

форми містять етиловий спирт високої міцності (40-70%), що обмежує їх застосування в педіатрії та гастроентерології.

Більш прогресивним є виробництво фітопрепаратів у формі сиропів, що дає можливість вводити до складу активні інгредієнти рослинного, тваринного та мінерального походження, у тому числі стандартизовані сухі екстракти, а також поєднувати природні та синтетичні речовини.

Висновки. Дослідження з розробки нових оригінальних сиропів з БАР природного походження є поодинокими, тому актуальність наповнення українського ринку сиропами вітчизняного виробництва залишається дуже гострою, зважаючи на абсолютне домінування імпортованих препаратів в даній формі.

Отже, впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів у формі сиропів, особливо рослинного походження, є дуже перспективним та актуальним напрямком для фармацевтичної промисловості.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН В РЕЦЕПТУРАХ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ

Салій О. О., Саченко Є. В., Сементух С. Я.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

saliy.oo@knutd.edu.ua

Вступ. Зростання ринку ліофілізованих лікарських засобів зумовлено фармацевтичною розробкою стабільних продуктів для застосування в онкології, неврології, імунології та в лікуванні інфекційних захворювань. Відомо, що ліофілізація є дуже трудомістким та енерговитратним, а отже, дорогим технологічним процесом. Фармацевтична промисловість все більше зосереджується на її оптимізації. Впровадження низькотемпературних умов виробництва разом з оптимізацією параметрів рецептури є сучасним підходом до скорочення часу первинного сушіння. Таким чином, введення специфічних допоміжних речовин для лікарського засобу може опосередковано впливати на час, необхідний для ліофілізації. Тому додавання найбільш відповідних білкових стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, буферів і наповнювачів має вирішальне значення [2]. Ліофілізація також є загальноновизнаним методом отримання стабільних лікарських засобів, які є термолабільними та/або приготовані загальноприйнятим способом мають проблеми зі стабільністю при тривалому зберіганні, а саме: зміна забарвлення препарату, зсув рН розчину, утворення деяких домішок, які можуть призвести до

виникнення токсичних, побічних ефектів і складають приховану небезпеку для клінічної практики [1]. Тому обґрунтований вибір функціонального призначення допоміжних речовин та їх вплив на цикл сублимації і властивості лікарського засобу має вирішальне значення при розробці рецептур.

Мета дослідження. Провести аналіз сучасних аспектів використання допоміжних речовин в рецептурах ліофілізованих порошків

Методи та об'єкти дослідження. Використано методи системного підходу, інформаційного пошуку, аналізу узагальнення, табличних засобів наочної презентації отриманих даних. Об'єктами дослідження слугувала інформація наукових публікацій у мережі інтернет на платформах пошуку сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу, Handbook of Pharmaceutical Excipients та Handbook on Injectable Drugs за ключовими словами «Excipients in the formulation of lyophilized powders».

Основні результати. Встановлено, що з точки зору ліофілізації вибір допоміжних речовин проводять згідно цільового профілю продукту. Критичними атрибутами якості є швидке відновлення, вміст залишкової води, стабільність відновленого розчину, якість і структура ліофілізованої маси та/або таблетки. Допоміжні речовини опосередковано впливають на тривалість процесу ліофілізації, тому вони сприяють підвищенню економічної прибутковості. Також визначено специфічність підходів до рецептур малих молекул діючих речовин та великих молекул, оскільки деякі великі молекули можуть розгортатися при технологічному процесі, що може призвести до незворотної агрегації та втрати активності молекули [3]. Проведений аналіз дозволив встановити основні групи та функціональне призначення допоміжних речовин, що застосовуються у рецептурах ліофілізованих порошків (табл. 1).

Таблиця 1

Основні групи та функціональне призначення допоміжних речовин, що застосовуються у рецептурах ліофілізованих порошків

Допоміжна речовина	Функціональне призначення	Сировина
Наповнювачі (Bulking agent)	Формують основну масу ліофілізованого продукту та забезпечує належну структуру висушеної маси. Наповнювачі використовують для низьких доз (високо-ефективних) препаратів, які самі по собі не мають необхідної маси для підтримки власної	Цукри: Манітол, гліцин, глюкоза, сахароза, лактоза, трегалоза і декстрин Амінокислоти: аргінін, гліцин,

	структури. Це особливо важливо, коли загальний вміст твердої речовини менше 2%	гістидин, лейцин, ізо-лейцин
Стабілізатори (Stabilisers)	Захищають від хімічної та фізичної нестабільності біологічних молекул, що піддаються ліофілізації. Стабілізатори можуть запобігти цим змінам під час заморожування (кріопротектори) або сушіння (ліопротектори)	Поліетиленгліколь (ПЕГ), низькомолекулярний полівінілпіролідон (ПВП), Циклодекстрини, декстран
Буферні агенти (Buffering agent)	Контроль рН має вирішальне значення, щоб уникнути деградації лікарського засобу під час сублимації, зберігання та відновлення, що вимагає додавання буферного агента в ліофілізовану композицію	Лимонна кислота, натрію цитрат, калію цитрат, натрію фосфат, тріс-основа, Тріс- ацетат, натрію ацетат
Модифікатори температури руйнування (Collapse temperature modifiers)	Для ліофілізації аморфного матеріалу температура первинного сушіння має бути нижчою від температури руйнування препарату. Використовують модифікатори температури руйнування, які підвищують загальну температуру згортання (через їхні високі індивідуальні температури згортання) з подальшим скороченням первинного циклу сушіння без шкоди для якості продукту	Декстран, желатин, гідроксиетилкрохмаль Ficoll® 400 - полімер, утворений кополімеризацією сахарози та епіхлоргідрину, повністю неіонний
Поверхнево-активні речовини (Surfactants)	Запобігають агрегації через поверхні білка, шляхом адсорбції поверхнево-активної речовини на гідрофобних ділянках на поверхні білка, або до межі розділу між льодом/повітрям і водою. Поверхнево-активні речовини збільшують необхідну вільну енергію для розгортання білка та зменшення поверхневого натягу поверхонь, що утворюються під час ліофілізації та відновлення	Полісорбат-80, полісорбат-20, поллоксамер

Консерванти (Antimicrobial agents)	Вводять до багатодозових композицій, щоб запобігти росту мікробів протягом терміну придатності	Бензиловий спирт, суміш етил- і метилпарабенів, фенол, м-крезол
Співрозчинники (co-solvents)	Вода є найбільш часто використовуваним розчинником для ліофілізації. Однак органічні розчинники іноді використовують для збільшення швидкості первинного сушіння шляхом підвищення швидкості сублімації, покращення стабільності продукту, зменшення часу відновлення шляхом покращення змочуваності або розчинності лікарського засобу, а також для підвищення гарантії стерильності розчину	Трет-бутанол, етанол, ізопропанол
Модифікатори ізотонічності (Tonicity modifiers)	Парентеральні препарати мають бути ізотонічними щодо плазми людини, щоб уникнути пошкодження тканин. Однак не всі препарати в рекомендованих дозах є ізотонічними з кров'ю, тому додають модифікатори, що регулюють ізотонічність	Декстроза, гліцерин, хлорид натрію
Комплексоутворювач (Complexing agent)	Покращити розчинність препарату в розчиннику, особливо у воді.	Гідроксипропіл- β -циклодекстрин

Отже, визначено найважливіші групи біофармацевтичних допоміжних речовин та їх функціональне призначення, за допомогою чого вони забезпечують процес ліофілізації для отримання лікарського засобу з заданими характеристиками, належною якістю та ефективністю.

Висновки. Огляд сучасних допоміжних речовин показав, що при створенні ліофілізованої форми лікарського засобу неможливо відокремити розробку рецептури від розробки технологічного процесу, оскільки застосовані ексципієнти виконують своє функціональне призначення у прямій кореляції з параметрами сублімаційного висушування. Оскільки ліофілізація є дуже трудомістким, енерговитратним та дорогим процесом, то оптимізація рецептури є сучасним підходом до скорочення часу первинного

сушіння. Тому застосування нових сучасних стабілізаторів з більш високими критичними температурами та нових наповнювачів для скорочення часу первинного сушіння має вирішальне значення.

Список літератури.

1. Разработка и оценка лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе доксицилина / Е. А. Салий, А. Ю. Гончарук, О. В. Гетало, А. В. Тарасенко // Вестник фармации. – 2021. – № 3 (93). – С. 53-64. <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>
2. Bjelošević, M., Zvonar Pobirk, A., Planinšek, O., & Ahlin Grabnar, P. (2020). Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: Contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimisation. *International journal of pharmaceutics*, 576, 119029. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119029>
3. Thakral, S., Sonje, J., Munjal, B., Bhatnagar, B., & Suryanarayanan, R. (2022). Mannitol as an Excipient for Lyophilized Injectable Formulations. *Journal of pharmaceutical sciences*, S0022-3549(22)00366-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.08.029>;

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ

Дубель Н.І., Шемота Я.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: tuchak20@gmail.com, yana16shemota@gmail.com

Вступ. При лікуванні мікротравм (порізи, садини, подряпини) в дерматології досить широко застосовують засоби для зовнішнього застосування [4]. У зв'язку з простотою застосування та ефективністю лікування ця група засобів має широку тенденцію до подальшого вдосконалення. Лікарські форми, що застосовуються зовнішньо, не піддаються впливу травних ферментів з боку шлунково-кишкового тракту, розкладу, інактивуванню лікарських речовин, можуть надавати загальну і місцеву дію на уражену ділянку, що дозволяє знизити прояв побічних ефектів [3, 4, 7].

Одним з актуальних напрямків розвитку фармації залишається удосконалення розробки складів та технології виготовлення традиційних лікарських форм для зовнішнього застосування – мазей, паст, лініментів, гелів, трансдермальних систем, супозиторіїв та олівців з діючими речовинами різних фармакологічних груп [4].