виробництва лікарського препарату всі компоненти, що використовуються для його виробництва, повинні бути стерильні.

Залежно від типу дисперсійної системи краплі можуть бути отримані розчиненням або диспергуванням діючої речовини (речовин) у відповідному розчиннику (розчинниках) або дисперсійному середовищі. Як розчинник або дисперсійне середовище використовують воду очищену Р або воду для ін'єкцій Р, етанол Р різної концентрації, масла (мінеральні, жирні рослинні, ефірні) та ін. В якості розчинників також можуть бути використані настойки, рідкі екстракти.

В якості допоміжних речовин при отриманні крапель можуть бути використані відповідні антимікробні консерванти, буферні розчини, співрозчинники, стабілізатори, антиоксиданти, ароматизатори, пролонгатори, коригенти та інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

При розробці складу крапель необхідно враховувати фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, їх сумісність, особливості шляху введення крапель і ін. Наприклад, до очних крапель пред'являються вимоги ізотонічності, осмолярності, ізогідрічності та ін.

Краплі, що представляють собою суспензії або емульсії, для забезпечення коректного їх дозування повинні бути досить стабільними, легко диспергуватися при струшуванні.

При отриманні лікарських препаратів у вигляді крапель повинні бути вжиті заходи, що забезпечують їх мікробіологічну чистоту, в встановлених випадках, наприклад, при отриманні крапель очних, крапель очних з пролонгованим вивільненням та ін., повинні бути вжиті заходи, що забезпечують їх стерильність.

Краплі можуть бути випущені готовими до застосування або бути приготованими безпосередньо перед застосуванням у вигляді відновлених лікарських форм з гранул, порошків, таблеток або ліофілізатів, призначених для отримання крапель шляхом їх розчинення або диспергування у відповідному розчиннику.

*Опис.* Краплі можуть являти собою прозорий розчин або рідину, однорідну після збовтування. Проводять опис крапель із зазначенням прозорості або каламутності, кольору, запаху - при наявності.

*Прозорість*. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.2.1. Прозорість і ступінь опалесценції рідин для стерильних крапель, крапель для прийому всередину, крапель для місцевого застосування, що представляють собою розчини, для інших крапель - якщо вказано в конкретній фармакопейної статті та / або нормативному документі з якості.

*Кольоровість***.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.2.2. Забарвлення та інтенсивність забарвлення рідин для стерильних крапель, крапель для прийому всередину, крапель для місцевого застосування, що представляють собою розчини, для інших крапель - якщо вказано в конкретній фармакопейної статті та / або нормативному документі з якості.

*Доза і однорідність дозування*. Випробування проводять для крапель, призначених для прийому всередину. Кількість крапель, відповідне одній дозі, за допомогою мірного або дозуючого пристрою поміщають в мірний циліндр. Швидкість капання не повинна перевищувати 2 кап / сек. Рідину зважують, додають ще одну дозу і знову зважують; повторне додаток з наступним зважуванням проводять до тих пір, поки не буде зважено 10 доз. Визначають середню масу дози. Маса жодної дози не повинна відхилятися більш ніж на 10% від середньої маси. Сумарна маса 10 доз не повинна відрізнятися більш ніж на 15% від номінальної маси 10 доз. При необхідності, вимірюють загальний обсяг 10 доз. Обсяг не повинен відрізнятися більш ніж на 15% від номінального обсягу 10 доз.

*Мікробіологічна чистота***.** Всі краплі, за винятком стерильних, повинні витримувати вимоги ДФУ 5.1.4. Вимоги до мікробіологічної чистоти лікарських препаратів, фармацевтичних субстанцій та допоміжних речовин для їх виробництва.

*Стерильність***.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.1. Стерильність для крапель, до яких ставиться вимога стерильності, якщо вказано в конкретній фармакопейної статті або нормативному документу з якості.

*Маса (об'єм) вмісту упаковки***.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.92. Маса (об'єм) вмісту упаковки.

*Розмір частинок***.** Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше, очні краплі у формі суспензії мають витримувати таке випробування: певну кількість суспензії вносять до лічильної камери або за допомогою мікропіпетки наносять на предметне скло і переглядають під мікроскопом площу, відповідну10 мкг твердої фази. Спочатку зразок переглядають за малого збільшення (наприклад, × 50), відзначаючи частинки з розміром більше 25 мкм. Ці частинки вимірюють за більшого збільшення (наприклад, від× 200 до × 500). Для кожного зразка, який містить 10 мкг твердої діючої речовини, має бути не більше 20 частинок із максимальним розміром більше 25 мкм і з них не більше двох частинок із максимальним розміром більше 50 мкм. Не допускається наявності частинок розміром більше 90 мкм .

***Вимоги до допоміжних речовин, які застосовуються у виробництві офтальмологічних суспензійних препаратів.***

У ДФУ та монографіях зарубіжних фармакопей наводиться загальна інформація про допоміжні речовини, які використовуються для виробництва очних ЛФ. До складу очних ЛФ можуть входити різні допоміжні речовини: консерванти, ізотонуючі та буферні речовини, антиоксиданти, пролонгатори, стабілізатори та ін. Як розчинник для виробництва очних крапель, які є водними розчинами, згідно МФ повинна використовуватися вода для ін'єкцій, згідно JP - вода очищена.

Більшість очних ЛФ випускаються в багатодозових упаковках, в зв'язку з чим питання підтримки стерильності є важливим для збереження якості препарату протягом усього встановленого терміну придатності і після відкриття упаковки. В EP наводиться вказівка, що в разі, якщо ЛП випускається в багатодозовій упаковці, в його склад повинен входити консервант, ефективність якого повинна бути підтверджена .

Згідно USP до складу очних ЛФ повинен входити відповідний консервант або суміш консервантів, що запобігають контамінацію препарату під час використання [60].

Відповідно до загальних монографіях МФ та JP в очні ЛФ не рекомендується додавання барвників . Використовувані у виробництві ЛП допоміжні речовини повинні бути сумісні з усіма компонентами ЛП, не повинні впливати на його ефективність та безпеку.

***Регуляторні вимоги до офтальмологічних суспензійних препаратів на регульованих ринках***

Різниця у вимогах до якості очних ЛФ, що пред'являються вітчизняними і зарубіжними нормативними документами, можна простежити на прикладі найбільш поширеною очної ЛФ - крапель очних. Згідно ДФУ, краплі очні - лікарська форма, призначена для інстиляції в око. До краплях очних ставиться вимога ізотоничності (осмоляльності) та стерильності, вони повинні витримувати випробування на механічні включення.

Відповідно до вимог Оста обов'язковими показниками якості крапель очних є «Опис», «Справжність», «Прозорість», «рН або кислотність або лужність», «Механічні включення», «В'язкість», «Осмоляльність», «Стерильність», «Кількісне визначення». Показники «Кольоровість», «Сторонні домішки», «Номінальний об’єм» включаються в нормативну документацію при необхідності.

Для забезпечення виготовлення продукції належної та високої якості

розроблено валідаційний майстер-план для процесу виробництва ЛЗ Бринзоламід, краплі очні, 10 мг/мл, по 5 мл, даний валідаційний майстер-план в повному обсязі забезпечить розуміння процесу виготовлення ЛЗ, доведе стабільність виробничого процесу в установлених діапазонах виробничих параметрів, детермінує обов’язки та відповідальність усіх причетних до валідації сторін.

Згідно дисперсіологічної класифікації краплі очні можуть бути представлені розчинами низькомолекулярних та високомолекулярних сполук (ВМС), суспензіями та емульсіями. Однак в діючих нормативних документах містяться показники якості очних крапель, що представляють собою справжні розчини, і не відображають специфіку очних крапель, які використовуються у вигляді в'язких розчинів (розчинів ВМС), суспензій та емульсій.

Справжні розчини складають 68,5% від загальної кількості зареєстрованих препаратів в ЛФ краплі очні, розчини ВМС - 20% (з них 4% - розчини, де ВМС є діючими речовинами), суспензії - 4,7%.

Як уже було відзначено вище, номенклатура очних ЛФ, описаних в монографіях зарубіжних фармакопеї різна. Однак ні в одній з них не описані вимоги до якості крапель очних у вигляді емульсій.

Особливості будови ока визначають вимоги до якості крапель очних. Для його нормального функціонування необхідні певні значення рН, осмоляльності, в'язкості, відсутність механічних включень в використовуваних препаратах. Відповідно до вимог ДФУ показники «рН», «Осмоляльність», «В'язкість» та «Механічні включення » є обов'язковими для стандартизації крапель очних.

Однак підходи зарубіжних фармакопеї до нормування даних показників різні. У USP та МФ наводиться вказівка, що значення рН крапель очних має бути близько до рН сльозової рідини тобто. 7,4. Забезпечити дане значення рН не завжди можливо через природу активної речовини. Для очей людини комфортні значення рН в межах 5,5-11,4. Значення рН, що виходять за межі даного інтервалу, можуть бути причиною появи больових та інших неприємних відчуттів.

Відповідно до вимог ДФУ показник «Осмоляльність» є обов'язковим, краплі очні повинні бути ізотонічні сльозовій рідині. Зарубіжні фармакопеї не нормують значень осмоляльності крапель очних, проте в USP вказується, що в ідеалі очні розчини повинні бути ізотонічними 0,9% -ному розчину натрію хлориду та до очей можна переносити розчини з осмотичним тиском, відповідним 0,6-2,0% - ному розчину натрію хлориду. В МФ вказується, що до ока можна інсталювати розчини з осмотичним тиском, відповідним 0,5-1,8% -ному розчину натрію хлориду.

ДФУ та зарубіжні фармакопеї не регламентують в'язкість очних крапель, однак в загальних монографіях вказується, що до складу крапель можуть вводитися допоміжні речовини, що підвищують в'язкість розчинів з метою пролонгування дії ЛЗ. В'язкість крапель очних є непрямим показником пролонгування.

Згідно з вимогами ДФУ краплі очні повинні витримувати випробування на механічні включення. Під механічними включеннями маються на увазі сторонні нерозчинні частинки у вигляді ворсинок (крім бульбашок газу), випадково присутні в очних краплях. Інші тверді частинки в очних краплях не допускаються. Контроль на механічні включення проводиться шляхом візуального перегляду неозброєним оком ємностей з препаратом на чорному і білому фоні при певному рівні освітлення. У разі виявлення ворсинок їх число фіксується в кожній одиниці контрольованої продукції. У разі виявлення в одиниці продукції хоча б однієї твердої частинки або більше п'яти ворсинок роблять повторний контроль на подвоєній кількості ємностей. Окремо регламентується кількість ворсинок для препаратів у флаконах та тюбік- крапельницях.

У загальній монографії EP зазначено, що краплі очні, які є розчинами, повинні бути практично прозорими і вільними від механічних включень.

Згідно USP офтальмологічні розчини повинні бути вільні від видимих механічних включень при візуальному огляді і повинні витримувати вимоги щодо утримання невидимих механічних включень. Визначення невидимих механічних включень проводиться методом світлової блокування і / або мікроскопічним методом. Норми вмісту невидимих механічних включень для методу світловий блокування частинок діаметром 10 мкм і більше не більше 10 на 1 мл препарату, частинок діаметром 25 мкм і більше не більше 5 на 1 мл препарату; для мікроскопічного методу - частинок діаметром 10 мкм і більше не більше 10 на 1 мл препарату, частинок діаметром 25 мкм і більше не більше 5 на 1 мл препарату, частинок діаметром 50 мкм і більше не більше 2 на 1 мл препарату [60].

JP також нормує вміст видимих і невидимих механічних включень в очних розчинах і рідинах. Офтальмологічні розчини повинні бути прозорими і вільними від видимих механічних включень при візуальному огляді препарату. Визначення невидимих механічних включень передбачено як для водних розчинів, так і для суспензій: в 1 мл препарату може виявлятися не більше 1 частки розміром 300 мкм і більше.

*Вимоги до якості суспензійних офтальмологічних препаратів.* Відповідно до вимог ДФУ для суспензій необхідна оцінка седиментаційної стійкості або розміру часток твердої фази. Час седиментаційної стійкості суспензії або розмір часток твердої фази повинні бути вказані у відповідних статтях. ДФУ не регламентує розмір часток дисперсної фази крапель очних, що є суспензіями [4].

Щодо седиментаційної стійкості в EP вказується, що в очних краплях у вигляді суспензій може спостерігатися седиментація, але при струшуванні осад повинен легко ресуспендувати та суспензія повинна залишатися досить стабільною для забезпечення коректного дозування препарату.

У USP зазначено, що очні суспензії не слід застосовувати, якщо спостерігається комкування або агрегація.

Згідно EP очні суспензії повинні зберігати гомогенність при легкому струшуванні і залишатися в диспергованому стані для забезпечення коректного дозування препарату. Утворення агломератів та преципітатів є ознакою фізичної нестабільності суспензії.

Згідно з вимогами EP і МФ визначення розміру часток дисперсної фази крапель очних проводиться методом оптичної мікроскопії, в кожних 10 мкг твердої активної субстанції має виявлятися не більше 20 часток розміром більше 25 мкм, не більше 2 з цих частинок можуть мати розмір більше 50 мкм і жодна частка не може бути більше 90 мкм.

У USP наводиться вказівка, що суспензії повинні містити лікарська речовина в мікронізованій формі для запобігання подразнення або пошкодження рогівки, в JP - максимальний розмір часток активної субстанції в суспензіях зазвичай не перевищує 75 мкм.

До складу суспензій в якості стабілізаторів і пролонгаторів входять ВМС, що відповідно призводить до збільшення в'язкості лікарського препарату. Як і в разі крапель очних, представлених розчинами, нормування в'язкості є важливим показником для оцінки якості крапель очних у вигляді суспензій.