



Національний фармацевтичний
університет



Кафедра аптечної технології ліків

Освітня компонента «СУЧАСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
РОЗРОБКА»

Методологія фармацевтичної розробки м'яких лікарських форм

Лекція для здобувачів вищої освіти
третього рівня (доктора філософії)

План лекції

1. Зальні вимоги до фармацевтичної розробки мазей.
2. Вибір діючої речовини
3. Вибір допоміжних речовин
4. Вимоги до технологічного процесу виготовлення мазей

Теоретичні питання для самостійного вивчення

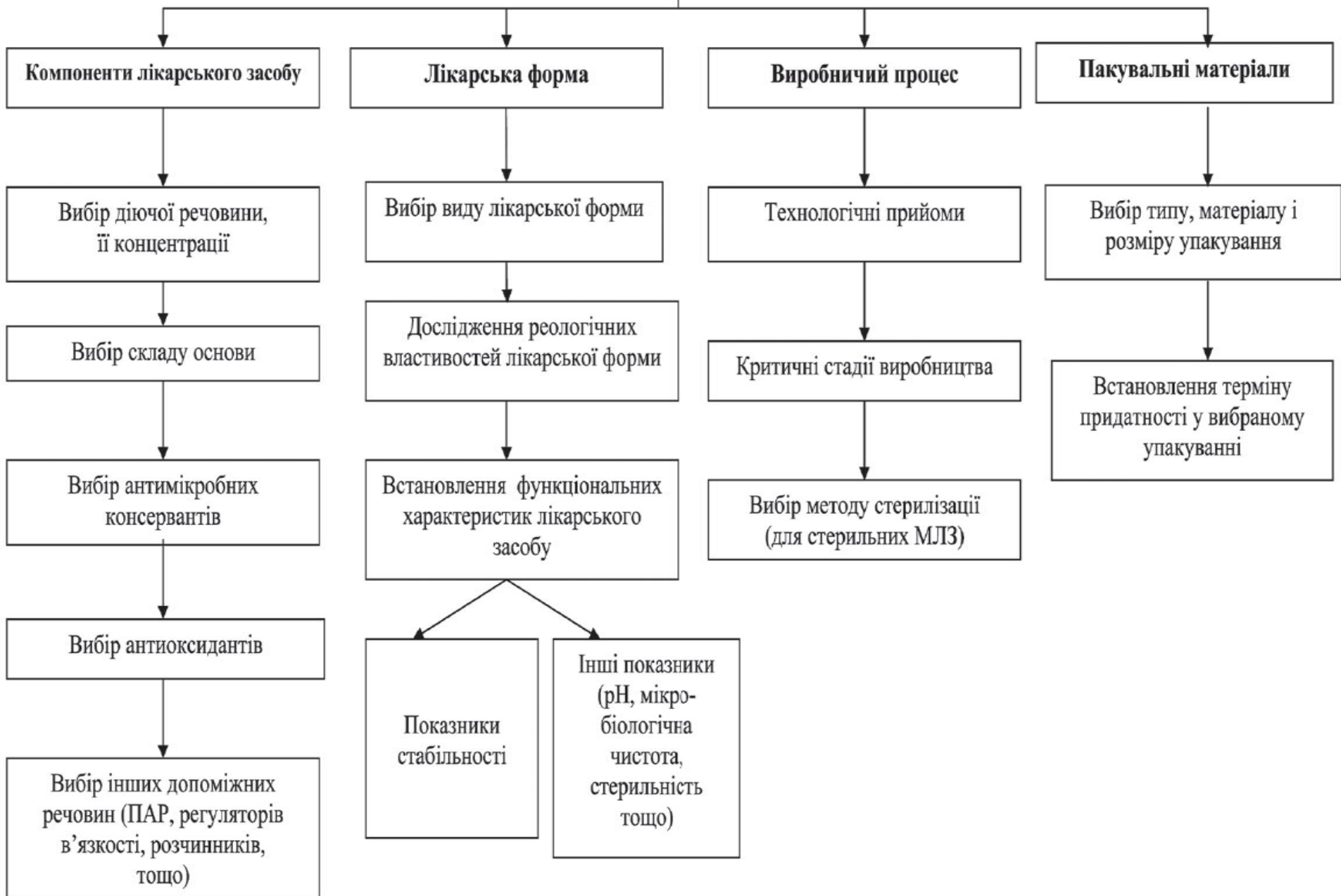
1. Допоміжні речовини у складі м'яких лікарських форм, їх функціональне призначення та вплив на властивості лікарського препарату (стабільність, біодоступність тощо).
2. Первинні пакувальні матеріали для м'яких лікарських форм, їх підбір з урахуванням призначення лікарського препарату, можливої взаємодії з лікарським препаратом тощо.
3. Ознаки нестабільності м'яких лікарських форм; чинники, що впливають на стабільність МЛФ.

ЛІТЕРАТУРА

Документи прийняті міжнародними організаціями в яких розглянуто різні аспекти фармацевтичної розробки:

- ▶ - методичне керівництво Pharmaceutical Development (Part I, Part II) ICH Q8 - «Фармацевтична розробка» .
- ▶ - «Якість шляхом розробки» - «Quality by Design - QbD» - документ, що відображає принципи спланованої якості, системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних.
- ▶ - «Управління ризиками для якості» ICH Q9 «Quality Risk Management».
- ▶ Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка / Міністерство охорони здоров'я України. - Офіц. вид. - К. : вид-во ТОВ «Моріон», 2004. - 16 с.
- ▶ Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / Міністерство охорони здоров'я України. - Офіц. вид. - К. : вид- во ТОВ «Моріон», 2004. - 42 с.
- ▶ Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Випробування стабільності / Міністерство охорони здоров'я України. - Офіц. вид. - К. : вид-во ТОВ «Моріон», 2004. - 60 с.
- ▶ Настанова 42-3.4:2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів / Міністерство охорони здоров'я України. - Офіц. вид. - К. : вид-во ТОВ «Моріон», 2004. - 10 с.

Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів



Компоненти лікарського засобу

Вибір діючої речовини. Діюча речовина визначає фармакологічні властивості ЛЗ, тому вибір діючої речовини та її кількісний вміст мають відповідати передбачуваній меті, тобто показанням до застосування. Відповідно до настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», вибір діючої речовини та її концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилань на відповідні наукові джерела літератури.

Зокрема, доцільно експериментально визначати концентрацію речовин, які мають антимікробну дію. Необхідно провести дослідження сумісності діючої речовини (діючих речовин) з допоміжними, а у разі комбінованих ЛЗ необхідно дослідити сумісність діючих речовин. При виборі діючих речовин необхідно перш за все врахувати їх фізико-хімічні властивості та здатність проникати крізь шкіру.

Чинники, що впливають на всмоктування діючої речовини шкірою

ліпофільність


розчинність

ступінь
іонізації


молекулярна
маса та об'єм

хімічна
стабільність

Ліпофільність



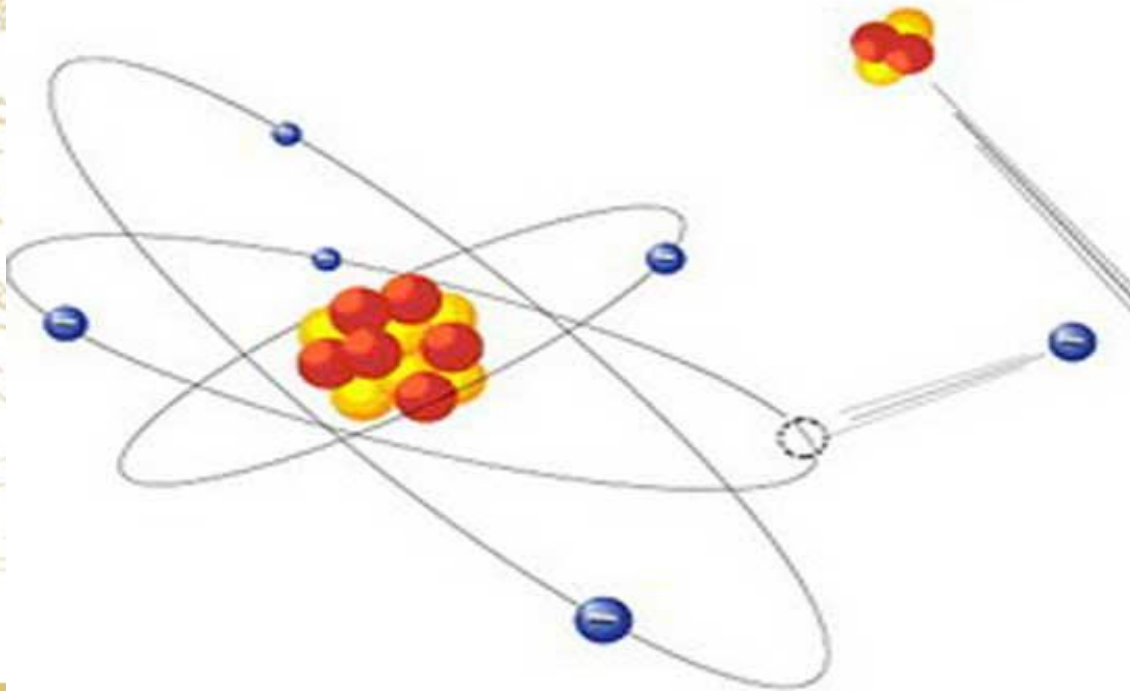
Більшість речовин проникають крізь шкіру трансцелюлярним шляхом завдяки пасивній дифузії через епітеліальні клітини. У цьому разі роговий шар епідермісу діє як ліпофільний бар'єр, який сприяє проникненню ліпофільних лікарських речовин (ЛР) ($\log P > 0$) та запобігає проникненню гідрофільних ($\log P < 0$)



Однак надмірна ліпофільність ЛР також не сприяє проникненню; речовини, які характеризуються $\log P > 6$, залишатимуться в ліпідній мембрані і не виділятимуться в оточуюче водне середовище

Ступінь іонізації

Проникнення ЛР залежить також від ступеня іонізації, який у свою чергу пов'язаний з рН. При трансцелюлярній пасивній дифузії надається перевага неіонізованим ліпофільній формі. Тому крізь шкіру найкраще проникатимуть речовини, які при рН 4,5–6,5 (нормальне рН здорової шкіри та рН більшості МЛЗ) перебувають у неіонізованій формі.




Молекулярна маса та об'єм

Гідрофільні речовини з низькою молекулярною масою можуть всмоктуватися парацелюлярним шляхом, проходячи між епітеліальними клітинами. У разі ліпофільних ЛР, які всмоктуються шляхом трансцелюлярної пасивної дифузії, великі молекули дифундуватимуть з меншою швидкістю ніж малі, також речовини, молекули яких являють собою компактні конформації, тобто мають малий молекулярний об'єм і матимуть більший коефіцієнт дифузії


$$M = m_0 N_A$$

M – молярная масса вещества
 m_0 – масса одной частицы вещества
 N_A – число Авогадро

Ступінь дисперсності



З підвищенням дисперсності частинок збільшується здатність діючої речовини дифундувати з основи, збільшується її концентрація на межі МЛЗ—шкіра, а отже збільшується абсорбція



Зменшення величини частинок діючої речовини може викликати інактивацію речовини, швидке виведення з організму або небажану дію на організм

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Розчинність

Речовини, погано розчинні та не розчинні у воді (норсульфазол, стрептоцид, левоміцетин, тетрациклін, анестезин) вивільняються краще з гідрофільних основ, ніж з гідрофобних і емульсійної типу в/м. Ступінь вивільнення зростає зі збільшенням гідрофільності основи.

Речовини, розчинні у воді (неоміцину сульфат), також вивільняються краще із гідрофільних основ, ніж із гідрофобних і емульсійних типу в/м.

Таким чином, вплив ЛР на абсорбцію необхідно розглядати у взаємозв'язку з характером основи, яка є найважливішим допоміжним компонентом, оскільки впливає на ступінь вивільнення і ступінь місцевої біодоступності, а також на утворення певного виду лікарської форми

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЗИ



¹⁾ Резорцин и цинка сульфат вводят в мази (кроме глазных) без растворения в воде по типу суспензий.

²⁾ Сухие и густые экстракты растирают с равным количеством спирто-глицерино-водной смеси (1 : 3 : 6).

³⁾ По такому же принципу вводятся в мази вещества, труднорастворимые в воде или прописанные в больших количествах.

Вибір допоміжних речовин

До складу МЛЗ, як і інших лікарських форм, крім біологічно активної речовини – основного носія лікувального ефекту, входить велика кількість *допоміжних речовин*, які в комбінації з діючою створюють ефективний і безпечний ЛЗ.

Основа впливає на стан, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу тієї ділянки шкіри чи слизової оболонки, на яку нанесено ЛЗ. Основа також вступає у складну взаємодію із введеною до її складу ЛР та значною мірою впливає на прояв різноманітних побічних ефектів ЛР. *Тобто основа є зв'язуючою ланкою двох взаємореагуючих складових: ЛР – шкіра (організм у цілому).*

При розробці МЛЗ особливу увагу необхідно звернути також на вибір і обґрунтування інших ключових допоміжних речовин, які можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості як діючої речовини, так і готової лікарської форми .

Відповідно до настанови 42-3.1:2004 такими ключовими допоміжними компонентами у МЛЗ є:

- а) антимікробні консерванти;
- б) антиоксиданти;
- в) інші речовини, включаючи поверхнево-активні речовини (ПАР), розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення тощо



За ознакою вивільнення ЛР основи розміщуються в такому порядку:

Гелі
гідрофіль
них ВМС

емульсій
ні ОСНОВИ
типу м/в

емульсійні
ОСНОВИ
типу в/м

абсорбці
йні
ОСНОВИ

гідрофо
бні
ОСНОВИ

На вивільнення і біологічну доступність ЛР з емульсійних МЛЗ впливає фаза локалізації ЛР. Якщо, наприклад, гідрофобна або гідрофільна речовина локалізована у внутрішній фазі емульсії відповідно типу м/в і в/м, то для вивільнення ЛР існує енергетичний бар'єр у вигляді дисперсійного середовища, в якому ЛР не розчинна

Антимікробні консерванти

Антимікробні консерванти використовують для запобігання чи пригнічення росту мікроорганізмів, які можуть створювати ризик інфікування. Мікроорганізми можуть розмножуватися за нормальних умов зберігання чи застосування ЛЗ, тому при виборі меж кількісного вмісту консервантів слід приділяти увагу таким чинникам, як умови зберігання і частота відкривання упакування. Асортимент дозволених до медичного застосування консервантів є досить широким, однак *при розробці МЛЗ застосовують переважно парабени (ніпагін,ніпазол), сорбінову кислоту та її солі, бензойну кислоту та її сол*



Ефективність консервантів залежить від

А) Концентрації: максимально допустима концентрація парабенів становить 0,4 % (для однієї речовини) і 0,8 % (для суміші речовин), бензойної кислоти – 0,5 %, сорбінової – 0,6 %, консерванти не додають до косметичних засобів для дітей віком до трьох років . Для розширення спектра антимікробної активності і запобігання виникненню побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням високих концентрацій консервантів, надається перевага застосуванню комбінації двох-трьох консервантів у складі одного ЛЗ ;

Б) рН середовища: формальдегід є активним при рН 4–10, парабени – при рН 4–7, бензойна та сорбінова кислоти та їх солі – при рН 4–5,5 ;

В) розчинності у воді та жирах і значення коефіцієнта міжфазового розподілу: в емульсійних системах через різну розчинність консервантів у водній та масляній фазах, в одній із фаз можливий розвиток мікроорганізмів. Так, парабени обмежено розчинні у воді (практично на рівні мінімальних інгібуючих концентрацій), а коефіцієнт розподілу масло/вода близький до 10 – це зумовлює накопичення консерванта в масляній фазі і вимагає застосування високих концентрацій парабенів у МЛЗ на емульсійній

сервіс-анників, які послаблюють антимікробну дію консервантів, варто відзначити наявність у досліджуваних ЛЗ ПАР. Останні утворюють комплекси з багатьма консервантами, зменшують антимікробний ефект. Так, консерванти, які належать до групи четвертинних амонієвих солей (бензалконію хлорид) несумісні з багатьма аніонними і неіонними ПАР. Ніпагін та ніпазол несумісні з неіоногенними ПАР та багатьма загущувачами.

Для визначення ефективності консервантів ДФУ регламентує методи проведення дослідження ефективності їх консервуючої дії. Випробування має пройти належну валідацію, а також містити обґрунтований вибір необхідних мікроорганізмів щодо відповідної антибактеріальної та антифунгальної активності. Проведення випробування ефективності антимікробних консервантів рекомендується проводити у тих контейнерах, у яких передбачено випуск препарату. Це пов'язано з тим, що конструкція пакування та властивості матеріалу, з якого виготовлене первинне пакування, можуть впливати на ефективність дії антимікробних консервантів.

Антиоксиданти

Антиоксиданти вводять у рецептуру МЛЗ переважно не з метою захисту шкіри, а для запобігання окисненню діючих та допоміжних речовин у готовому ЛЗ, особливо олій, які містять поліненасичені жирні кислоти. Продукти окиснення піддаються подальшому розкладанню, що може призвести до появи неприємного запаху і зміни кольору МЛЗ.

На процес окиснення впливають такі чинники:

- високотемпературний режим приготування МЛЗ, який прискорює окиснення;
- потрапляння на упаковання МЛЗ сонячного світла під час доставки та зберігання продукції;
- часте відкривання контейнерів при застосуванні та контакт з металами, який може відбуватися у процесі виробництва та зберігання в певних пакувальних матеріалах.


Антиоксиданти можна вводити до складу лише тих МЛЗ, значення рН яких є нижчим ніж 7,0 і не рекомендується використовувати антиоксиданти в засобах з лужним рН . Деякі активні компоненти можуть виступати окисниками, наприклад, введення антиоксиданта в рецептуру, яка містить бензоїлпероксид (типовий компонент кремів для лікування вугрового висипу), може позбавити кінцевий продукт ефективності. Також не слід вводити антиоксиданти у рецептури, які містять α -гідроксикислоти.




Важливе значення для забезпечення ефективності антиоксидантів має час введення антиоксиданта до складу МЛЗ. Антиоксиданти вводяться безпосередньо у жири та олії перед їх введенням у рецептуру або додаються в процесі змішування засобу. Важливо, щоб антиоксидант був введений якнайшвидше, оскільки антиоксиданти сповільнюють окиснення компонентів, але не можуть змінити окиснених продуктів.

Використання інших допоміжних речовин

Використання ПАР



Поліпшують змочування поверхні. Краще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних ЛР. При асоціації з ПАР діюча речовина наближається до місця абсорбції, у результаті чого абсорбція збільшується.



ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати ЛР, яка стає важкодоступною для дифузії до місця абсорбції. Цей процес відбувається тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення.

Використання регуляторів в'язкості

В емульсійних системах в'язкість масляної фази підвищується при використанні тугоплавких речовин — вищих жирних спиртів та кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів та збільшенні маси компонентів масляної фази.

В'язкість водної фази підвищується при введенні до складу гідрофільної фази гелеутворювачів: похідних целюлози та альгінової кислоти, моносахаридів тощо .

Низька в'язкість дисперсійного середовища є чинником, який сповільнює дифузю ЛР до біологічної мембрани, що проявляється сповільненням абсорбції.

Прикладом є лікарські форми з натрію саліцилатом, кислотою саліциловою, нітрофурантоїном та інші. Оптимальною вважається та в'язкість, яка не призводить до сповільнення вивільнення діючих речовин.

В'язкість дисперсійного середовища забезпечує також основні властивості засобу при використанні:

- видавлювання із туб;
- нанесення на шкіру або слизову оболонку;
- рівномірність розподілу;
- адгезивні властивості.



Використання розчинників

Для поліпшення дисперсності ЛР в гетерогенних системах ***можна застосовувати етанол, гліцерин, димексид, поліетиленгліколь, пропіленгліколь.***

Ці допоміжні речовини прискорюють та збільшують абсорбцію за рахунок поліпшення розчинності діючих речовин, а також завдяки більшій ліпофільності порівняно з водою, поліпшують перехід ЛР крізь біологічні мембрани.

Всмоктування лікарської речовини з м'яких ЛЗ, як правило, значно збільшується при наявності в їх складі ***активаторів всмоктування***, які підвищують швидкість дифузії ЛР шляхом зміни структури рогового шару епідермісу за рахунок розчинення ліпідів.

Активатори всмоктування:

- етиловий спирт;
- цетиловий спирт;
- цетилпальмітат;
- цетилмеристат;
- диметилсульфоксид (ДМСО),
- диметилформамід;
- олія терпентинова;
- ПЕО

підсилюють проникнення лікарської речовини крізь шкіру та збільшують активність лікарської речовини в роговому шарі

У дерматологічних мазях рекомендується застосовувати до 50 % ДМСО, в мазях для нанесення на слизову оболонку — не більше ніж 10 %

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Вид лікарської форми. Вид лікарської форми, який визначається компонентним складом допоміжних речовин, є важливим біофармацевтичним та економічним чинником при створенні зовнішніх лікарських форм. Залежно від виду патології та ділянки застосування (на неушкоджену шкіру, рану чи слизову оболонку) основа може виконувати і терапевтичні функції, наприклад, сприяти видаленню ексудату, компенсувати гіпофункцію потових або сальних залоз тощо.

Фази ранового

процесу-некротична: є раціональним застосування мазей на поліетиленоксидних основах, оскільки вони мають дуже сильну дегідратуючу дію. Осмотична активність цих основ робить неможливим їх використання у другій та третій фазах, оскільки вони пригнічують ріст грануляційних тканин.

2) **грануляційна:** основним завданням лікування в другій фазі ранового процесу є захист грануляційної тканини від механічної травми і висихання, профілактика повторного інфікування і стимуляція регенеративно-репаративних процесів . У другій фазі доцільно застосовувати креми та гелі.

Реологічні властивості лікарської форми

Реологічні властивості істотно впливають на:

- показники технологічного процесу (гомогенізацію, вальцювання, транспортування по трубопроводах, фасування);
- споживчі властивості (видавлюваність із туб, намазуваність, рівномірний розподіл по поверхні, фіксацію на поверхні тощо),
- ефективність м'якого лікарського засобу .

При вивченні реологічних властивостей необхідно враховувати взаємний вплив як складових компонентів, які зумовлюють консистенцію м'яких ліків, так і зовнішніх чинників (температура, спосіб і тривалість обробки дисперсної системи, умов і часу зберігання, транспортування і т. д.), що впливають на консистенцію готового продукту.

Для кожного МЛЗ при сталості її рецептури, технології (особливо часу гомогенізації), режиму і терміну зберігання можна одержати ідентичну стабільну картину мікроструктури і структурно-механічних (реологічних) властивостей, що може бути використано для правильної організації технологічного процесу, визначення оптимальних умов зберігання і якості (споживчих властивостей) МЛЗ.

Застосування у складі МЛЗ лікарських і допоміжних речовин з різними фізико-хімічними властивостями вимагає проведення різних технологічних прийомів (розчинення, диспергування, гомогенізація тощо), які необхідно враховувати при організації їх виробництва для одержання якісного продукту. Спосіб приготування – порядок змішування компонентів, спосіб введення ЛР і ДР в основу впливає і на ефективність МЛЗ.

Технологічні прийоми. Шляхом застосування відповідних технологічних прийомів (розчинення, суспендування, емульгування) ЛР може бути доведена до певного ступеня дисперсності: від грубих частинок до іонів та молекул, що у свою чергу впливає на вивільнення ЛР з лікарської форми та на її однорідність.

Однорідність особливо важливою є для МЛЗ, що становлять собою гетерогенні дисперсні системи. При фармацевтичній розробці МЛЗ слід показати, що склад лікарського засобу і пропонована технологія забезпечують однорідність розподілу діючих і (за необхідності) допоміжних речовин. Збереження однорідності МЛЗ необхідно враховувати при обґрунтуванні пропонованих умов зберігання.

Критичні стадії контролю

Критичними є ті аспекти і параметри, для яких вихід за встановлені межі призводить до збоїв у технологічному процесі або до одержання продукції, що не відповідає специфікаціям .

Для встановлення критичних стадій контролю в ході фармацевтичної розробки необхідно проводити так звані «**провокаційні дослідження**» для одержання ситуації «найгірший випадок», щоб розширити знання про функціональні характеристики препарату .

Необхідно визначити ризики, пов'язані з конкретною лікарською формою і процесом її виробництва. Слід оцінити всі процеси (нагрівання, диспергування та інші) і пов'язані з ними показники якості. Технологічні операції, на яких застосовують тиск або температуру, не повинні змінювати реологічні та інші характеристики ЛЗ.

При виготовленні МЛЗ, які є гетерогенними дисперсними системами, не дозволяється фасувати МЛЗ у рідкому стані, що може призвести до їх неоднорідного дозування внаслідок розшарування дисперсних систем, за винятком випадків, коли встановлено, що такі умови не впливають на якість готової продукції

Мікробіологічний контроль

Слід встановити необхідність відповідного мікробіологічного контролю ЛЗ, визначити мікробіологічні характеристики лікарської форми.

Відповідно до вимог ДФУ ставляться такі вимоги:

- *загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше ніж 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) у грамі, у мілілітрі;*
- *відсутність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г, 1 мл;*
- *відсутність Pseudomonas aeruginosa в 1 г, 1 мл;*
- *відсутність Staphylococcus aureus в 1 г, 1 мл .*

Для МЛЗ, що мають бути стерильними (очні лікарські засоби, стерильні для місцевого застосування), слід вибрати відповідний метод стерилізації, цей вибір має бути обґрунтований.

Вид, матеріал і розмір упакувань.

Особливе значення при створенні МЛЗ

надається вибору первинного упакування, матеріал якого безпосередньо контактує з лікарською формою (туби з полімерних або комбінованих матеріалів, виготовлені на основі алюмінієвої фольги, захищені лаком і/або полімерною плівкою, скляні банки тощо) .

Приділяють увагу зовнішньому вигляду, який забезпечує споживчі властивості МЛЗ. Розмір упакування має відповідати передбачуваній меті та частоті застосування ЛЗ.

Встановлення терміну придатності. Для багатодозових ЛЗ, якими є МЛЗ, випробування при фармацевтичній розробці мають давати можливість встановити для ЛЗ термін зберігання під час застосування і термін зберігання після першого відкриття контейнеру, який має зазначатися на етикетці. Цей період має бути настільки коротким, наскільки це можливо, особливо для стерильних ЛЗ (очних м'яких ЛЗ).

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА МАЗЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕСУ

Визначення направленості фармакологічної дії мазі з урахуванням перебігу раневого процесу

Пошук і раціональний вибір маzewої основи та комбінації діючих речовин з урахуванням медико-біологічних вимог до мазей

Вибір оптимальної концентрації діючих речовин

Розробка раціональної технології мазі, визначення критичних точок технологічного процесу, їх контролю

Всебічне дослідження фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних властивостей препарату

Вибір оптимального комплексу показників якості лікарського засобу і розробка методик їх контролю

Вивчення стабільності препарату, обґрунтування типу упаковки й умов зберігання препарату з встановленням терміну придатності

Проведення комплексного доклінічного вивчення препарату

ВИСНОВКИ

Таким чином, без закладання основ якості МЛЗ на етапі фармацевтичної розробки, забезпечення якості ЛЗ при виробництві є неможливим. Для створення ефективного і безпечного МЛЗ необхідно методологічно підходити до фармацевтичної розробки з урахуванням медико-біологічних вимог до ЛЗ, особливостей проникнення речовин крізь шкіру та провести численні експериментальні дослідження, результати яких мають свідчити про те, що кількісний вміст діючих та інших ключових компонентів у складі ЛЗ та лікарська форма є оптимальними для його передбачуваного застосування, технологічний процес забезпечує високу якість виготовленого засобу, а пакувальні засоби належно зберігають ЛЗ протягом гарантійного терміну застосування.

Дякую за увагу!

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

