

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту/факультету)

Кафедра промислової фармації

(повна назва кафедри)

Дипломна магістерська робота

на тему: «Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у
формі назального спрею»

Виконала: студентка групи МГХФ-21
спеціальності 226 Фармація,
промислова фармація

(шифр і назва спеціальності)

освітньої програми Промислова
фармація

(назва освітньої програми)

Крістіна МЕЛЕШ

(прізвище та ініціали)

Керівник к. фарм. н., доц. Олена САЛІЙ

(прізвище та ініціали)

Рецензент к. х. н., проф. Ольга БАУЛА

(прізвище та ініціали)

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Інститут, факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
(шифр і назва)

Освітня програма Промислова фармація
(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової фармації
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ _____ ” листопада 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Мелеш Крістіна Юріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи «Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі назального спрею»

Науковий керівник роботи Салій Олена Олександрівна, к.фарм.н.,доц. ,

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом вищого навчального закладу від “28” вересня 2022 р. №
180

2. Строк подання студентом роботи _____

3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, патенти, навчально-методична література, каталоги технологічного обладнання, міжнародні та вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

4. Зміст дипломної роботи вступ; огляд інформації щодо розробки лікарських засобів для назального застосування; дослідження морської солі, фармацевтична розробка лікарського засобу на основі морської солі; розробка GMP концепції технології виробництва назального спрею на основі морської солі; загальні висновки; список використаних джерел.

5.Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Олена САЛІЙ, к.фарм.н., доц.		
Розділ 2	Олена САЛІЙ, к.фарм.н., доц.		
Розділ 3	Олена САЛІЙ, к.фарм.н., доц.		
Висновок	Олена САЛІЙ, к.фарм.н., доц.		

6. Дата видачі завдання 12 вересня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	12.09 –19.09.2022	
2	Огляд інформації щодо розробки лікарських засобів для назального застосування	20.09. – 26.09.2022	
3	Фармацевтична розробка лікарського засобу на основі морської солі	27.09 – 11.10.2022	
4	Розробка GMP концепції технології виробництва назального спрею на основі морської солі	12.10 - 17.10.2022	
5	Висновки	18.10.-22.10.2022	
6	Оформлення дипломної магістерської роботи	24.10.-29.10.2022	
7	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування	31.10.-04.11.2022	
8	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	07.10-10.11.2022	
9	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.11-11.11.2022	

Студент

Крістіна МЕЛІШ
(підпис) (ім'я , прізвище)

Науковий керівник роботи

Олена САЛІЙ
(підпис) (ім'я, прізвище)

Директор навчально-методичного центру управління підготовкою фахівців

Олена ГРИГОРЕВСЬКА
(підпис) (ім'я, прізвище)

АНОТАЦІЯ

Мелеш К.Ю. Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі назального спрею. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2022 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено розробці та дослідженню комбінованого лікарського препарату у формі назального спрею, діючими речовинами якого є морська сіль, вітамін D₃ та екстракт алое.

Проведено дослідження іонного складу морської солі з басейну Чорного моря, що є новим джерелом природного походження, за допомогою методу іонообмінної хроматографії. У ході розробки було підібрано оптимальний склад допоміжних речовин, що виконують функції розчинника та солюбілізатора. Проведено дослідження стабільності лікарського засобу та доведено, що склад лікарського засобу не потребує введення консерванту. Запропоновано інструкцію для медичного застосування, технологічну схему виготовлення, перелік обладнання, первинну упаковку, валідаційний майстер-план та діаграму Ішикави для аналізу ризиків процесу виробництва.

Ключові слова: морська сіль, назальний спрей, гіпертонічний розчин, іонообмінна хроматографія, осмолярність

ABSTRACT

Melesh K.Y. Development of composition and technology of combined medicinal product in the form of nasal spray - Manuscript.

Master's thesis in specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2022.

The master's thesis is devoted to the development and study of a combined drug in the form of a nasal spray, the active substances of which are sea salt, vitamin D3 and aloe extract.

The ionic composition of sea salt from the Black Sea basin, which is a new source of natural origin, was studied using the method of ion exchange chromatography. During the development, the optimal composition of auxiliary substances that perform the functions of solvent and solubilizer was selected. The stability of the medicinal product was studied and it was proved that the composition of the medicinal product does not require the introduction of a preservative. The instruction for medical use, technological scheme of production, list of equipment, primary packaging, validation master plan and Ishikawa diagram for risk analysis of the production process are proposed.

Keywords: sea salt, nasal spray, hypertonic solution, ion exchange chromatography, osmolarity

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

FDA	–	Управління з контролю за продуктами і ліками США
GMP	–	Належна виробнича практика;
ISO	–	Міжнародна організація стандартизації;
WHO	–	Всесвітня організація охорони здоров'я;
RSD	–	Відносне стандартне відхилення;
АТХ	–	Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація;
АФІ	–	Активний фармацевтичний інгредієнт;
ВЕРХ	–	Високоєфективна рідинна хроматографія
ВКЯ	–	Відділ контролю якості;
ГЛЗ	–	Готовий лікарський засіб;
ДФУ	–	Державна фармакопея України;
ЕР	–	Європейська фармакопея;
ЄС	–	Європейський союз;
ІХ	–	Іонообмінна хроматографія;
ЛФ	–	Лікарська форма;
МВ	–	Морська вода;
МКЯ	–	Методи контролю якості;
МС	–	Морська сіль;
НТД	–	Нормативно-технічна документація;
СЗЯ	–	Система забезпечення якості;
ТІ	–	Технологічна інструкція.

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	10
1.1. Інтраназальний шлях введення лікарських засобів	10
1.2. Дослідження асортименту лікарських засобів на основі сольових розчинів	13
1.3. Морська сіль як сировина природного походження та	24
перспективи застосування у фармації.....	24
1.4. Організація виробництва назальних лікарських засобів	28
1.5. Вимоги ДФУ до контролю якості назальних лікарських засобів	31
1.6. Застосування іонообмінної хроматографії у фармації.....	34
РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРСЬКОЇ СОЛІ	43
2.1. Фармацевтична розробка.....	43
2.1.1. Діючі речовини.....	48
2.1.2. Допоміжні речовини.....	68
2.2. Розробка складу назального спрею	70
2.3. Розробка виробничого процесу	73
2.4. Фізико-хімічні дослідження назального спрею	77
2.5. Система упаковки/укупорка.....	80
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ НА ОСНОВІ МОРСЬКОЇ СОЛІ	88
3.1. Огляд технологічного обладнання	88
3.2. Виробнича рецептура.....	92
3.3. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів.....	93
3.4. Технологічна схема	94
3.5. Короткий опис технології.....	95
3.6. Контроль готового продукту.....	97
3.7. Валідація технологічного процесу	98
Висновки розділу 3	102
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	103
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	105
ДОДАТОК А.....	113

ВСТУП

Актуальність теми: Зростаючі екологічні проблеми, розповсюдження інфекційних та алергічних захворювань, коронавірусна пандемія та заклик споживачів до здорового способу життя підвищили попит на засоби природного походження, що дають змогу не тільки полегшити перебіг захворювання, але й попередити його. Промивання носової порожнини сольовими розчинами високої концентрації сприяє змиванню та видаленню алергенів та гаптенів зі слизової оболонкою, зменшує місцевий запальний процес; сприяє зменшенню набрякості слизової, знімає роздратування, чинить протизапальну та зволожуючу дію [2].

Як джерело комплексу солей у фармацевтичній практиці застосовують морську воду (МВ), морську сіль (МС), або сольові розчини, виготовлені зі стандартизованої сировини неорганічних солей таких, як натрію хлорид, магнію хлорид, калію хлорид тощо [47]. Виробники лікарських засобів використовують морську воду, яку отримано з глибоких басейнів води Адріатичного, Егейського, Середземного морів, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фіорду Gullmarsfjorden, Швеція. Не зважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МС видобутої з басейну Чорного моря, яка є перспективною для створення вітчизняних лікарських засобів та є природною сировиною із вмістом корисних компонентів.

Отже, розробка вітчизняних лікарських засобів із сировини, отриманої з басейну Чорного моря, є актуальним напрямком наукових досліджень.

Мета роботи. Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі назального спрею на основі солей природного походження.

Основні завдання дослідження:

1. Провести маркетингові дослідження лікарських засобів на основі солей природного походження.
2. Встановити іонний склад морської солі Чорного моря, що є новим джерелом природного походження, методом іонообмінної хроматографії.

3. Обґрунтувати доцільність розробки комбінованого препарату на основі морської солі, холекальциферолу та екстракту алое.

4. Розробити технологічний процес виробництва назального спрею, запропонувати допоміжні речовини, первинне пакування, перелік допоміжних матеріалів, технологічну схему виробництва, обладнання та специфікацію якості для готового лікарського засобу.

Об'єкт дослідження: Морська сіль у комбінації з екстрактом алое і вітаміном D₃.

Предмет дослідження. Фізико-хімічні властивості компонентів, фізико-хімічні дослідження назального спрею.

Методи дослідження:

- Теоретичний (аналіз наукової літератури, стандартів якості та ін.);
- Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу відповідно до вимог ДФУ;
- Аналітичні випробування відповідно до вимог ДФУ;
- Біологічні випробування.

Наукова новизна роботи: Вперше запропоновано склад нового лікарського засобу для інтраназального введення на основі сировини природного походження - морської солі басейну Чорного моря.

Практична значущість роботи. Результати досліджень мають практичне значення для розробки лікарських засобів на основі морської солі у формі назального спрею.

Публікації: Прийнята участь у IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (8 квітня 2022 року), опублікувані тези доповіді: «Морська сіль як сировина природного походження та перспективи застосування у фармації». Оpubлікована стаття у «Фармацевтичному журналі» на тему «Маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів на основі солей природного походження», у примірнику №5 за 2022 рік.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1.1. Інтраназальний шлях введення лікарських засобів

Назальне введення використовується в терапевтичних цілях протягом століть. Оскільки дихальні шляхи є основною зоною контакту з навколишнім середовищем, вони представляють собою ворота не лише для інфекційних часток, таких як бактерії та віруси, але й для потенційних засобів лікування. У минулому столітті використання препаратів для інтраназального введення в основному обмежувалося лікуванням місцевих симптомів сезонного риніту або, наприклад, інфекційних захворювань дихальних шляхів. Наприкінці двадцятого століття назальний шлях доставки став більш популярним як альтернативний шлях для лікування системних симптомів [42].

Інтраназальне введення - це неінвазивний шлях доставки ліків, який широко використовується для місцевого лікування риніту або поліпозу носа. Оскільки препарати можуть всмоктуватися в системний кровотік через слизову оболонку носа, цей шлях також можна використовувати при ряді гострих або хронічних станів, що потребують значного системного впливу[37].

Введення ліків через слизову оболонку носа має кілька переваг:

1. Багате судинне сплетення носової порожнини забезпечує прямий шлях до кровотоку для ліків, які легко проникають через слизові оболонки.

2. Це пряме всмоктування в кровотік запобігає руйнуванню шлунково-кишкового тракту та печінковий метаболізм першого проходження (руйнування ліків ферментами печінки), що робить ліки більш економічно ефективними, пришвидшує їх дію і збільшує біодоступність.

3. Легкість, зручність і безпека: введення препарату. Інтраназальне введення є практично безболісним і не вимагає стерильної при введенні, що робить легко доступним та зручним для всіх пацієнтів.

4. Оскільки слизова оболонка носа знаходиться поблизу головного мозку, ліквор спинномозкової рідини концентрації можуть перевищувати концентрації в плазмі.

Маючи такі переваги, інтраназальний шлях введення пропонує цікаву альтернативу внутрішньовенному, підшкірному, пероральному або ректальному введенню [37].

Інтраназальне введення препаратів є одним із перспективних варіантів обходу гематоенцефалічного бар'єру [44] за рахунок зменшення системних побічних ефектів препаратів та зниження дози, що вводиться. Крім того, як вже було зазначено, препарати, що вводяться назально, зазвичай мають вищу біодоступність, менше побічних ефектів і призводить до більшого впливу на мозок при подібних дозах, ніж пероральні препарати. Основна увага зосереджена на огляді анатомічної та клітинної структури носової порожнини та абсорбційної поверхні. Він представляє деякі можливості для посилення проникнення ліків через назальний бар'єр і підсумовує деякі технології *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo* для перевірки доставки ліків через епітелій носа в мозок [34].

Одним з основних методів в лікуванні патології порожнини носа і навколоносових пазух, що мають хорошу доказову базу, є іригаційно-елімінаційна терапія, як проводиться за допомогою назальних спреїв з вмістом морської води або солі. При такій терапії відбувається видалення вірусних та бактеріальних агентів, зволоження слизової оболонки порожнини носа, розрідження густого слизу, зменшення набряклості, відновлення функції носового дихання. Це дозволяє відновити фізіологічне функціонування носової порожнини та уникнути ускладнень (синусит, отит, тубоотит, трахеїт, бронхіт) [58].

Нарисунку 1.1 зображено анатомію порожнини носа, на якому вказано область, в якій діє назальний спрей.

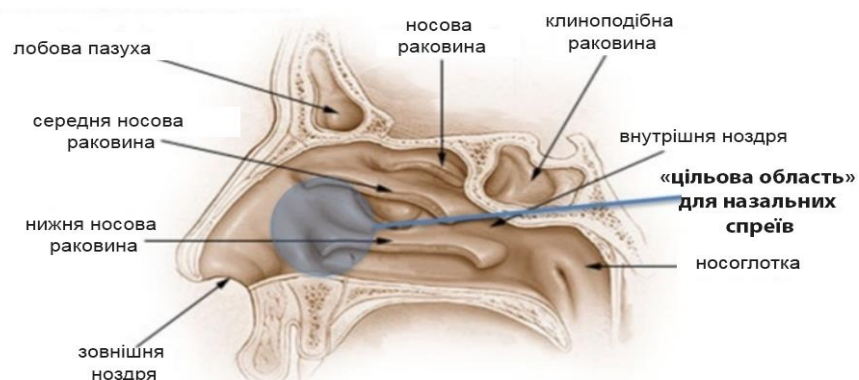


Рисунок 1.1 Анатомія порожнини носа

В даний час лікарська форма спреї є однією з найбільш популярних та поширених форм введення ліків при лікуванні простудних захворювань, запальних процесів у ротовій та носовій порожнинах. Основною перевагою та відмінністю від інших форм є наявність насоса-дозатора, який утворює повітряно-краплинний струмінь за рахунок механічного натискання на насос-дозатор [26]. Через схожість подачі препарату (повітряно-краплинним способом) багато хто, навіть фахівці, плутають лікарські форми: розпилювач, спреї, аерозоль. Однак, крім конструктивних відмінностей між цими лікарськими формами є принципові відмінності, які необхідно враховувати при виборі лікарської форми. Принципова відмінність аерозолі від спрею полягає у способі подачі препарату. В аерозолі препарат подається з балона за рахунок наявного в останньому надлишкового тиску, а вилучення відбувається за допомогою відкриття клапана [4].

Багатодозові спреї-насоси становлять найбільшу частку систем доставки для інтраназального введення. Цей тип насосів був розроблений близько 50 років тому і витіснив покрокові крапельниці та піпетки. Ці багатодозові розпилювальні насоси зараз домінують на ринку, оскільки вони дуже економічні та зручні. Технічне рішення досить просте: лікарська форма розповсюджується в багатодозові флакони зі скла або різних пластикових матеріалів, які закриваються за допомогою приєднання назального розпилювача з трубкою. Насоси для назального спрею є об'ємними насосами, і під час приведення в дію насоса шляхом натискання на привід у напрямку до пляшки поршень рухається вниз у камері дозування. Клапанний механізм у нижній частині камери дозування запобігає зворотному потоку в занурювальну трубку. Таким чином, рух поршня вниз створить тиск у камері дозування, який витісняє повітря (перед заливкою) або рідину назовні через привід і створює бризки [28].

Для доставки нових класів молекул, наприклад, вакцин, біологічних препаратів і ліків, що діють на мозок або синуси, до місцевих і системних терапевтичних цілей знадобиться наступне покоління назальних продуктів. Потрібні інновації та нові інструменти/знання, щоб розробити

продукти для доставки цих терапевтичних агентів до потрібної цілі в потрібний час потрібним пацієнтам [35], що є підставою для подальших досліджень та розвитку назальних спреїв з інноваційними насадками.

Безпека є ключовим питанням при розробці ефективної та безпечної лікарської форми для інтраназального введення. У процесі розробки слід враховувати безпеку не лише самого препарату, але й активних інгредієнтів і допоміжних речовин у складі [42], які можуть викликати небажані побічні реакції. Винятком є назальні спреї на основі стерильної морської води, що використовуються для лікування захворювань порожнини носа та є безпечними, адже не потребують додаткової консервації [33].

Таким чином встановлено, що інтраназальний шлях введення широко застосований для місцевого лікування риніту або поліпозу носа, становить альтернативу внутрішньовенному, підшкірному, пероральному або ректальному введенню, адже має такі переваги, як простота введення, швидкий початок дії. Багатодозові спреї-насоси становлять найбільшу частку систем доставки для інтраназального введення для місцевого застосування активних фармацевтичних інгредієнтів та очищення слизової оболонки носа.

1.2. Дослідження асортименту лікарських засобів на основі солевих розчинів

Позитивна динаміка ринку засобів з морської води (МВ) та/або морської солі (МС) потребує зростання обсягів виробництва сировини та вимог до забезпечення її якості. Виробники препаратів на основі МВ та/або МС мають забезпечувати якість цих лікарських засобів на усіх етапах життєвого циклу. Однак проблеми, з якими стикається вітчизняний ринок спричинені тим, що фармацевтичні підприємства України змінити обсяги вироблених засобів на основі МВ у зв'язку з військовим станом, порушенням налагоджених логістичних шляхів з постачанням необхідної сировини та продажів лікарських засобів на окупованій території. Також відсутній науковий дослідження щодо маркетингового аналізу вітчизняного ринку засобів на основі МВ, тому такі

дослідження сучасних ЛЗ на основі МВ є актуальним напрямком і потребують постійного оновлення.

Дослідження проводили на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України [6], інформаційно-пошукової програми «Моріон» [20], класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online [9] станом на червень 2022 рік. Вивчили склади відомих назальних сольових розчинів на основі відомостей, що подані в тезах, статтях, патентах, та інших джерелах фахової літератури. Для досягнення зазначеної мети було використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення, статистичної обробки, табличних і графічних засобів наочної презентації отриманих даних.

На першому етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні лікарські засоби, медичні вироби та косметичні засоби, джерело походження активних речовин яких є МВ та/або МС, сформовано інформаційний набір даних із 150 найменувань лікарських засобів з урахування форм випуску і дозувань. Розподіл асортименту зареєстрованих лікарських засобів, медичних виробів та косметичних препаратів, що містять МВ та /або МС, за Міжнародною системою класифікації лікарських засобів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) (АТС) за точками прикладання, що враховує розподіл препаратів за складом та джерелом отримання, наведено в табл. 1.

Таблиця 1.1 Розподіл асортименту зареєстрованих лікарських засобів, медичних виробів та косметичних препаратів, що містять МВ та/або МС, за АТС-класифікацією

АТС-код групи	АТС-код підгрупи	Діюча речовина (ЛЗ)	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %	Частка ЛЗ, за категорією, %
<i>Лікарські засоби</i>					
R01 - Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа	R01A X Інші засоби для лікування захворювань порожнини носа	Натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,5 мг	9	90%	6%

В05- Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів	В05Х А Розчини електролітів	Натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 9,0 мг	1	10%	0,67%
<i>Медичні вироби</i>					
01 Вироби, що застосовуються в лікувально- діагностичному процесі	Витратні матеріали. Інші матеріали	Морська сіль, ефірні олії	1	1,30%	2,6%
		Морська сіль	1	1,30%	
13 Інші вироби для лікування	Розчини для промивання, зрошування, лікування. Сольові розчини для промивання носа	Вода Атлантичного океану	4	5,20%	46,74%
		Вода Атлантичного океану, екстракт алое вера	1	1,30%	
		Вода Атлантичного океану, олія евкаліпта	1	1,30%	
		Сіль кам'яна, сода харчова, екстракт кореня солодки	2	2,60%	
		Сіль кам'яна сода харчова	1	1,30%	
		Гіпертонічний розчин морської води	3	3,90%	
		Гіпертонічний розчин морської води, алоє, ромашка	1	1,30%	
		Гіпертонічний розчин Моршинської ропи № 6	1	1,30%	
		Гіпертонічний розчин морської води, ефірне масло Евкаліпта кулястого, екстракт дикої м'яти	1	1,30%	
		Гіпертонічний розчин морської води Адріатичного моря, натуральні солі, мікроелементи	1	1,30%	
		Ізотонічний розчин морської води	13	16,88%	
		Ізотонічний розчин Моршинської ропи	5	6,50%	
		Ізотонічний розчин натрію хлориду, Йота-карраганан Бета-глюкан	1	1,30%	
Ізотонічний розчин морської води Адріатичного моря натуральні солі, мікроелементи, д-пантенол	7	9,09%			

		Морська вода , гіалуронат натрію, екстракт алое вера	1	1,30%	
		Морська вода , екстракт алое вера, олія евкالیптова	1	1,30%	
		Морська сіль	4	5,20%	
		Морська сіль , ефірні олії	1	1,30%	
		Морська сіль , екстракт прополісу	1	1,30%	
		Натрію хлорид	4	5,20%	
		Натрію хлорид , декспантенол	1	1,30%	
		Натрію хлорид , калію хлорид, кальцію хлорид та натрію лактат	1	1,30%	
		Натрію хлорид , кальцію хлорид, калію хлорид, олія евкالیпта кулястого, ментол	1	1,30%	
		Натрію хлорид , лізоциму гідрохлорид	1	1,30%	
		Натрію хлорид , магнію сульфат гептагідрат, магнію хлорид гексагідрат, кальцію хлорид дигідрат, натрію гідрокарбонату	2	2,60%	
		Натрію хлорид , натрію гіалуронат	4	5,20%	
		Розчин морської солі Адріатичного моря , ектоїн	1	1,30%	
		Розчин морської солі , екстракт евкالیпту, прополісу та чебрецю	1	1,30%	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря , натуральні мікроелементи	2	2,60%	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря , екстракт прополісу	2	2,60%	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря , ефірна олія евкالیпту, екстракт м'яти	1	1,30%	
		Стерильний ізотонічний розчин морської води , CO ₂	1	1,30%	
		Натрію хлорид , бікарбонат натрію, хлорид калію, хлорид кальцію	1	1,30%	
22 Інші вироби медичного	Інші ВМП	Термальна вода Кастера-Вердюзан, морська вода	1	1,30%	1,33%

призначення.		Натрію хлорид, ацетилцистеїн	1	1,30%	
<i>Косметичні засоби</i>					
04 Засоби по догляду за слизовими оболонками	4.2. Інші засоби з догляду за слизовими оболонками	Гіпертонічний розчин морської солі	2	3,18%	40,67%
		Гіпертонічний розчин натрію хлориду	2	3,18%	
		Гіпертонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи	1	1,59%	
		Ізотонічний розчин морської солі	1	1,59%	
		Ізотонічний розчин морської води, D-пантенол, екстракт календули	2	3,18%	
		Ізотонічний розчин морської води, касторова олія, екстракт алое, екстракт календули, вітамін А	1	1,59%	
		Ізотонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи/д-пантенол	2	3,18%	
		Ізотонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи, прополіс	1	1,59%	
		Сіль морська, Колоїдний розчин срібла 45-55 ppm, екстракт алое, D-пантенол.	2	3,18%	
		Гіпертонічний розчин морської води	3	4,76%	
		Ізотонічний розчин морської солі	5	7,94%	
		Морська сіль, д-пантенол	2	3,18%	
		Морська сіль, екстракт ламінарії	2	3,18%	
		Морська сіль, сульфат цинку	1	1,59%	
		Натрію хлорид	2	3,18%	
		Натрію хлорид, декспантенод, гіалуронат натрію	1	1,59%	
		Натрію хлорид, екстракт алое вера	2	3,18%	
Сіль морська	18	28,57%			

		Сіль морська, екстракт ромашки	5	7,94%	
		Сіль морська, екстракт евкаліпта, екстракт прополісу, ефірна олія м'яти, ефірна олія евкаліпта	2	3,18%	
		Сіль морська, хлоргексидин	2	3,18%	
		Сіль морська, хлоргексидин (0,05%), полоксамін.	2	3,18%	
11 Засоби для ванни та душу	Засоби для ванни та душу	Сіль Середземного моря	2	3,18%	1,33%

З наведених даних під час структурного та внутрішньо-групового аналізу відповідно до АТС встановлено, що досліджувані препарати, що містять МВ та/або МС, представлені у семи анатомічних групах, з яких дві анатомічні групи ЛЗ: R01 та B05; три анатомічні групи медичних виробів: 01, 13 та 22; дві анатомічні групи косметичних засобів: 04 та 11. Вони різні за складом, спрямованістю впливу та подібні за основним ефектом їх застосування. Серед них провідні позиції займають анатомічні групи: Медичні вироби 13 «Інші вироби для лікування», підгрупа «Розчини для промивання, зрошування, лікування. Сольові розчини для промивання носа» складають 46,74% від асортименту ЛЗ, що містять МВ та/або МС) та анатомічна група Косметичні засоби 04 «Засоби по догляду за слизовими оболонками» підгрупа «4.2. Інші засоби з догляду за слизовими оболонками» складає 40,67% від асортименту таких засобів. Тобто, переважна кількість асортименту призначена для промивання, зрошення, лікування та догляду за слизовими оболонками носа.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що на фармацевтичному ринку України серед засобів, що містять МВ та/або МС, найбільш поширеними є медичні вироби (51%), та косметичні засоби (42%), зареєстровані ЛЗ складають лише 7% (рис. 1.1).

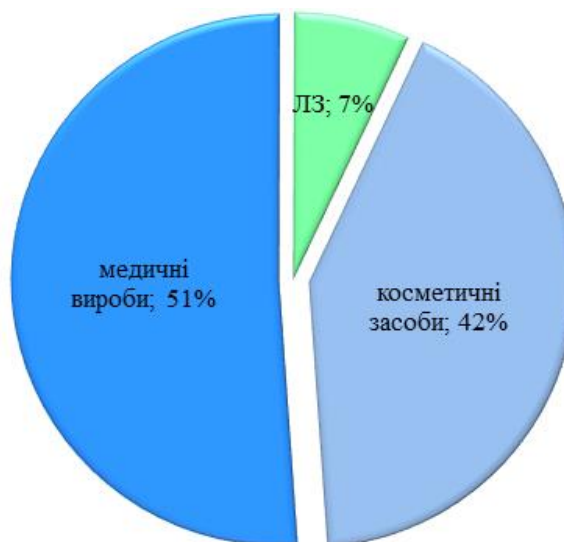


Рис.1.2 Розподіл лікарських засобів, що містять МВ та/або МС, за типом реєстрації

Під час структурного та внутрішньогрупового аналізу було встановлено, що з вибірки 150 найменувань препаратів з урахуванням форм випуску і дозувань лише препарати 3-х торгових назв (ТН) зареєстровані як лікарські засоби (всього 10 ЛЗ), 77 найменувань - як медичні вироби та 63 найменування як косметичні засоби. Оскільки, такі засоби не проявляють системної дії, то реєстрація за типом медичні вироби та косметичні засоби не вимагає досліджень та інформації для споживача щодо фармакокінетики та фармакодинаміки, сумісності з іншими препаратами тощо. Безпека препаратів на основі як фізіологічного сольового розчину, так і МВ та МС доведена в чисельних наукових дослідженнях, в яких брали участь різні люди: від здорових людей до немовлят і вагітних жінок [53]. Але залишаються відкритими питання про стандартизацію та контроль вхідної сировини МВ та МС, чистоту та наявність домішок у такій сировині, вибір матеріалу первинного пакування, дослідження взаємодії продукту з матеріалом упаковки та ін.

Під час сегментації ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни виробника визначено, що зі 150 зареєстрованих засобів загальної кількості вибірки, 85 найменувань виробляють в Україні вітчизняні виробники (57%). Інші 65 препаратів на фармацевтичному ринку України представлені іноземними компаніями, які складають 43% (рис 2).

Основну частку групи препаратів закордонного виробництва, випускають у 15 країнах, серед них: Хорватія (9%), Польща (5%), Японія (4%), Греція (4%), Іспанія (3%), Німеччина (3%), Франція (3%). Інші 12% ЛЗ, що увійшли до загальної досліджуваної вибірки, виробляють підприємства 8 країн, таких як, Боснія і Герцоговина, Індія, Кіпр, Італія, Словаччина, Словенія, Швеція та Швейцарія. Серед закордонних компаній незмінно найбільшу кількість засобів, що містять МВ, репрезентують компанії «Jadran - Galenski Laboratorij d.d.», Хорватія - лінійка з 12 найменувань з розчином морської солі Адріатичного моря, та фірма «Gofarm Ltd. Co.», Польща - 7 найменувань на основі природної морської демінералізованої води з Атлантичного океану (рис 1.3).

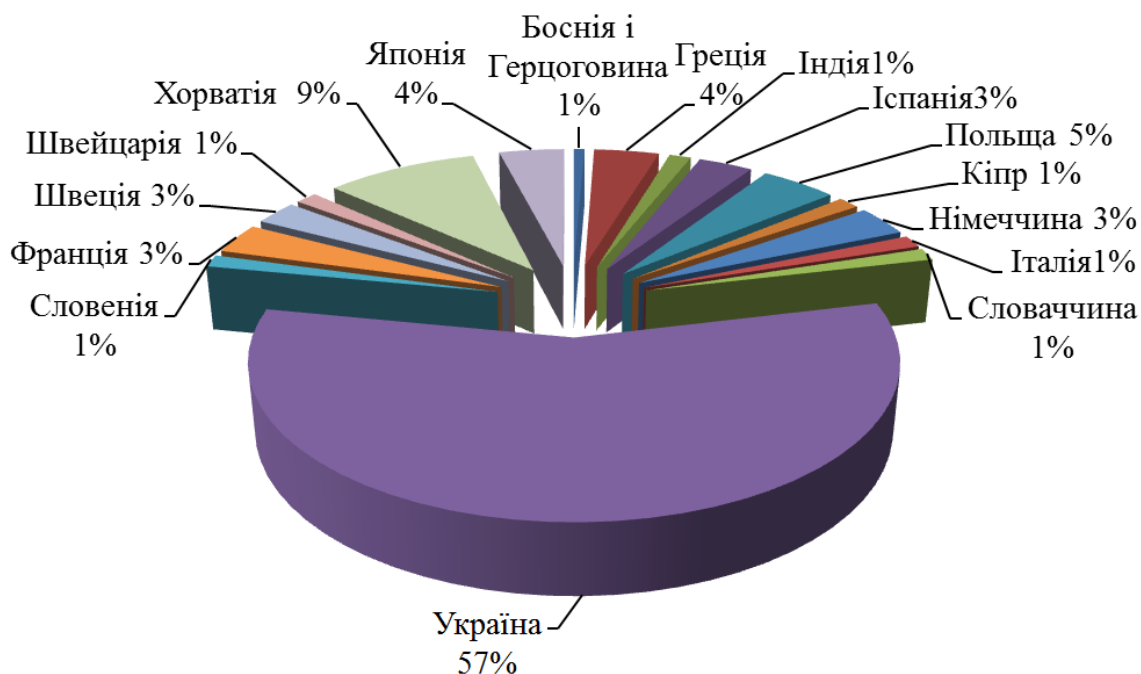


Рис. 1.3. Розподіл лікарських засобів закордонного та вітчизняного виробництва на основі морської води

За результатами аналізу структури асортименту сольових розчинів встановлено, що український сегмент виробництва досліджуваних препаратів складає 57%, його забезпечує 21 компанія-виробник (рис. 1.3). Найбільший асортимент сольових розчинів у компанії АТ «Фармак» м. Київ. На підприємстві виробляють препарат «Но-соль Зволожуючий» на основі натрію хлориду у формі назальних крапель та спрею у флаконі 10 та 15 мл; медичні вироби, серед яких: «Но-соль Очищаючий» на основі Моршинської ропи у 3-х формах випуску. Компанією впроваджено впуск медичних виробів на основі

морської води з Gullmarsfjorden, який являє собою 25-кілометровий морський фіорд, розташований на західному узбережжі Швеції. Серед них 4 ТН: «Пшик для дорослих», «Пшик для дітей», «Пшик для вагітних» з додаванням алое та ромашки; «Пшик гіпертонічний» - на основі морської води, розведеної до гіпертонічної концентрації (2,1%) та «Спарклін» - єдиний на ринку розчин з додаванням 0,4 % CO₂, що створює шипучий сольовий розчин(рис.1.4).

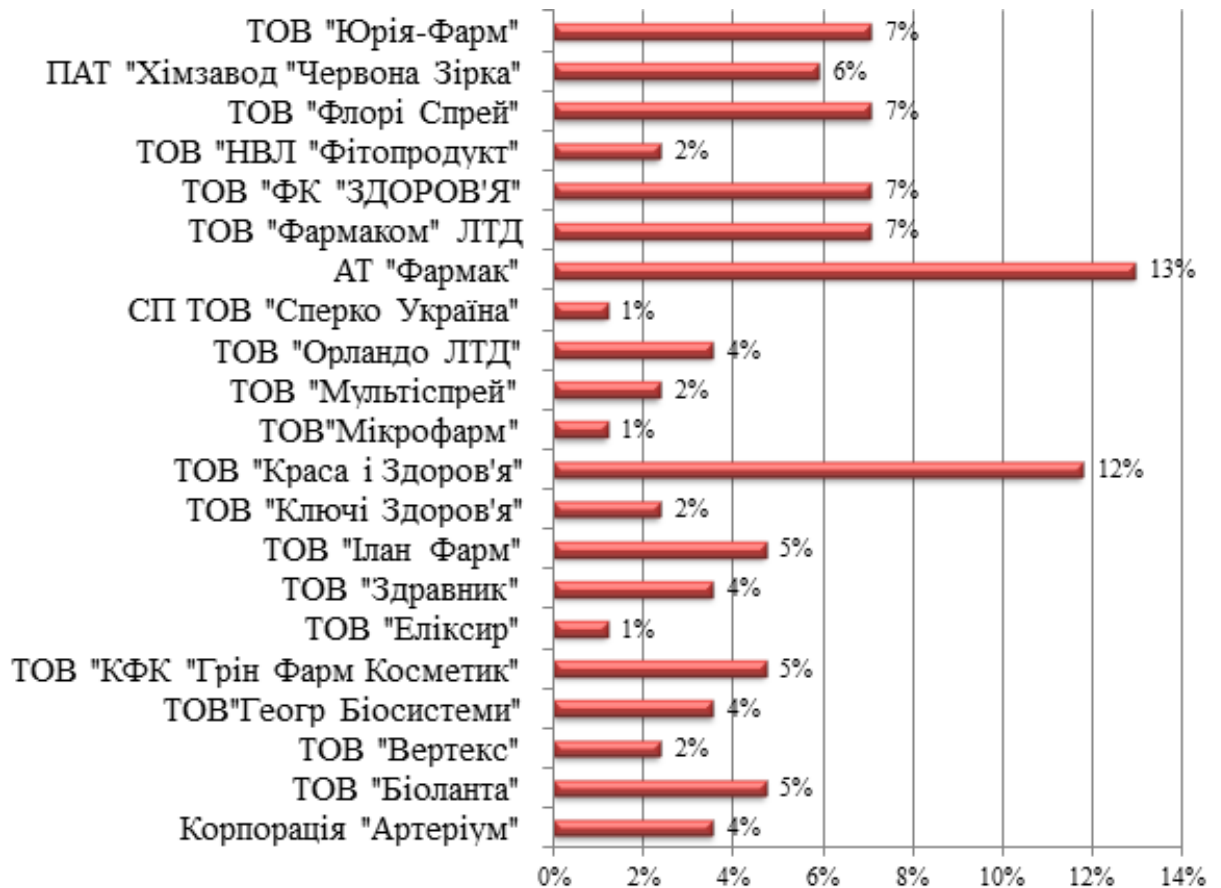


Рис.1.4 Розподіл вітчизняних компаній-виробників, представлених на українському фармацевтичному ринку, залежно від кількості зареєстрованих препаратів

Серед виробників косметичних засобів на основі МВ та МС лідером є ТОВ «Краса та Здоров'я» м. Харків. Широко представлений на ринку бренд «Азова», в основі якого морська вода для промивання у формі назальних крапель та спреїв різної концентрації. Судячи з назви, припустимо, що джерелом походження є вода Азовського моря, але інформація відсутня як для споживача (склад на первинному пакуванні, інструкція), так і в науковій літературі.

Під час сегментації ринку препаратів за лікарськими формами було встановлено, що досліджувана товарна група випускається у 7 лікарських формах (ЛФ) (Рис 1.5).

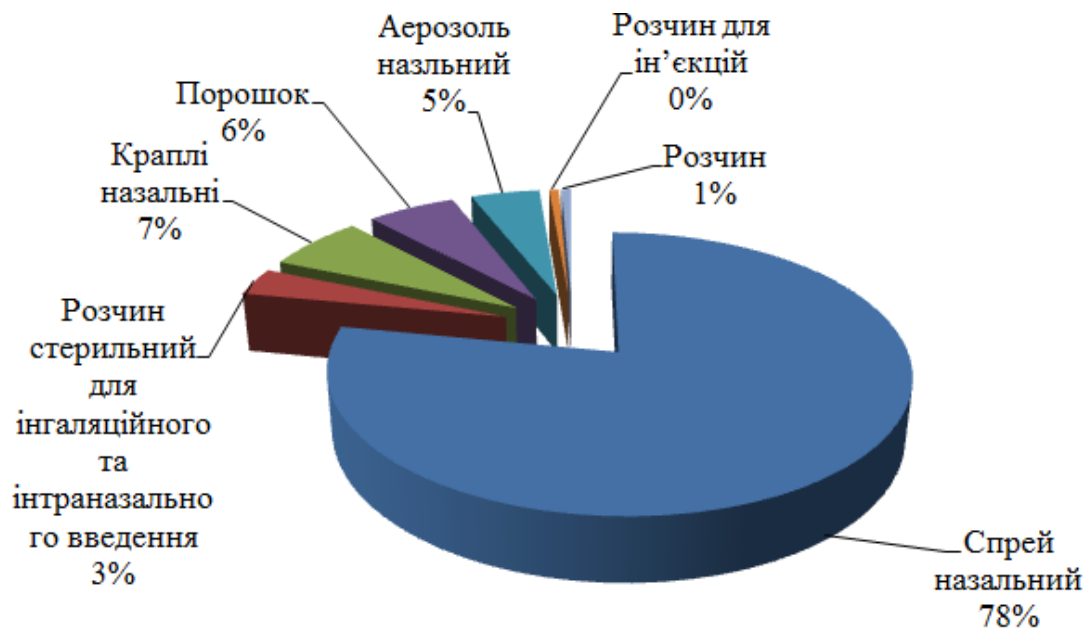


Рис 1.5. Розподіл лікарських засобів, на основі МВ та/або МС, за формами випуску

Основна кількість препаратів (78%) представлена у вигляді назальних спреїв. Інші ЛФ (розчин стерильний для інгаляційного та інтраназального введення, краплі назальні, порошок для приготування розчинів, аерозоль назальний, розчин для ін'єкцій, розчин для зовнішнього застосування) у сукупності становлять близько 22% всього асортименту.

Визначено, що така ЛФ, як назальний спрей є оптимальною для промивання носової порожнини завдяки зручному об'єму, багатодозовому контейнеру та забезпечує зберігання стерильності при багатократному використанні, водночас не вимагає введення консервантів у склад. Подача рідини виконується за рахунок механічного тиску, що забезпечує доставку препарату без введення пропелентів. Отже, застосування назальних спреїв забезпечує простий, недорогий спосіб лікування, який полегшує симптоми різноманітних захворювань пазух і носа, зменшує використання медичних ресурсів і може допомогти мінімізувати необхідність застосування антибіотиків, гормонів та зменшує залежність від судинозвужуючих засобів.

Аналіз ринку за ознакою «Продукт» встановив, що ринок поділяється на 2 категорії: ізотонічні розчини на основі МВ (0.9%) та гіпертонічні розчини на

основі МВ (0.9-2.5%), з яких частка ізотонічних розчинів складає 84%, гіпертонічних 10%, та частка МС, з якої у подальшому готують розчини, 6%. Споживачі обирають фізіологічні розчини при закладеності носа, сухості носових ходів, свербінні в носі, нежиті, кровотечі з носа та щоденному догляді за слизовою оболонкою, тобто при нескладних становищах захворювань. Особливістю гіпертонічних розчинів є те, що вони не тільки очищують слизову, а й «витягують» рідину з тканин внутрішньої поверхні носа, що сприяє зменшенню набряку, відкриванню заблокованих пазух і носових ходів. Лікарі рекомендують гіпертонічні розчини, зокрема при закладеності носа через більшу концентрацію солі, яка ефективно виводить рідину та слиз, також дозволяє уникнути використання судинозвужуючих препаратів, що при тривалому застосуванні викликають звикання. Визначено, що забруднення повітря є потужним фактором зростання асортименту лікарських засобів на основі МВ, які допомагають очистити носовий хід і змити будь-який пил, пилок, цвіль або інші забруднювачі, що вдихаються, та можуть спричинити алергію та симптоми синуситів.

Таким чином, МВ та отримана з неї МС є якісною сировиною для виробництва широкого спектра засобів, що використовуються при захворюваннях порожнини носа та горла, тому рушійною силою українського ринку є такий фактор як освоєння нових морських басейнів.

Отже, встановлено, що на фармацевтичному ринку України представлено 150 засобів на основі морської води та солі у семи анатомічних групах. Визначено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. Аналіз фармацевтичного ринку України встановив, що більша частина засобів для промивання (57%) вітчизняного виробництва, представлена 21 компаніями, серед яких АТ «Фармак», ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ ФК «Здоров`я», ТОВ «Мікрофарм», Корпорація «Артеріум», ТОВ "Краса та Здоров'я", а інші 43% виробляють у 15 країнах світу. Також слід зазначити, що морська вода та отримана з неї морська сіль є стратегічною сировиною для виробництва широкого спектра засобів, що використовуються при

захворюваннях порожнини носа та горла, тому рушійною силою українського ринку є такий фактор, як освоєння нових морських та океанічних басейнів.

1.3. Морська сіль як сировина природного походження та перспективи застосування у фармації

Морська сіль зазвичай добувається з глибоководної МВ, що зазвичай накачується з глибини понад 200 м, містить багато природних мікроелементів, до яких відносяться магній, кальцій, калій, хром, селен, цинк і ванадій. Менший фотосинтез рослинного планктону, споживання поживних речовин і органічне розкладання призводять до формуванню у МВ великої кількості корисних сполук. Завдяки цьому МВ має потужний потенціал джерела активних речовин для створення лікарських засобів для здоров'я людини [47].

Глибоководна МВ має такі характеристики, як висока чистота, низька температура, багатий природний комплекс поживних речовин та корисних мікроелементів. Очікується, що такі унікальні характеристики МВ сприятимуть зростанню ринку препаратів на основі глибоководної МВ та/або океанічної води в найближчі роки. Ринок глибоководної МВ сегментований за типом використання: у харчовій промисловості та виробництві напоїв, а також у косметичній та фармацевтичній промисловості [36]. З МВ отримують морську сіль (МС), застосовуючи технології звичайного випарювання. МС з низьким вмістом натрію має незліченні переваги для здоров'я споживачів, оскільки вона містить менше натрію та має високу інтенсивність йоду та інших мінералів, які дуже корисні для здоров'я людини і є ключовим чинником збільшення попиту. Зростаючі екологічні проблеми, розповсюдження інфекційних та алергічних захворювань, стрімкий попит споживачів на здоровий спосіб життя стали рушійними факторами, які призводять до збільшення асортименту засобів з МВ та МС [46].

Застосування сольового розчину для промивання носа відоме з давніх часів. Сьогодні зростає кількість наукових досліджень, що охоплюють вплив сольових розчинів від досліджень *in vitro* до рандомізованих клінічних досліджень [57]. Цими науковими роботами було доведено, що МВ окремо, або

в поєднанні з іншими препаратами ефективна при лікуванні захворювань, пов'язаних зі способом життя, таких як серцево-судинні захворювання, діабет, ожиріння, рак, захворювання верхніх дихальних шляхів, проблеми зі шкірою, алергічні захворювання, риніти тощо [59]. Застосування сольових розчинів при обробці носової порожнини сприяє значному покращенню життєвих показників при різних захворюваннях. Так, терапія при алергічному риніті зумовлена необхідністю механічного видалення алергенів зі слизової оболонки носової порожнини. Для цього застосовують сольові розчини різного складу [2]. Промивання носової порожнини сольовими розчинами різної концентрації широко застосовуються в лікуванні низки хвороб верхніх відділів дихальних шляхів, насамперед хронічних (рино)синусит, алергічний риніт та гострих інфекцій, післяопераційних відновлень [45]. Під час коронавірусної пандемії використання промивань у домашніх умовах дає можливість природним шляхом пришвидшити одужання, допомагаючи зменшити вірусне навантаження в основних воротах інфекції [51], додаткове зволоження слизової оболонки носової порожнини перешкоджає потенціалу поширення COVID-19 і проникненню вірусу до організму людини [23].

Як джерело збалансованого комплексу солей у фармацевтичній практиці застосовують МВ, або МС, що отримують методом звичайного випарювання, або сольові розчини, виготовлені зі стандартизованої сировини неорганічних солей таких, як натрію хлорид, магнію хлорид, калію хлорид тощо. Препарати на основі сольових розчинів на фармацевтичному ринку пропонуються як лікарські засоби, медичні вироби та косметичні засоби. Але МВ та/або МС як вихідна сировина для застосування у виробництві потребує застосування фармакопейних вимог для забезпечення якості та безпеки готового лікарського засобу на будь-якому етапі фармацевтичної діяльності, що стосується здоров'я та життя громадян [1].

Морська вода є складною сумішшю 96,5 відсотків води, 2,5 відсотків солей і менших кількостей інших речовин, включаючи розчинені неорганічні та органічні матеріали, частинки та кілька атмосферних газів [32] Мінеральний склад морської солі значно залежить від технології її отримання. Тому в

літературі зазвичай наводиться вихідний мінеральний склад океанічної води за нормальної солоності(35 ‰). Іонний склад морської води наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 Іонний склад морської солі, що міститься в океанічній воді при солоності 35 ‰

Хлориди (Cl ⁻)	55,03 %
Натрій (Na ⁺)	30,59 %
Сульфати (SO ₄ ²⁻)	7,68 %
Магній (Mg ²⁺)	3,68 %
Кальцій (Ca ²⁺)	1,18 %
Калій (K ⁺)	1,11 %
Карбонати (HCO ₃ ⁻)	0,41 %
Бром (Br ⁻)	0,19 %
Борати (BO ₃ ³⁻)	0,08 %
Стронцій (Sr ²⁺)	0,04 %
Інші	0,01 %

Якість морської води регламентується кількома нормативними документами, згідно з якими визначаються вміст елементів, загальна лужність води та масова концентрація карбонатів. Токсичність морської води визначається відповідно до міжнародних вимог [43].

Досліджено асортимент зареєстрованих лікарських засобів на основі МВ та МС, а саме за активними компонентами та джерелами їх отримання, їх систематизовано у табл.1.3.

Таблиця 1.3 Джерела отримання діючих речовин для засобів, що містять МВ або МС

Активні компоненти	Джерело отримання	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %
Морська сіль	Адріатичне море	2	1,33%
	Середземне море	7	4,67%
	Морська сіль острова Кіпр	2	1,33%
	Походження не вказано	45	30,00%
Морська вода	Егейське море	6	4,00%
	Атлантичний океан	6	4,00%
	Адріатичне море	10	6,67%
	Морська вода з фьорду Gullmarsfjorden, Швеція	5	3,33%

	Залив Канкаль, Бретань, Франція	4	2,67%
	Морська вода французьких вод	4	2,67%
	Походження не вказано	18	12,00%
Розчин мінеральних солей	Стандартизовані Мінеральні солі	5	3,33%
	Моршинська ропа, Україна	7	4,67%
Термальна вода	Термальна вода Кастера-Вердюзан, Франція	1	0,67%
Натрію хлорид	Стандартизована вхідна сировина фармацевтичної якості	25	16,67%
Сіль кам'яна	Походження не вказано	3	2,00%

Встановлено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. МВ як діюча речовина застосовується у 53% найменувань, з них у 18% товарів відсутня інформація для споживача про походження МВ. Виробники використовують морську воду, яку отримано з глибоких басейнів води Адріатичного моря за допомогою кількох етапів фільтрації з метою видалення як різних залишків морських організмів, так і мікроорганізмів [60], Егейського моря, Середземного моря, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фіорду Gullmarsfjorden, Швеція, з якого водозбір здійснюється з глибини 32 метри нижче рівня моря. Ряд виробників застосовують сіль натрію хлориду, або сольовий комплекс мікроелементів (магнію, натрію, кальцію) в різних співвідношеннях. Виробництво препаратів з МВ у формі інтраназальних розчинів за своєю природою переважно є гіпер- або ізотонічними плазмі крові [15].

Виявлено, що не зважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МВ видобутої з басейну Чорного моря, яка перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів та є природною сировиною із вмістом корисних компонентів. Застосування морської солі у фармацевтичній промисловості є перспективним завдяки її унікальним властивостям. Глибоководна МВ, з якої отримують МС має такі характеристики, як висока чистота, низька температура, багатий природний комплекс поживних речовин та корисних мікроелементів, завдяки чому застосування сольових розчинів при обробці носової порожнини сприяє

значному покращенню стану слизової оболонки носа при різних захворюваннях.

1.4. Організація виробництва назальних лікарських засобів

На сьогоднішній день Україна обрала шлях Європейського інтеграційного розвитку, де перед вітчизняними виробниками лікарських засобів існує напрямок адаптації відповідності до європейських стандартів GMP [21]. Згідно ДФУ Стерильні назальні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів та методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів.

Виробничий процес для всіх препаратів має бути валідованим для забезпечення однорідності складу протягом процесу наповнення під час рутинного виготовлення; мають бути точки контролю для гарантії того, що об'єм або маса наповнення у всіх контейнерах знаходиться у відповідному діапазоні, а також, що система закупорювання застосовується правильно (наприклад, розміри фланця і випробування витoku для препаратів під тиском, запаювання блістерів для інгаляторів сухих порошоків, вимірювання обертального моменту для насосів з гвинтовою різьбою). Для всіх препаратів має бути контроль процесу в плані функціонального випробування механізму розпилення кожної одиниці (наприклад, маса дози), якщо необхідно [19].

Виробниче приміщення, в якому діючі та допоміжні речовини можуть контактувати із навколишнім середовищем, повинно забезпечуватись профільтрованим повітрям та відповідати вимогам класу чистоти D, стерильна проміжна продукція повинна зберігатися в стерильному збірнику, а розливатися в умовах середовища класу чистоти B [13].

Впровадження методів управління ризиками якості, системи моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції, процесної аналітичної технології (Process Analytical Technology) розширює спектр вимог GMP до обладнання. Для забезпечення якості лікарських засобів необхідно використовувати обладнання, яке за конструкцією і функціональними можливостями дозволить здійснювати процедури кваліфікації та валідації

процесу, організувати, підтримувати і вносити, за необхідності, відповідні корегувальні зміни у виробничий процес [10].

Найвищий рівень якості повітря підтримується в критичній зоні, яка має сертифікат ISO 5 (клас 100 або клас А). В зоні класу А відбувається наповнення та закупорювання флаконів зі стерильним розчином. Як правило, такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці. Системи ламінарного потоку повітря мають забезпечувати рівномірну швидкість повітря в діапазоні 0,36-0,54 м/с (керівний норматив), що застосовне до відкритого робочого місця в чистій кімнаті. Підтримування ламінарності має бути доказаним та валідованим. У закритих ізоляторах та боксах із рукавичками можна використовувати односпрямований потік повітря із меншими швидкостями [11].

Клас В: є навколишнім середовищем для зони класу А.

Класи С і D: Чисті зони для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції [11].

Подача стерильного повітря у зонах класу А, В та С здійснюється за допомогою систем вентиляції та кондиціонування (HVAC), до складу яких входять фільтри грубої (волокнисті фільтри з розміром пор не менше 5 мкм), тонкої (кишенькові, складчасті, електростатичні фільтри з розміром пор 1-5 мкм) та високоефективної фінішної очистки (ЕРА, НЕРА, ULPA), які затримують частки менші 1 мкм. Перед експлуатацією системи HVAC мають пройти процедуру валідації, отримати дозвіл від компетентного уповноваженого органу та вносяться до матеріалів технологічного регламенту [24].

Стерилізуюча фільтрація застосовується для лікарських засобів, що не підлягають кінцевій стерилізації. Фільтрація проводиться крізь фільтри, придатність яких попередньо доведена шляхом мікробіологічних випробувань. При виробництві стерильних назальних ЛФ вимагаються спеціальні запобіжні заходи. Організація процесу виробництва та на стан навколишнього середовища мають забезпечувати мінімальний ризик мікробного забруднення,

їх треба регулярно піддавати належному моніторингу. Обладнання, контейнери, закупорювальні засоби треба піддавати стерилізації [62].

Розчини пропускають через фільтри, здатні утримувати бактерії з розміром пор не більше 0,22 мкм. Треба здійснювати належні заходи для запобігання втратам розчиненої речовини в результаті адсорбції на фільтрі, а також вивільнення утриманих фільтром забруднень. Треба враховувати рівень біозабруднень до початку фільтрації, пропускну здатність фільтра, об'єм серії та тривалість фільтрації. Цілісність готового до застосування стерилізуючого фільтра перевіряють до та після використання за допомогою випробувань, відповідних типу фільтра та стадії перевірки, наприклад випробуванням точки бульбашки, витриманого тиску або швидкості дифузії [14].

Операції стерильного наповнення та укупорки зазвичай проводяться за допомогою автоматизованих високошвидкісних ліній наповнення та укупорки.

Процес виробництва лікарського препарату (включаючи всі операції з наповнення та пакування) має бути описаний стосовно кожного дозування (сили дії) і кожної системи контейнер / закупорювальний засіб (наприклад, які відрізняються за кількістю розпилень) [12].

За останнє десятиліття відбувся прогрес у прийнятті системних наукових підходів і підходів до ризику для фармацевтичної розробки, які наголошують на розумінні продуктів і процесів, а також на стратегії контролю [50].

Процеси повинні протікати логічно, а обладнання має бути установлене таким чином, щоб мінімізувати непотрібні дії та рухи персоналу. Оскільки втручання персоналу може збільшити ризик зараження, стерильне обладнання для наповнення та обробки зазвичай розроблено таким чином, щоб звести до мінімуму потребу у взаємодії людини. Багато наповнювачів для флаконів оснащені вбудованою системою перевірки ваги, що дозволяє операторам контролювати вагу продуктів, не торкаючись лікарського засобу [30].

Поряд з іншими аспектами виробничого процесу має бути зазначений

та обґрунтований будь-який час допустимий для препаратів під тиском з метою досягнення рівноваги перед випробуваннями для дозволу на випуск [12].

Будь-який *персонал*, який входить в асептичну виробничу зону, повинен пройти ретельну підготовку щодо процедур чистих приміщень і асептичної поведінки. У той час як асептична обробка та операції стерильного наповнення-фінішування призначені для обмеження людського втручання, дії персоналу в чистій кімнаті значною мірою сприяють забезпеченню стерильності продукції. За даними FDA, персонал є потенційно основним джерелом зараження [54].

Отже, стерильні назальні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів та методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів на всіх етапах виробництва. Більшість назальних лікарських засобів випускають в скляних або полімерних флаконах з полімерними насадками та механічними насосами-дозаторами, тому такі форми не підлягають кінцевій стерилізації у первинному пакуванні, а для забезпечення стерильності застосовується стерилізуюча фільтрація.

1.5. Вимоги ДФУ до контролю якості назальних лікарських засобів

Вимоги щодо якості окремих ЛФ викладено в загальних статтях на ЛФ, розміщених у ДФУ та інших світових фармакопеях. В Україні основним правовим документом, котрий регламентує загальні вимоги, методики контролю ГЛЗ і конкретних субстанцій на законодавчому рівні є ДФУ [8]. Її вимоги, що висуваються до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують лікарські препарати.

Згідно з ДФУ назальні лікарські засоби являють собою рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для введення в носові порожнини з метою одержання системної або місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих

речовин. Назальні лікарські засоби. не мають чинити подразливої та іншої несприятливої дії на слизову носа та її волоски [16].

Основні вимоги ДФУ до назальних лікарських форм представлено на рис 1.6

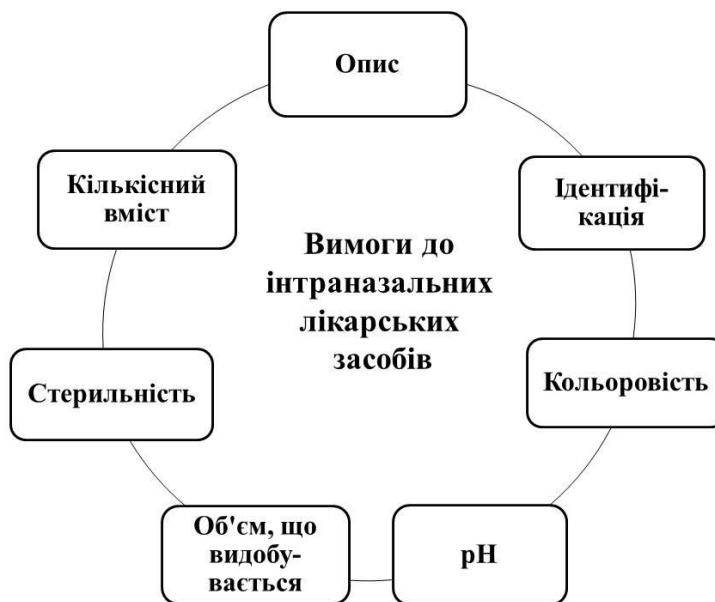


Рисунок 1.6 Вимоги ДФУ до назальних лікарських форм

Водні назальні. лікарські засоби зазвичай є ізотонічними. Вони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин або забезпечення стабільності лікарського засобу[19].

Всі назальні лікарські засоби випускають у багатодозових або однодозових контейнерах, споряджених, якщо необхідно, пристроєм, який забезпечує зручність застосування та запобігає забрудненню [5].

За ДФУ видання 2, розділ «Назальні лікарські засоби», назальні спреї мають витримувати такі випробування:

- однорідність дозованих одиниць;
- однорідність маси;
- однорідність дози, що доставляється;
- герметичність первинного пакування.

Таблиця 1.4 Показники якості назальних спреїв

Показник	Критерій прийнятності	Метод контролю
Опис	Стерильні водні або масляні	Візуальний

Показник	Критерій прийнятності	Метод контролю
	розчини, які містять одну/кілька діючих речовин, призначені для інтраназального введення	
Прозорість	Прозорий	ДФУ 2.2.1
Кольоровість	Забарвлення не інтенсивніше, ніж у еталону	ДФУ 2.2.2
pH	Згідно СП на конкретний препарат	ДФУ 2.2.3
Механічні включення		
А. Видимі частинки	Не містить видимих механічних включень	ДФУ 2.9.19
Кількісне визначення		
А. Діючі речовини	95% - 105 %	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
Б. Антимікробні консерванти (для багатодозових контейнерів)	90% - 110 %	
Стерильність	Стерильний	ДФУ 2.6.1
Герметичність	Первинна упаковка має бути герметичною	За допомогою розчинів індикаторів або мильного розчину

При виробництві назальних лікарських засобів, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль.

Слід надати повну характеристику препарату в плані розподілу часток/крапель за розмірами. Має бути доведено, що осадження препарату відбувається в порожнині носа (тобто, шляхом демонстрації того, що переважна більшість часток/крапель мають розмір понад 10 мкм) [12].

У наведеному таблиці 1.5 наведені випробування, що, як правило, включають в специфікації на лікарські назальні препарати. Не всі випробування необхідні для усіх видів назальних препаратів, як зазначено в таблиці

Таблиця 1.5 Випробування, включають в специфікації на лікарські назальні препарати

Випробування, що	Дозовані	Назальні	Назальні рідини
------------------	----------	----------	-----------------

включають до специфікації на лікарський препарат	назальні спреї під тиском	порошки (з пристроєм дозування)	Краплі для одноразового застосування	Краплі для багаторазового застосування	Спреї для одноразового застосування	Дозовані спреї для багаторазового застосування не під тиском
1	2	3	4	5	6	7
(a) Опис	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(b) Кількісне визначення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Вміст вологи	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
(d) Середня доза, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(f) Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	Ні	Ні	Так	Ні	Так	Ні
(h) Рівень витоку	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні

Отримані дані свідчать про те, що до якості назальних препаратів висуваються вимоги щодо забезпечення стерильності, запобігання забруднення лікарських засобів і росту мікроорганізмів. Тому, виробництво, і система забезпечення якості (СЗЯ) фармацевтичних підприємств мають функціонувати належним чином у відповідності до принципів та правил GMP, рекомендацій WHO, ISO, EMA та Директив ЄС для гарантованого отримання якісного, безпечного та ефективного ЛЗ.

1.6. Застосування іонообмінної хроматографії у фармацевції

У клінічних і фармацевтичних дослідженнях застосування надійних, відтворюваних і найкращих доступних аналітичних методів і технік є необхідним, оскільки якість аналізу може мати вирішальний вплив на здоров'я і життя пацієнтів. Для здоров'я дуже важлива роль неорганічних і органічних іонів, а також іонізованих речовин. Інструментальним методом для цього діапазону досліджень є іонна хроматографія (ІХ) та подібні методи. ІХ являє собою універсальну аналітичну техніку, яка розділяє іони та полярні молекули

в розчині (рухома фаза) на основі їх спорідненості з іонообмінником (стаціонарна фаза) [55].

ІХ застосовується до всіх аспектів виробництва та утилізації фармацевтичних продуктів, включаючи характеристику лікарських речовин та активних інгредієнтів, допоміжних речовин та інших компонентів продукту, продуктів розкладання та/або домішок і компонентів технологічних потоків. Аналізуються наступні типи зразків: вихідна сировина, проміжні продукти (включаючи середовища і культуральні бульйони), фармацевтична сировина, розріджувачі, рецептурні продукти, розчини для очищення виробничого обладнання та потоки відходів. Спосіб особливо цінний у фармацевтичній промисловості для компонентів які мають незначне або взагалі не мають власного УФ-поглинання [29].

Найчастіше ІХ використовують для визначення:

- аніонів та катіонів неорганічних кислот та солей
- моно- та дикарбонові кислоти;
- лужних та лужноземельних металів;
- аніонних комплексів перехідних металів;
- аліфатичних амінів;
- оксидів азоту, сірки та фосфору.

Інтерес до застосування ІХ в аналізі фармацевтичних препаратів зростає. ІХ використовується в різних аспектах розробки продукту та тестування контролю якості. Наприклад, для покращення стабільності та властивостей розчинності молекул, а також для виявлення систем, які мають вищу толерантність до органічних розчинників. ІХ використовується для визначення аналітів як частина тесту на розчинення. Наприклад, тести на розчинення кальцію показали, що інші іони, присутні в середовищі, можуть добре розділятися між собою, а також від іона кальцію. Тому іонообмінна хроматографія використовується в ліках у формі таблеток і капсул, щоб визначити кількість препарату, що розчиняється з часом [39]. Також широко використовується для виявлення та кількісного визначення допоміжних речовин або неактивних інгредієнтів, що входять до складу фармацевтичних

препаратів. Метод ІХ також використовується для аналізу домішок у лікарських речовинах і продуктах. Домішки або будь-які компоненти, які не входять до складу хімічного складу препарату, оцінюються та дають уявлення про максимальну та мінімальну кількість препарату, яку слід вводити пацієнту на день.

Білки та нуклеїнові кислоти поділяють за допомогою ІХ на гідрофільних високопроникних іонітах на основі целюлози, декстранів, синтетичних полімерів, широкопористих силікагелів. У препаративних масштабах ІХ використовується для виділення алкалоїдів, антибіотиків, ферментів, для переробки продуктів ядерних перетворень [3].

ІХ є найпопулярнішим хроматографічним методом розділення білків. Це універсальний універсальний інструмент, який підходить для виявлення білків, очищення з високою роздільною здатністю та промислового виробництва білків. Умови розділення знаходяться в межах фізіологічного діапазону солі та рН, і в більшості випадків можна отримати нативний білок [41].

Однак можливість поєднувати іонообмінний поділ з численними стратегіями виявлення розширює сферу застосування іонної хроматографії до випадків, коли методи виявлення, специфічні для аналізованої речовини, можуть забезпечити необхідний ступінь чутливості і/або специфічності. Широкий динамічний діапазон методології дає можливість застосовувати її для кількісного визначення мікроелементів, а також основних компонентів продукту [39].

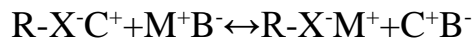
Принцип методу іонної хроматографії

ІХ розділяє молекули на основі відповідних заряджених груп. Іонообмінна хроматографія утримує молекули аналіту на колонці на основі іонних [40]. По суті, молекули зазнають електростатичної взаємодії з протилежними зарядами на матриці нерухомої фази.

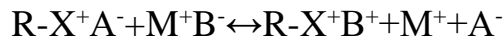
ІХ підрозділяється на катіонообмінну та аніонообмінну. Позитивно заряджені молекули зв'язуються з катіонообмінними смолами, тоді як негативно заряджені молекули зв'язуються з аніонообмінними смолами [31].

Іонна сполука, що складається з катіонних видів M^+ та аніонних видів B^- , може утримуватися нерухомою фазою.

Катіонообмінна хроматографія зберігає позитивно заряджені катіони, оскільки нерухома фаза відображає негативно заряджену функціональну групу:



Аніонообмінна хроматографія утримує аніони за допомогою позитивно зарядженої функціональної групи:



Зауважте, що іонну силу C^+ або A^- в рухомій фазі можна регулювати, щоб зрушити положення рівноваги, тобто час утримання.

Іонна хроматограма показує типову хроматограму, отриману за допомогою аніонообмінної колонки (рис 1.7).

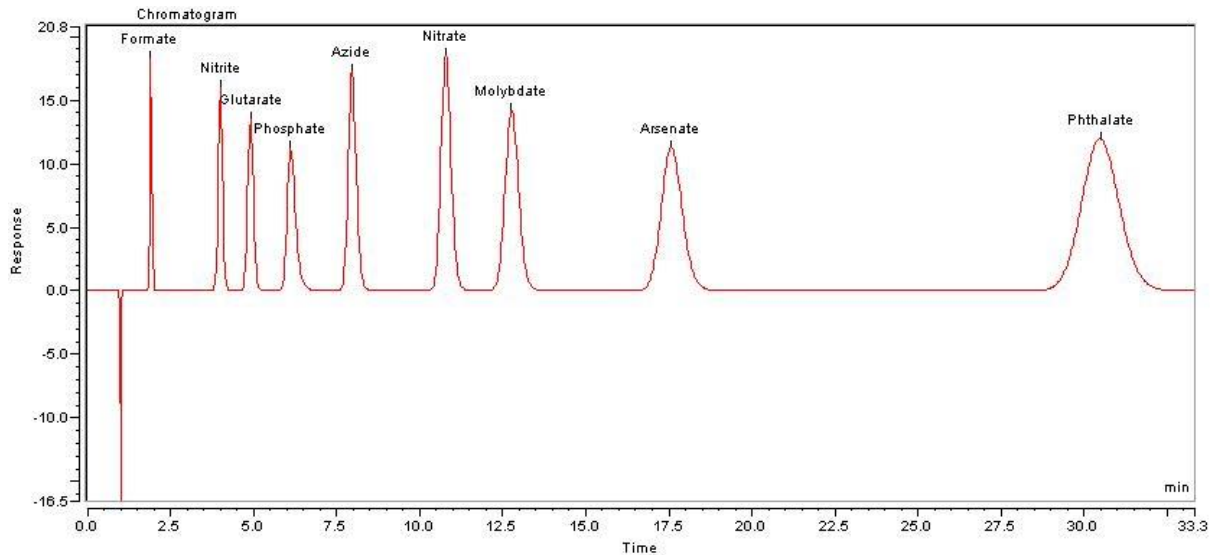


Рисунок 1.7 Іонна хроматограма, що відображає розділення аніонів

Для забезпечення аналізу багатокомпонентних сумішей з високою чутливістю рідинний хроматограф повинен мати в своєму складі ряд блоків (рисунок 1.8)

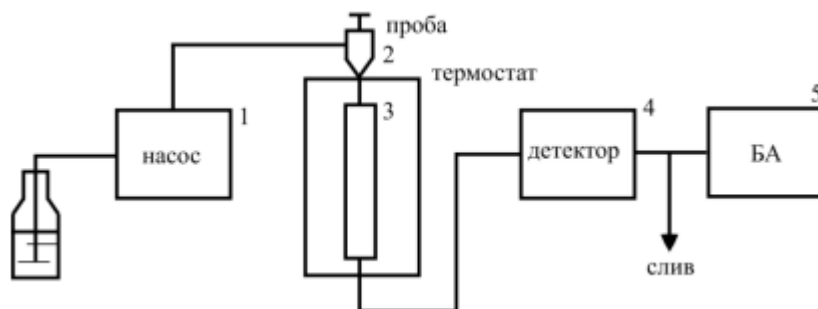


Рисунок 1.8 Загальна схема рідинного іонного хроматографа

До його складу входять п'ять обов'язкових блоків:

1. насос для подачі рухомої фази (елюента) через колонку;
2. дозатор для введення проби в колонку;
3. розділова (аналітична) колонка;
4. детектор-пристрій для отримання аналітичного сигналу, пропорційної концентрації визначуваного компонента;
5. блок автоматики служить для перетворення аналітичного сигналу у форму, необхідну для автоматичного управління і розрахунку концентрації шуканого аналіту.

Кондуктометричний детектор - це тип детектора, що найчастіше використовується в іонній хроматографії [56]. Його відмінні риси - універсальність, малий обсяг осередку, можливість одночасного кількісного визначення 5 і більше іонів. Для лінійки іонних хроматографів Dionex ThermoScientific кондуктометричний детектор CD є базовим. (рис.1.6)



Рисунок 1.6 Кондуктометричний детектор для іонного хроматографа Dionex

Сорбенти, що використовуються, повинні характеризуватися високою швидкістю масопередачі, що досягається, головним чином, зменшенням розміру частинок сорбенту. Тоді необхідна витрата рухомої фази (до 2 мл/хв) може бути реалізована при тиску 50 - 200 атм. Звідси - відповідна вимога до герметичності гідравлічних (капілярних) ліній, рознімних з'єднань і безперебійної роботи насоса [61].

Для забезпечення експресності поділу колонки в ІХ мають невеликі розміри. Чим менше колонка, тим менше повинен бути обсяг проби, що

вводиться. При цьому зменшується і обсяг розчинника, що містить компонент, який визначається. Аналітична колонка являє собою трубку з нержавіючої сталі або титану, заповнену сорбентом і закрити з обох сторін фільтрами (2 - 5 мкм) для запобігання висипання сорбенту [48]. Для отримання високої ефективності колонок необхідно дотримання деяких умов:

- внутрішня поверхня колонок повинна бути полірованою;
- гранули сорбенту повинні бути сферичними і однорідними за розміром;
- стінки колонки повинні бути досить міцними, щоб витримати тиск до 200 - 300 атм;
- між торцем колонки і фільтром не повинна бути "мертвого" обсягу. З огляду на унікальні властивості сорбентів, конструкцію колонок, ретельність їх набивання і тестування, вартість колонок може становити 5 – 10% від вартості рідинного хроматографа. Приклади аніонної та катіонної колонки наведено на рис. 8, 9.

Для визначення катіонів та аніонів у сольовому розчині оптимальним варіантом є використання наступних колонок:

Аніонна колонка Waters IC-Pak Anion HR Column фірми зображена на рис.1.9 та має такі характеристики:

- Матеріал: нержавіюча сталь
- Розмір 4,6x75 мм,
- Сорбент: поліметилакрилат з функціональною групою амонію, розміром частинок 6 мкм



Рисунок 1.9 Аніонна колонка Waters IC-Pak Anion HR Column, 4.6 x 75 mm - WAT026765

Катіонна колонка Waters IC-Pak Cation M/D Column зображена на рис.1.10 та має такі характеристики:

- Матеріал: нержавіюча сталь
- Розмір: 3,9x150 мм,
- Сорбент: дивінілбензол з функціональною групою-сульфоною кислотою, розміром частинок 10 мкм, наприклад,



- Рисунок 1.10 Катіонна колонка Waters IC-Pak Cation M/D Column, 3.9 x 150 mm - WAT036570

Отже, іонообмінна хроматографія та споріднені методи широко використовуються в клінічних і фармацевтичних дослідженнях. Найчастіше іонну хроматографію використовують для визначення:аніонів та катіонів неорганічних кислот та солей, моно- та дикарбонові кислоти, лужних та лужноземельних металів, аніонних комплексів перехідних металів, оксоаніонів, аліфатичних амінів, оксидів азоту, сірки та фосфору. Методика розділення якої полягає в поглинанні компонентів суміші іонітом і послідовному скелююванні кожного компоненту відповідним розчином. Особливе значення для виробників препаратів на основі морської солі має іонообмінний хроматограф з кондуктометричним детектором, а запорука успішних результатів дослідження полягає у правильному виборі катіонних та аніонних колонок.

Висновки до розділу 1

1. Інтраназальний шлях введення пропонує цікаву альтернативу внутрішньовенному, підшкірному, пероральному або ректальному введенню, адже має такі переваги, як простота введення, швидкий початок дії. Багатодозові спреї-насоси становлять найбільшу частку систем доставки для інтраназального введення для місцевого застосування активних фармацевтичних інгредієнтів та очищення слизової оболонки носа.

2. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України представлено 150

засобі на основі морської води та солі у семи анатомічних групах. Визначено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. Аналіз фармацевтичного ринку України встановив, що більша частина засобів для промивання (57%) вітчизняного виробництва, представлена 21 компаніями, серед яких АТ «Фармак», ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ ФК «Здоров'я», ТОВ «Мікрофарм», Корпорація «Артеріум», ТОВ "Краса та Здоров'я", а інші 43% виробляють у 15 країнах світу. Також слід зазначити, що морська вода та отримана з неї морська сіль є стратегічною сировиною для виробництва широкого спектра засобів, що використовуються при захворюваннях порожнини носа та горла, тому рушійною силою українського ринку є такий фактор, як освоєння нових морських та океанічних басейнів.

3. Виявлено, що не зважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МВ видобутої з басейну Чорного моря, яка перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів та є природною сировиною із вмістом корисних компонентів. Застосування морської солі у фармацевтичній промисловості є перспективним завдяки її унікальним властивостям. Глибоководна МВ, з якої отримують МС має такі характеристики, як висока чистота, низька температура, багатий природній комплекс поживних речовин та корисних мікроелементів, завдяки чому застосування сольових розчинів при обробці носової порожнини сприяє значному покращенню стану слизової оболонки носа при різних захворюваннях.

4. Стерильні назальні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів та методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів на всіх етапах виробництва. Більшість назальних лікарських засобів випускають в скляних або полімерних флаконах з полімерними насадками та механічними насосами-дозаторами, тому такі форми не підлягають кінцевій стерилізації у первинному пакуванні, а для забезпечення стерильності застосовується стерилізуюча фільтрація.

5. Отримані дані свідчать, що до якості назальних препаратів висуваються вимоги щодо забезпечення стерильності, запобігання забруднення лікарських засобів і росту мікроорганізмів. Тому, виробництво, і система забезпечення якості (СЗЯ) фармацевтичних підприємств мають функціонувати належним чином у відповідності до принципів та правил GMP, рекомендацій WHO, ISO, ЕМА та Директив ЄС для гарантованого отримання якісного, безпечного та ефективного ЛЗ.

6. Іонна хроматографія широко використовується в клінічних і фармацевтичних дослідженнях. Найчастіше іонну хроматографію використовують для визначення:аніонів та катіонів неорганічних кислот та солей, моно- та дикарбонові кислоти, лужних та лужноземельних металів, аніонних комплексів перехідних металів, оксоаніонів, аліфатичних амінів, оксидів азоту, сірки та фосфору. Методика розділення якої полягає в поглинанні компонентів суміші іонітом і послідовному скелююванні кожного компоненту відповідним розчином. Особливе значення для виробників препаратів на основі морської солі має іонообмінний хроматограф з кондуктометричним детектором, а запорука успішних результатів дослідження полягає у правильному виборі катіонних та аніонних колонок.

РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРСЬКОЇ СОЛІ

2.1. Фармацевтична розробка

Як джерело збалансованого комплексу солей у фармацевтичній практиці застосовують морську воду (МВ), або морську сіль (МС), яку отримують методом звичайного випарювання. Глибоководна морська вода (МВ), що зазвичай накачується з глибини понад 200 м, містить багато природніх мікроелементів, до яких відносяться магній, кальцій, калій, хром, селен, цинк і ванадій. Менший фотосинтез рослинного планктону, споживання поживних речовин і органічне розкладання призводять до формуванню у МВ великої кількості корисних сполук. Завдяки цьому МВ має потужний потенціал джерела активних речовин для створення лікарських засобів для здоров'я людини. Виробники використовують морську воду, яку отримано з глибоких басейнів води Адріатичного моря за допомогою кількох етапів фільтрації з метою видалення як різних залишків морських організмів, так і мікроорганізмів [60], Егейського моря, Середземного моря, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фіорду Gullmarsfjorden, Швеція, з якого водозбір здійснюється з глибини 32 метри нижче рівня моря. Не зважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МВ видобутої з басейну Чорного моря, яка перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів та є природньою сировиною із вмістом корисних компонентів.

Промивання носової порожнини сольовими розчинами різної концентрації широко застосовуються в лікуванні низки хвороб верхніх відділів дихальних шляхів насамперед хронічних (рино)синусит, алергічний риніт, та гострих інфекцій, післяопераційних відновлень. Під час коронавірусної пандемії використання промивань у домашніх умовах дає можливість природним шляхом пришвидшити одужання, допомагаючи зменшити вірусне навантаження в основних воротах інфекції [51], додаткове зволоження слизової оболонки носової порожнини перешкоджає потенціалу поширення COVID-19 і проникненню вірусу [23]. Отже, розробка вітчизняних лікарських засобів із

сировини, отриманої з басейну Чорного моря, є актуальним напрямком наукових досліджень.

Об'єкти розробки. Об'єктом даної розробки є комбінований лікарський засіб під умовною назвою АКВА D3 ГПЕР, назальний спрей.

Діючими речовинами запропоновано вітамін D₃ та екстракт алое, що є добре вивченими компонентами і використання яких широко описано в науковій літературі, та морську сіль, здобуту з басейну Чорного моря, що є новим джерелом природного походження. При виборі дозування лікарського засобу виходили з фармакологічних властивостей та особливостей клінічного застосування препарату, що розробляється, а також на підставі аналізу референтного препарату Аква Маріс стронг компанії «Jadran - Galenski Laboratorij d.d.», Хорватія.

Розроблюваний препарат АКВА D3 ГПЕР є гіпертонічним водним розчином, призначеним для зрошення носа.

Мета фармацевтичної розробки:

- аналіз існуючих складів зареєстрованих аналогів даного лікарського засобу;
- вибір та обґрунтування складу діючих та допоміжних речовин;
- пропозиція технологічної схеми одержання даного лікарського засобу;
- проведення досліджень стабільності лікарського засобу та розробка специфікацій на проміжну та готову продукцію.

У процесі розробки складу та технології виробництва препарату вирішувалися такі завдання:

1. Отримати продукт з оптимальними технологічними характеристиками (в'язкість, плинність, осмолярність тощо), які забезпечували б його ефективне промислове виробництво з мінімальними втратами.

2. Отримати препарат з оптимальними органолептичними характеристиками (запах, колір), які забезпечили б його комфортне застосування пацієнтом.

3. Отримати препарат, який би витримував зберігання протягом усього терміну придатності, не втрачаючи своєї якості.

АКВА D3 ГПЕР, спрей назальний 30 мл.

Склад:

Діючі речовини: 1 мл розчину містить 100 МО Холекальциферолу (вітамін D₃), 35мг морської солі, 2,5 мг екстракту алое.

Допоміжні речовини: макроголу гліцерилрицинолеат (Кремофор EL), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма: Спрей назальний.

Фармакотерапевтична група. R01A X Інші засоби для лікування захворювань порожнини носа.

Фармакологічні властивості. Морська сіль сприяє підтримці нормального фізіологічного стану слизової оболонки ротової порожнини та носоглотки, розрідження слизу та нормалізації її вироблення в бокаловидних клітинах слизової оболонки носової порожнини. Поліпшує функцію миготливого та війчастого епітелію, що посилює опір слизової оболонки ротової порожнини та придаткових пазух носа до впровадження хвороботворних бактерій та вірусів.

Вітамін D₃ - це природна форма вітаміну D, яка утворюється у тварин і людей. У порівнянні з вітаміном D₂ його активність вища на 25%. Має імуностимулюючі властивості, підвищує продукцію лімфокінів, посилюють синтез специфічних антитіл та факторів неспецифічного захисту, підвищуючи резистентність носоглотки до бактеріальних інфекцій. Вітамін D₃ бере участь у регуляції мінералізації зубів, індукує утворення природного антибіотика кателіцидину, що формує захисний бар'єр навколо місця ушкодження у ротовій порожнині та захищає від проникнення збудників інфекцій.

При алергічних та вазомоторних ринітах препарат сприяє змиванню та видаленню алергенів та гаптенів зі слизової оболонки, зменшує місцевий запальний процес; сприяє зменшенню набрякості слизової, знімає роздратування, чинить протизапальну та зволожуючу дію, сприяє загоєнню ерозивно-виразкових процесів, перешкоджає гіперкератозу, полегшуючи носове дихання; підвищує терапевтичну ефективність лікарського засобу, що наносяться на слизову оболонку, скорочує терміни лікування; прискорює процеси регенерації (загоєння та відновлення) слизової та знижує ризик

розвитку ускладнень після операцій. Препарат, що застосовується з гігієнічними цілями ретельно промиває всі відділи порожнини носа та носоглотки, активно очищаючи їх від бактерій, вірусів, алергенів, підвищує місцевий імунітет, знімає роздратування слизової носа, що мають професійні шкідливості, що знаходяться у приміщеннях з працюючим кондиціонером або центральним опаленням, у регіонах з несприятливими екологічними чи особливими кліматичними умовами. Екстракт алое додатково стимулює місцевий імунітет.

Показання до застосування.

- лікувально-профілактичний засіб для місцевого застосування при гострих та хронічних запальних захворюваннях порожнини носа, придаткових пазух та носоглотки;
- відновлення слизової та профілактика ускладнень після перенесених хірургічних втручань у порожнини носа та приносних пазух;
- при гострих і хронічних ринітах, у тому числі алергічних (особливо особам, схильним або страждають підвищеною чутливістю до лікарських препаратів);
- ГРВІ та грип;
- гайморити та інші синусити;
- для профілактики інфекцій порожнини носа в осінньо-зимовий період;
- пацієнтам, які страждають на сухість слизової оболонки порожнини носа та особам, що живуть і працюють у приміщеннях з кондиціонованим повітрям та/або центральним опаленням, з метою збереження фізіологічних характеристик слизової оболонки в змінених мікрокліматичних умовах;
- підготовка слизової порожнини носа до нанесення лікарського засобу;
- щоденна гігієна порожнини носа.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність і лактація не є протипоказанням.

Здатність впливати на швидкість реакцій під час керування автотранспортом чи іншими механізмами. Не впливає.

Спосіб застосування та дози. Інтраназально. Зберігає стерильність на весь період використання.

З лікувальною метою проводять по 2-3 впорскування в кожний носовий хід 3-6 разів на день (при необхідності можна частіше).

З метою профілактики. По 2 впорскування в кожен носовий хід 3-6 разів на день.

З гігієнічною метою. По 2 впорскування в кожний носовий хід 1 раз на день.

Спосіб застосування

- зняти захисний ковпачок;
- Нахилити голову набік;
- Ввести наконечник балона в носовий хід, що знаходиться зверху;
- Здійснити впорскування в кожен носовий хід;
- Висморкатися.

Провести процедуру з іншим носовим ходом. При потребі повторити процедуру.

Передозування. Випадків передозування при місцевому застосуванні невідомо.

Побічні ефекти. У поодиноких випадках можливі алергічні реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Так як препарат не має системного впливу на організм, взаємодії з іншими лікарськими препаратами не відзначено. Можливе застосування з іншими лікарськими засобами, які використовуються для лікування нежиті.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C, у недоступному для дітей місці.

Пакування. По 30 мл у флаконах з оранжевого скла, механічний насос-дозатор, назальний аплікатор, що знімаються.

Категорія відпустки. Без рецепта.

При виробництві назальних лікарських засобів, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль.

Слід надати повну характеристику препарату в плані розподілу часток/крапель за розмірами. Має бути доведено, що осадження препарату відбувається в порожнині носа (тобто, шляхом демонстрації того, що переважна більшість часток/крапель мають розмір понад 10 мкм).

Отже, метою фармацевтичної розробки назального спрею АКВА D3 ГПЕР було проаналізувати зареєстровані аналоги даного препарату, обґрунтувати склад діючих та допоміжних речовин, провести дослідження стабільності лікарського засобу та розробити специфікації на проміжну та готову продукцію.

2.1.1. Діючі речовини

Діючими речовинами препарату АКВА D3 ГПЕР, назальний спрей, є морська сіль, вітамін D₃ (Холекальциферол), який використовується у вигляді кристалічної форми та екстракт алое сухий.

Сіль морська

Сіль морська є кристалами неправильної форми від білого до блідо-рожевого забарвлення зі слабким морським запахом. Добре розчинна у воді. Нерозчинна в органічних розчинниках. При виробництві препарату використовується сіль, одержувана випарюванням на сонці морської води. Морська сіль входить до складу препарату в концентрації 3,5% та відіграє роль регулятора осмолярності розчину (ізотонічного агента).

Виробник: «Чорноморсіль», Україна

Фізико-хімічні властивості морської солі наведені в сертифікаті виробника (рис.2.1).

Наименование: Соль морская садочная /ТУ У 18.527-2021/

состав	норма	Фактически
Массовая доля соли морской (садочной), %	до 100 %	90,0
Массовая доля магний-иона не менее, %	0,05	0,10

Физико-химические показатели	норма	фактически
Массовая доля хлористого натрия, %, не менее	-97,0	98,80
Массовая доля кальций-иона, %, не более	-0,55	0,09
Массовая доля магний-иона, %, не менее	-0,05	0,10
Массовая доля калий-иона, %, не более	-0,20	0,005
Массовая доля оксида железа, %, не более	-0,40	0,00
Массовая доля сульфат-иона, %, не более	-1,20	0,84
Массовая доля нерастворимого в воде остатка, %, не более	-0,45	10,0
Массовая доля влаги, %, не более	-2,0	2,0

Запах:

Отвечает запаху выбранного эфирного масла _____

Внешний вид: Однородный продукт естественных кристаллов садочной соли, полученной из морской воды.

Растворимость в воде при 40С, не менее - 90 %.

Главный инженер: _____

Дата: _____

Рисунок 2.1 Сертифікат виробника на морську сіль осаджену

На сьогодні жодна лабораторія не змогла виростити кристал морської солі в штучних умовах. За складом – до 95% це хлорид натрію, а решта 5% – це майже 100 мікро і макроелементів, різних солей. Морська сіль природним чином містить натрій (Na^+), магній (Mg^{2+}), калій (K^+), кальцій (Ca^{2+}), хлорид (Cl^-), сульфат (SO_4^{2-}), гідрокарбонат (HCO_3^-), бромід (Br^-) та інші фізіологічно важливі катіони та аніони в слідових кількостях. А склад дуже складний. Морська сіль як активний фармацевтичний інгредієнт та/або допоміжна речовина не описана у провідних фармакопеях, тому для кількісного аналізу вмісту солей проведено науковий пошук та розроблено методику із застосуванням методу іонної хроматографії із використанням рідинного хроматографу з кондуктометричним детектором [25]. Визначені основні іонно-хроматографічні параметри: тип аналітичної колонки, швидкість потоку елюенту, рухома фаза, концентрація конкуруючих іонів елюенту та об'єм

аліквоти зразку дозволили розділити базову лінію всіх компонентів та визначити основні катіони та аніони.

Типові хроматограми аніонів Cl^- , Br^- представлені на рис. 2.2 (Cl^-) та 2.3 (Br^-), катіонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} представлено на рис. 2.4

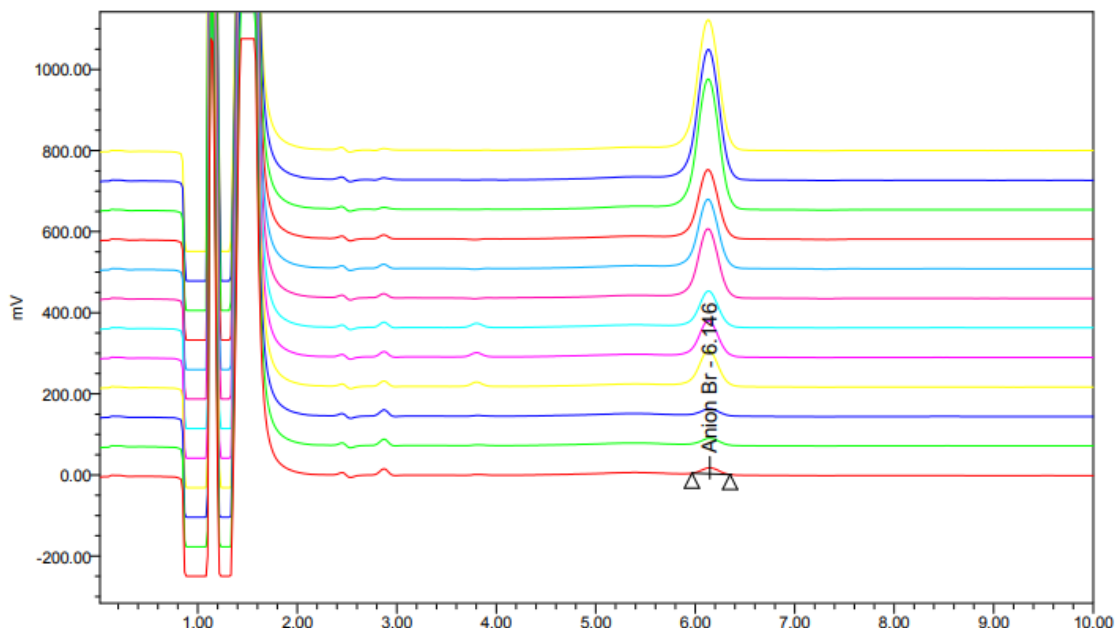


Рисунок 2.2 Типова хроматограма аніону Br^-

Нижче наведено піки аніону Br^- зі статистикою:

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Anion Br 1 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Anion Br 1 ppm	13	1	Anion Br	6.146	172276	1.000
2	Anion Br 1 ppm	13	2	Anion Br	6.146	172408	1.000
3	Anion Br 1 ppm	13	3	Anion Br	6.146	172423	1.000

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Anion Br 5 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Anion Br 5 ppm	14	1	Anion Br	6.134	1152801	5.000
2	Anion Br 5 ppm	14	2	Anion Br	6.133	1154470	5.000
3	Anion Br 5 ppm	14	3	Anion Br	6.134	1154748	5.000

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Br 10 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Anion Br 10 ppm	15	1	Anion Br	6.129	2358524	10.000
2	Anion Br 10 ppm	15	2	Anion Br	6.129	2355404	10.000
3	Anion Br 10 ppm	15	3	Anion Br	6.129	2354971	10.000

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Br 20 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Anion Br 20 ppm	16	1	Anion Br	6.131	4841739	20.000
2	Anion Br 20 ppm	16	3	Anion Br	6.131	4838947	20.000
3	Anion Br 20 ppm	16	2	Anion Br	6.133	4842229	20.000

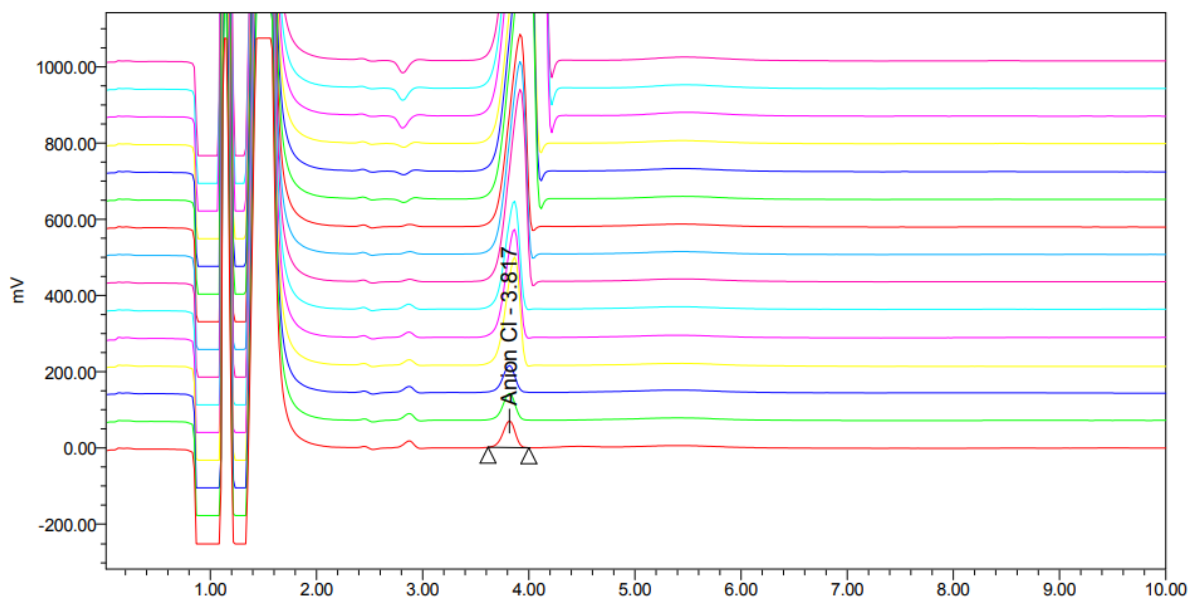


Рисунок 2.3 Типова хроматограма аніону Cl^-

Нижче наведено піки аніону Cl^- зі статистикою:

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Cl 1ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Name	Amount	Units
1	Anion Cl 1ppm	1	1	3.817	558426	Anion Cl	1.000	ppm
2	Anion Cl 1ppm	1	2	3.817	558492	Anion Cl	1.000	ppm
3	Anion Cl 1ppm	1	3	3.816	560282	Anion Cl	1.000	ppm

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Cl 5ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Name	Amount	Units
1	Anion Cl 5ppm	2	1	3.862	2646195	Anion Cl	5.000	ppm
2	Anion Cl 5ppm	2	2	3.859	2644715	Anion Cl	5.000	ppm
3	Anion Cl 5ppm	2	3	3.859	2644678	Anion Cl	5.000	ppm

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Cl 10ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Name	Amount	Units
1	Anion Cl 10ppm	3	1	3.915	5669149	Anion Cl	10.000	ppm
2	Anion Cl 10ppm	3	3	3.916	5679317	Anion Cl	10.000	ppm
3	Anion Cl 10ppm	3	2	3.915	5682618	Anion Cl	10.000	ppm

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Cl 20ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Name	Amount	Units
1	Anion Cl 20ppm	4	2	3.989	10188591	Anion Cl	20.000	ppm
2	Anion Cl 20ppm	4	3	3.989	10201792	Anion Cl	20.000	ppm
3	Anion Cl 20ppm	4	1	3.990	10197068	Anion Cl	20.000	ppm

Peak Summary with Statistics
Sample Name: Anion Cl 50ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Name	Amount	Units
1	Anion Cl 50ppm	5	3	4.087	20717230	Anion Cl	50.000	ppm
2	Anion Cl 50ppm	5	2	4.087	20711375	Anion Cl	50.000	ppm
3	Anion Cl 50ppm	5	1	4.087	20685245	Anion Cl	50.000	ppm

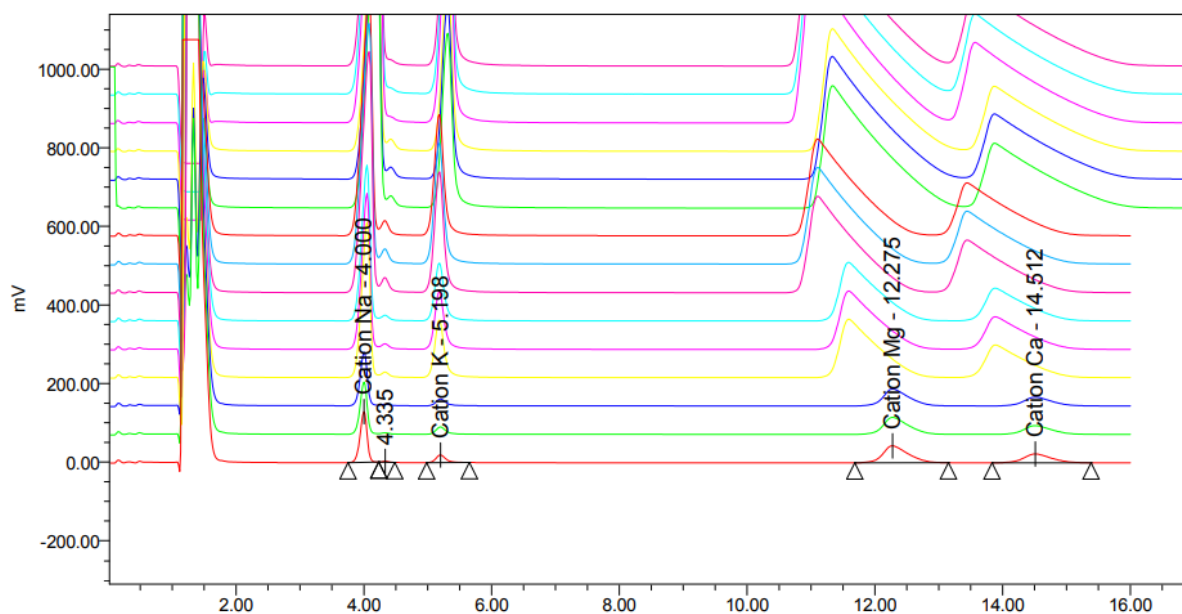


Рисунок 2.4 Типова хроматограма катіонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}

Нижче наведено піки катіонів зі статистикою:

Na⁺:

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 1 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	Amount
1	Cation 1 ppm	1	1	Cation Na	4.000	992798	1.000
2	Cation 1 ppm	1	2	Cation Na	4.000	1022951	1.000
3	Cation 1 ppm	1	3	Cation Na	4.002	1051338	1.000

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 5 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	Amount
1	Cation 5 ppm	2	1	Cation Na	4.044	3574182	5.000
2	Cation 5 ppm	2	2	Cation Na	4.044	3586739	5.000
3	Cation 5 ppm	2	3	Cation Na	4.044	3589199	5.000

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 10 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	Amount
1	Cation 10 ppm	3	1	Cation Na	4.074	6583867	10.000
2	Cation 10 ppm	3	2	Cation Na	4.074	6583042	10.000

K⁺:

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 1 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	Amount	Units
1	Cation 1 ppm	1	1	Cation K	5.198	213167	1.000	ppm
2	Cation 1 ppm	1	2	Cation K	5.198	199938	1.000	ppm
3	Cation 1 ppm	1	3	Cation K	5.199	190325	1.000	ppm

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 5 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	Amount	Units
3	Cation 5 ppm	2	3	Cation K	5.180	1592159	5.000	ppm

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 10 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount	Units
1	Cation 10 ppm	3	1	Cation K	5.180	3337656	10.000	ppm
2	Cation 10 ppm	3	2	Cation K	5.179	3341336	10.000	ppm
3	Cation 10 ppm	3	3	Cation K	5.179	3332819	10.000	ppm

Ca²⁺:

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 10 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Cation 10 ppm	3	1	Cation Ca	13.449	6372696	10.000
2	Cation 10 ppm	3	3	Cation Ca	13.444	6328039	10.000
3	Cation 10 ppm	3	2	Cation Ca	13.447	6377158	10.000

Mg²⁺:

Peak Summary with Statistics

Sample Name: Cation 10 ppm

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	Amount
1	Cation 10 ppm	3	1	Cation Mg	11.108	12219215	10.000
2	Cation 10 ppm	3	2	Cation Mg	11.107	12213960	10.000
3	Cation 10 ppm	3	3	Cation Mg	11.106	12215842	10.000

В табл.2.1 наведені результати досліджень кількісного вмісту катіонів та аніонів у морській солі.

Таблиця 2.1 Результати досліджень кількісного вмісту катіонів та аніонів у морській солі.

Кількісне визначення	Метод іонообмінної хроматографії	Результат
Катіони		
Na ⁺	Не менше 350 мг/г	382,38 мг/г
K ⁺	Не менше 1мг/г	1,51 мг/г
Ca ²⁺	Не більше 0,5 мг/г	Не виявлено.
Mg ²⁺	Не більше 0,5 мг/г	Не виявлено.
Аніони		
Cl ⁻	Не менше 550 мг/г	590,26 мг/г
Br ⁻	Не менше 10 мг/г	13,68 мг/г
SO ₄ ²⁻	Не менше 10 мг/г	15,51 мг/г

У результаті досліджень морської солі методом іонообмінної хроматографії встановлено, що сіль містить аніони Cl^- , Br^- , SO_4^{2-} і катіони Na^+ та K^+ у достатній кількості, а катіонів Ca^{2+} та Mg^{2+} під час дослідження не виявлено, або кількість катіонів нижче межі визначення. За смаком МС також не має пікантної гіркуватості, які можуть додати іони магнію і кальцію.

В табл.2.2 наведено показники якості та критерії прийнятності для морської солі.

Таблиця 2.2 Показники якості та критерії прийнятності для морської солі

№	Показник якості	Допустимі межі	Методи контролю
1.	Опис	Кристали від білого до блідо-рожевого кольору, неоднорідної форми	Візуально, п.1
2.	Розчинність	Розчинний у воді Р	ЕР*, п.2.
3.	Ідентифікація	Час утримування основних піків на хроматограмі випробуваного розчину повинен відповідати часом утримування піків іонів натрію, калію, магнію, кальцію, хлоридів, сульфатів та бромідів на хроматограмі стандартного розчину.	Метод ВЕРХ, ЕР*, 2.2.29, п.3.
4.	рН	Від 4.8 до 6.0 до 0,5% розчину, приготованого на воді Р	ЕР*, 2.2.3
5.	Втрата в масі при висушуванні	Не більше 2%	ЕР*, 2.2.32
6.	Кількісне визначення Катіони Na^+ K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} Аніони Cl^- Br^- SO_4^{2-}	Не менше 350 мг/г Не менше 1мг/г Не більше 0,5 мг/г Не більше 0,5 мг/г Не менше 550 мг/г Не менше 10 мг/г Не менше 10 мг/г	Метод ВЕРХ, ЕР*, 2.2.29, п.6. Метод іонообмінної хроматографії
7.	Зберігання	У сухому, захищеному від світла місці при не вище 25 ° С	
8.	Термін придатності	5 років	

Примітка: * - діюче видання.

Методи контролю

Ідентифікація.

0,25 г препарату розчиняють у 20 мл *води Р* і струшують у ділильній лійці з 20 мл *бензолу Р* або *ефіру Р* протягом 5 хв. Водний шар зливають, до бензольної або ефірної витяжки додають 10 мл 1 М *розчину гідроксиду натрію Р*, перемішують, дають рідини розшаруватися.

Лужний шар забарвлюється в жовто-жовтогарячий або оранжево-рожевий колір (оксиметилантрахінони).

Кількісне визначення (EP*, 2.2.29) Визначення проводять методом рідинної хроматографії.

Аніони:

Приготування концентрату розчинника: У пластикову мірну колбу на 1 л вносять 16г *глюконату натрію*, 18г *борної кислоти* і 25г *натрію тетраборату декагідрату*, додають 500мл *води Milli-Q*, перемішують до повного розчинення. В отриманий розчин вносять 250 мл *гліцеролу Р*. Перемішують до повного розчинення і доводять *Milli-Q водою* до мітки.

Приготування рухомої фази: У пластикову мірну колбу на 1 л вносять 500 мл *води Milli-Q*, 20 мл *концентрату розчинника*, 20 мл *н-бутанолу*, 120 мл *ацетонітрилу для хроматографії Р*, доводять до мітки водою *Milli-Q* і фільтрують через фільтр 0,45 мкм.

Розчин порівняння: Готують стоковий розчин, що містить 1000 ppm кожного аніону. Для приготування готельного розчину та робочого стандарту використовувати воду якості *Milli-Q* з опором 18 *megohm*.

Таблиця 2.3 Солі якості, що використовуються atomic adsorption standards

Сіль, що використовується	Аніон розчину	Наважка солі, г
NaCl	Cl ⁻	1.6485
NaBr	Br ⁻	1.2877
Na ₂ SO ₄	SO ₄ ²⁻	1.4787

Готують робочі стандартні розчини у 100 мл пластикових колбах з діапазоном концентрацій від 1 ppm до 50 ppm у колбі.

Випробуваний розчин: для наважки морської солі в 1 г роблять ряд послідовних розведень водою якості *Milli-Q*, таким чином щоб концентрація аніону, що визначається, знаходилася в межах калібрувального розчину.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з кондуктометричним детектором у таких умовах:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 4,6x75 мм, заповнена сорбентом *поліметилакрилатом з функціональною групою амонію*, розміром частинок 6 мкм, наприклад IC-Pak A HR фірми Waters або аналогічна, для якої виконуються вимоги до придатності хроматографічної системи;
- температура колонки 30 °С;
- рухлива фаза: боратно-глюконатний буфер;
- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;
- полярність кондуктометричного детектора «+»

Хроматографують по 100 мкл стандартних калібрувальних розчинів та випробуваного розчину.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

- кількість теоретичних тарілок, розрахована для аніону сульфату, становить не менше 2500 т.т.;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків сульфату аніону на хроматограмах розчину порівняння, не перевищує 2 %;

Кількісний вміст аніонів в 1 г морської солі розраховують згідно з отриманими розрахунковими даними програмного забезпечення приладу, з урахуванням проведених розведень. Вміст аніонів хлору має становити не менше 580 мг/г, аніонів бромиду не менше 10 мг/г, сульфат аніонів не менше 10 мг/г.

Катіони:

Приготування рухомої фази: У пластикову мірну колбу на 1 л вносять 0,029 г ЕДТА додають 500 мл води *Milli-Q* і розчиняють протягом 30 хв. Вносять в отриманий розчин концентрованої 189 мкл HNO₃, доводять водою *Milli-Q* і фільтрують через фільтр 0,45 мкм.

Розчин порівняння: Готують стоковий розчин, що містить 1000 ррм кожного катіону. Для приготування стокового розчину та робочого стандарту використовувати воду якості *Milli-Q* з опором *18 megohm*.

Таблиця 2.4 Солі якості, що використовуються atomic adsorption standards

Сіль, що використовується	Катіон розчину	Наважка солі, г
NaCl	Na ⁺	2.5421
KCl	K ⁺	1.9067
Mg(NO ₃) ₂ *6H ₂ O	Mg ²⁺	10.5466
CaCl ₂ Ca(NO ₃) ₂ *4H ₂ O	Ca ²⁺	2.7692 5.8919

Готують робочі стандартні розчини у 100 мл пластикових колбах з діапазоном концентрацій від 1 ррм до 50 ррм у колбі.

Випробуваний розчин: для наважки морської солі в 1 г роблять ряд послідовних розведень водою якості *Milli-Q*, таким чином, щоб концентрація аніону, що визначається, знаходилася в межах калібрувального розчину.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з кондуктометричним детектором у таких умовах:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3,9x150 мм, заповнена сорбентом *дивінілбензолом з функціональною групою-сульфоновою кислотою*, розміром частинок 10 мкм, наприклад IC-Pak Cation M/D фірми Waters або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- температура колонки 35 °C;

- рухлива фаза: 0.1 mM EDTA/ 3 mM HNO₃ буфер;

- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;

- полярність кондуктометричного детектора «-»

Хроматографують по 100 мкл стандартних калібрувальних розчинів та випробуваного розчину.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

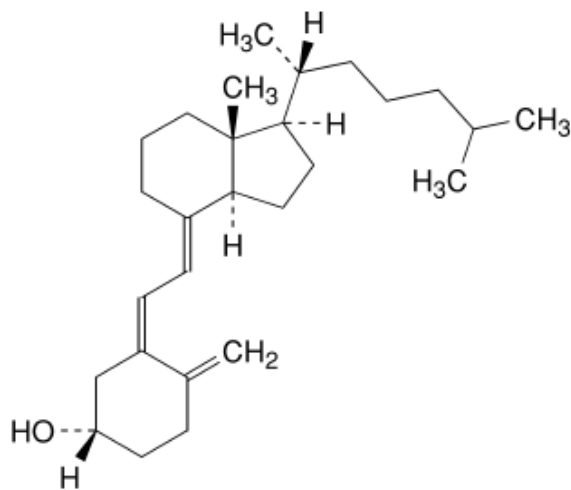
- кількість теоретичних тарілок, розрахована для катіону натрію, становить не менше 1100 т.т.;

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків катіону натрію на хроматограмах розчину порівняння, не перевищує 2%;

Кількісний вміст катіонів в 1 г морської солі розраховують згідно з отриманими розрахунковими даними програмного забезпечення приладу, з урахуванням проведених розведень. Вміст катіонів натрію має становити не менше 350 мг/г, катіонів калію не менше 1 мг/г, катіонів кальцію не більше 0,5 мг/г та катіонів магнію не більше 0,5 мг/г.

Вітамін D₃ (Холекальциферол)

Виробник: Zhejiang Unipharma-Chem Co., Ltd



Структурна формула:

Хімічна назва: (5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

Молекулярна формула: C₂₇H₄₄O.

Опис: Білі чи майже білі кристали.

Розчинність. Практично не розчинний у воді R, добре розчинний у 96% спирті R, розчинний у триметилпентані та жирних маслах.

Активність. 40 000 000 МО/г.

Температура плавлення 82°C – 87°C.

Оптичне обертання. +105° - +112°

Фізико-хімічні властивості холекальциферолу також наведені в сертифікаті виробника. В табл. 2.4 наведено показники якості та критерії прийнятності для субстанції холекальциферолу.

Таблиця 2.5 Показники якості та критерії прийнятності для субстанції холекальциферолу.

№	Показник якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Білі або майже білі кристали	Візуальний, за п. 1

2	Розчинність	Практично не розчинний у воді Р, добре розчинний у 96% спирті Р, розчинний у триметилпентані та жирних маслах.	Візуальний, ЕР*, 5.11, за п. 2
3	Ідентифікація	ІЧ-спектр пропускання субстанції повинен відповідати спектру холекальциферолу CRS за положенням смуг пропускання.	П.3. МКК ЕР* 2.2.24. (ІЧ-спектрометрія)
4	Питоме оптичне обертання	Від +105 про до +112 о	П.4 МКЧ ЕР* 2.2.7.
5	Супутні домішки	Домішки А – трохи більше 0.1% Будь-яких домішок - трохи більше 0,1 % кожної; Сума домішок – не більше 1,0 %.	П.5 МКК, ЕР*2.2.29, (метод ВЕРХ)
6	Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ³ бактерій і не більше 10 ² грибів на 1 г. Не допускається присутність <i>Escherichia coli</i> за 1 рік.	П.6 МКЧ ЕР*, 2.6.12, 2.6.13.
7	Кількісний вміст холекальциферолу	Від 97% до 103%	П.7 МКК, ЕР* 2.2.29. (метод ВЕРХ)
8	Зберігання	У сухому захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C	
9	Термін придатності	12 місяців	

Примітка: * - діюче видання.

Методи контролю

Ідентифікація

Інфрачервоний спектр поглинання субстанції, отриманий у дисках калію броміду Р, повинен відповідати спектру холекальциферолу CRS за положенням смуг пропускання. (ДФУ *, 2.2.24).

Питоме оптичне обертання (ЕР, 2.2.7).

0,200 г субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють в етанолі, вільному від альдегідів, Р без нагрівання, і доводять до мітки тим самим розчинником. Вимірюють кут обертання одержаного розчину через 30 хвилин після приготування. Питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$ субстанції обчислюють за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha \cdot 25 \cdot 100}{l \cdot m \cdot 100}$$

де: α – кут обертання розчину субстанції, виміряний за температури $(25 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, у градусах;

l - Довжина поляриметричної трубки, в дециметрах;

m - наважка субстанції, в міліграмах

Супутні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ЕР*2.2.29). Випробування проводять максимально швидко, наскільки це можливо, уникаючи впливу світла та повітря.

Випробуваний розчин. 10,0 мг субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, розчиняють у триметилпентан без нагрівання, і доводять до мітки тим же розчинником.

Розчин порівняння (а). 10,0 мг холекальциферолу CRS або PCO поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, розчиняють у триметилпентан без нагрівання, і доводять до мітки тим же розчинником.

Розчин порівняння (b). Розчиняють 1,0 мл холекальциферолу для перевірки придатності CRS, (містить домішка А) в 5,0 мл рухомої фази. Нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником при 90°C протягом 45 хв і охолоджують.

Розчин порівняння (с). 10,0 мл стандартного розчину (а) доводять до 100,0 мл рухомий фазою. 1,0 мл отриманого розчину доводять до 100,0 мл рухомий фазою.

Хроматографування виконують на рідинному хроматографі з УФ-детектором у таких умовах:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0,25 м х 4,6 мм заповнена *сілікагелем для хроматографії Р* з розміром частинок 5 мкм або аналогічна, яка відповідає вимогам тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

- рухома фаза: суміш *пентанолу Р* та *гексану Р* (3:997);

- швидкість потоку через колонку 2,0 мл/хв;

- детектування при довжині хвилі 265 нм;

- час хроматографування - у 2 рази більше часу утримання піку холекальциферолу.

Хроматографують 5 мкл випробуваного розчину.

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння (b), отримуючи таку кількість паралельних хроматограм, при якому виконується вимога щодо відносного стандартного відхилення (RSD).

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння (c), отримуючи таку кількість паралельних хроматограм, при якому виконується вимога щодо відносного стандартного відхилення (RSD).

Час утримання піку холекальциферолу близько 19 хв. Відносні часи утримування: *пре*-холекальциферолу – близько 0,5, домішка А – близько 0,6.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- На хроматограмі розчину порівняння (b) коефіцієнт поділу піків *пре*-холекальциферолу та домішки А становить не менше 1,5.

Якщо необхідно, регулюють співвідношення компонентів і швидкість рухомого потоку фази для досягнення умов «Перевірка придатності хроматографічної системи».

На хроматограмі випробуваного розчину:

- площа піку домішки А не повинна перевищувати площі відповідного піку на хроматограмі розчину порівняння (c) (не більше 0,1%);

- площа піку, що відповідає будь-якій домішці, не повинна перевищувати площі основного піку на хроматограмі розчину порівняння (c) (не більше 0,1%);

- сума площ усіх піків домішок не повинна перевищувати площі основного піку на хроматограмі розчину порівняння (з) більш ніж у 10 разів (не більше ніж 1,0 %);

- Піки, площа яких становить менше 0,5 площі основного піку на хроматограмі розчину порівняння (c), не враховують (0,05%).

Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ЕР* 2.6.12, 2.6.13.

Підготовка зразка. 10 мл препарату вносять у мірний флакон, доводять об'єм до 100 мл підігрітим до 42°C буферним фосфатним розчином з натрієм

хлоридом і пептоном рН 7.0, який містить 4% полісорбату-80, струшують до отримання гомогенної проби.

Визначення загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів:

Виявлення бактерій. По 1 мл підготовленого зразка вносять у чашки Петрі та заливають 15-20 мл розплавленого та охолодженого до 45°C живильного середовища В. Інкубацію, облік та інтерпретацію результатів проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.12.

Виявлення грибів. По 1 мл підготовленого зразка вносять у чашки Петрі та заливають 15-20 мл розплавленого та охолодженого до 45°C живильного середовища С. Інкубацію, облік та інтерпретацію результатів проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.12.

Виявлення окремих видів мікроорганізмів:

Виявлення Escherichia coli. 10 мл підготовленого зразка вносять у 100 мл живильного середовища А, струшують до отримання гомогенної проби. Інкубують при температурі від 35°C до 37°C від 18 годин до 48 годин. Після закінчення періоду інкубації струшують ємність і переносять 1 мл у 100 мл живильного середовища G (бульйон Мак - Конки). Інкубують при температурі від 43°C до 45°C від 18 годин до 24 годин. Подальші пересівання, облік та інтерпретацію результатів проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.13.

Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ЕР* 2.2.29), за умов, описаних у тесті «Супутні домішки». Випробування проводять максимально швидко, наскільки це можливо, уникаючи впливу світла та повітря.

Хроматографують 5 мкл випробуваного розчину.

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння (а), отримуючи таку кількість паралельних хроматограм, при якому виконується вимога щодо відносного стандартного відхилення (RSD).

Розраховують вміст холекальциферолу (C₂₇H₄₄O) у % за формулою:

$$\frac{m' V}{V' m} \times \frac{S_D + (f \times S_P)}{S_D'} \times 40\,000 \times 1000 \times 100, \text{ де}$$

m - маса субстанції, що використовується для приготування випробуваного розчину, мг;

m' - маса холекальциферолу CRS або PCO, яка використовується для приготування розчину порівняння (а), мг;

V – обсяг випробуваного розчину;

V' - об'єм розчину порівняння (а);

SD - площа (або висота) піку холекальциферолу на хроматограмі випробуваного розчину;

SD' - площа (або висота) піку холекальциферолу на хроматограмі розчину порівняння (а);

SP - площа (або висота) піку пре-холекальциферолу на хроматограмі випробуваного розчину;

f – коефіцієнт перетворення.

Вміст холекальциферолу в препараті має бути від 97% до 103%

Екстракт алое.

Екстракт алое є порошком коричневого або жовтого кольору. Легко розчинний у воді. Отримують шляхом водної екстракції листя *Aloe sp.* У складі лікарського засобу використовується як імуномодулятор. Екстракт алое, що використовується, відповідає всім вимогам монографії діючого видання ЕР.

Виробник: GFL Ltd., Грузія

В табл. 2.6 наведено показники якості та критерії прийнятності для екстракту алое.

Таблиця 2.6 Показники якості та критерії прийнятності для екстракту алое

№	Показник якості	Допустимі межі	Методи контролю
1.	Опис	Порошок жовто-коричневого кольору із слабким специфічним запахом.	Візуальний, за п. 1

2.	Розчинність	Легко розчинний у воді <i>P</i> , дуже мало розчинний у 96% етанолі <i>P</i> , практично не розчинний в ефірі та хлороформі.	EP*, 1.4
3.	Ідентифікація	Лужний шар забарвлюється в жовто-жовтогарячий або оранжево-рожевий колір (оксиметилантрахінони).	Якісна реакція п. 3А
4.	pH	От 5 до 7,5 раствора 1% морской соли, приготовленного на воде <i>P</i> .	EP*, 2.2.3
5.	Втрата в масі при висушуванні	Втрата в масі 1,0 г солі при 105°C у сушильній шафі протягом 3 годин залишає не більше 2%.	EP*, 2.2.32
6.	Важкі метали	Не більше 0,01 % (100 ppm).	EP*, 2.4.8
7.	Окислюваність	Від 0,400 г до 0,550 г [O ₂] в 1 г субстанції, у перерахунку на суху речовину	EP*, 2.5.30
8.	Кількісне визначення	Вміст похідних антрацену має бути не менше 0,5% у перерахунку на суху речовину	EP* * 2.5.3, п. 8
9.	Умови зберігання	У сухому, захищеному від світла місці при не вище 25 ° C	
10.	Термін придатності		

Примітка: * - діюче видання.

Методи контролю

Окислюваність.

Близько 1,0 г препарату (точна наважка) розчиняють у мірній колбі, місткістю 250 мл у невеликій кількості *води P*, нагрітої до 50°C. Отриманий розчин охолоджують до 20 °C, доводять об'єм розчину до мітки тим самим розчинником, ретельно струшують. % мл отриманого розчину переносять у колбу, місткістю 200 мл, що містить 100 мл гарячої води, вільної від речовин, що окислюють. Додають 5 мл 25% розчину сірчаної кислоти, 20 мл 0,01 М розчину *перманганату калію P* і кип'ятять на сітці протягом 10 хв з моменту закипання рідини. До гарячого розчину додають 20 мл 0,01 М розчину щавлевої кислоти і титрують 0,01 М розчином *калію перманганату P* до слабо-рожевого фарбування.

1 мл 0,01 М розчину *калію перманганату P* відповідає 0,00008 г кисню [O₂].

Окислюваність (X) одного грама препарату обчислюють за такою формулою:

$$X = \frac{A \times K \times 250 \times 0,00008}{0,1 \times 5} = A \times K \times 0,04, \text{ де}$$

A – різниця між загальним числом мілілітрів 0,01 М розчином калію перманганату та числом мілілітрів цього розчину, витраченого на окислення 20 мл 0,01 М розчину щавлевої кислоти;

K - поправочний коефіцієнт 0,01 М розчину перманганату калію;

0,1 - наважка препарату, в грамах;

5; 250 - розведення, в мілілітрах.

Окислюваність препарату повинна бути від 0,400 до 0,550 г [O₂] в 1 г субстанції, у перерахунку на суху речовину.

Примітка: Отримання води, вільної від речовин, що окислюються. До 100 мл води *P* додають 5 мл 25% розчину сірчаної кислоти, (0,6-0,8) мл 0,01 М розчину перманганату калію, кип'ятять на сітці протягом 10 хв, рахуючи з моменту закипання рідини. До гарячого розчину при перемішуванні додають по краплях 0,01 М розчину щавлевої кислоти до знебарвлення.

Кількісне визначення.

Близько 0,25 г препарату (точна наважка) розчиняють у 50 мл *води P*, фільтрують через вату в мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину до мітки тим самим розчинником.

10 мл фільтрату поміщають в колбу місткістю 100 мл, додають 6 мл кислоти концентрованої соляної, 0,6 г заліза окисного хлориду і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 1 години зі зворотним холодильником. Розчин охолоджують до кімнатної температури, переносять у ділильну вирву місткістю 250 мл і витягають чотирхлористим вуглецем 3 рази по 20 мл протягом 3 хв. Об'єднані вилучення поміщають у ділильну вирву і промивають водою 2 рази по 10 мл. Потім розчин обробляють 3 рази 0,1 М розчину гідроксиду натрію *P* порціями по 15 мл, 5 мл, 5 мл. Тривалість кожної обробки - 2 хв. Для видалення слідів чотирхлористого вуглецю об'єднані лужні вилучення збирають у склянку місткістю 50 мл, нагрівають на киплячій водяній бані протягом 5 хв і охолоджують до кімнатної температури. Потім переносять мірну колбу

місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину 0,1 М розчину натрію гідроксиду Р до мітки.

Вимірюють оптичну густина отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовують 0,1 М розчин натрію гідроксиду Р.

Вміст похідних антрацену (X) у сухому екстракті алое обчислюють за формулою:

$$X = \frac{C \times 5 \times 100 \times (100 - b)}{a \times 1000 \times 100} = \frac{C \times (100 - b)}{a \times 200}, \text{ де}$$

C – концентрація похідних антрацену в мг/100 мл, знайдена за калібрувальним графіком;

5 – коефіцієнт розведення;

a – наважка препарату, в г;

b – залишкова вологість препарату, %.

Вміст похідних антрацену у перерахунку на суху речовину має бути не менше ніж 0,5%.

Примітка. Побудова калібрувального графіка. Близько 4 г (точно наважка) кобальту хлориду розчиняють у 100 мл води Р, враховуючи, що 1% розчин кобальту хлориду за оптичною щільністю відповідає 0,36 мг істизину в 100 мл розчину лужно-аміачного (основний розчин).

З отриманого основного розчину готують ряд водних розчинів з концентрацією кобальту хлориду відповідно 0,2%, 0,6%, 1,0%, 1,4%, 1,8%, 2,0%, 2,2%, 2,6%, 3,0% та 3,4%.

Оптичні щільності приготовлених розчинів кобальту хлориду відповідають концентраціям відповідно: 0,072 мг; 0,216 мг; 0,360 мг; 0,504 мг; 0,648 мг; 0,720 мг; 0,792 мг; 0,936 мг; 1,080 мг та 1,224 мг у 100 мл розчину.

Вимірюють оптичну густина отриманих розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовують воду Р.

На осі абсцис відкладають значення концентрацій, похідних антрацену в мг/100 мл розчину, але в осі ординат - значення оптичної щільності цих розчинів.

Отже, розробку складу інтраназального лікарського засобу у формі назального спрею проведено при використанні АФІ: холекальциферолу, морської солі, екстракту алое, котрі відповідають за показниками якості критеріям прийнятності, регламентованим монографією діючого видання ДФУ 2.2 та гармонізованим з вимогами світових Фармакопей.

2.1.2. Допоміжні речовини

Склад допоміжних речовин і технологія отримання готової лікарської форми підбиралися, таким чином, щоб забезпечити стабільність і оптимальні споживчі властивості, що забезпечують комфортне застосування препарату пацієнтом.

Оскільки холекальциферол не розчинний у воді та гіпертонічний розчин МС може впливати на стабільність молекули, то доцільно введення до складу солюбілізатору для розчинення вітаміну D₃, утворення стабільної системи з сольового розчину та жиророзчинного розчину холекальциферолу, та поліпшення споживчих властивостей назального розчину за рахунок пом'якшення різкого концентрованого сольового розчину при попаданні на слизові оболонки носа.

Макроголу гліцерилрицинолеат (Кремофор EL). Похідні поліоксиетиленової рицинової олії є неіонними солюбілізаторами та емульгаторами, що використовуються в складах пероральних, місцевих та парентеральних форм лікарських засобів. Кремофор EL в основному використовується як емульгатор і солюбілізатор, і особливо підходить для виробництва водних рідких препаратів, що містять леткі масла, жиророзчинні вітаміни та інші гідрофобні речовини. Емульгує або розчиняє жиророзчинні вітаміни А, D, Е і К в водних розчинах для перорального та місцевого застосування [38]. Кремофор EL є в'язкою рідиною жовтого кольору з характерним запахом. Отримують шляхом конденсації касторової олії та етиленоксиду. У таблиці 2.7 представлено стратегію використання солюбілізаторів для підвищення сили діючих речовин із низькою розчинністю у воді в рідких назальних препаратах

Таблиця 2.7 Стратегія використання солюбілізаторів для підвищення розчинності діючих речовин

Використання солюбілізаторів	Формулювання стратегії	Переваги	Можливі обмеження
	Зміна рН (підкислення)	Підвищена розчинність препарату	Подразнення носа і верхніх дихальних шляхів
	Комплексоутворення (циклодекстрини)	Підвищена розчинність, захист і проникнення ліків	Безпека залежить від типу циклодекстрину, його концентрації та шляху введення
	Співрозчинники та поверхнево-активні речовини	Підвищена розчинність і проникнення препарату	Подразнення носа і верхніх дихальних шляхів

Отже, Кремофор EL широко використовується і повністю схвалений солюбілізатор, який має хорошу сумісність з іншими інгредієнтами та може використовуватися з жиророзчинними вітамінами та з неорганічними солями, електролітами та мікроелементами. У складі препарату АКВА D3 ГПЕР використано для введення гідрофобної діючої речовини Холекальциферолу у водний розчин. Таким чином, до складу препарату АКВА D3 ГПЕР, спрей назальний, входять наступні допоміжні речовини (таб.2.8).

Таблиця 2.8 Допоміжні речовини та їх призначення

Допоміжна речовина	Призначення
Макроголу гліцерилрицинолеат (Кремофор EL)	Солюбілізатор
Вода для ін'єкцій	Розчинник

Виробник: Мерк КГаА, Дармштадт, Німеччина*

Вода для ін'єкцій.

Вода для ін'єкцій відповідає всім вимогам монографії видання ЕР. Використовується як розчинник.

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці препарату АКВА D3 ГПЕР витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ та ЕР. Використання вищевказаних допоміжних речовин є класичним прийомом у виробництві інтраназальних лікарських засобів. АФІ і допоміжні речовини є добре сумісними, не

утворюють побічних продуктів при комбінуванні, що може погіршити якість засобу.

2.2. Розробка складу назального спрею

У процесі розробки складу препарату АКВА ДЗ ГПЕР, спрей назальний, вивчали вплив різних фармацевтичних факторів (фізико-хімічні характеристики допоміжних речовин; кількість допоміжних речовин, час перемішування розчину, осмолярність, рН розчину, порядок введення компонентів, температурний режим, процес фільтрації, вид упаковки стабільність) на показники якості готового продукту. Препаратом порівняння було обрано «Аква Маріс» (Jadran, Хорватія). Склад препарату вдосконалили, додавши до складу вітамін Д3 та імуномодулятор екстракт алое.

Вибір оптимальної осмолярності препарату.

На першому етапі розробки препарату проводився вибір концентрації розчину морської солі. При виборі концентрації виходили максимального наближення отриманого розчину до морської води за критеріями: рН, осмолярність, відносна густина.

Таблиця 2.9 Вибір концентрації морської солі

Найменування/ показник	АКВА ДЗ ГПЕР					Аква Маріс Стронг
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5	
Концентрація, г/ 100 мл	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	
рН	7,0±0,2	7,4±0,2	7,7±0,2	8,0±0,2	8,2±0,2	8,1
Осмолярність, мосм/кг	520±10	600±10	680±10	750±10	820±10	750
Відносна густина, г/см ³	1,024	1,025	1,027	1,029	1,031	1,029

В результаті дослідження осмолярності низки напрацьованих розчинів з різною концентрацією солі та порівняння їх із лікарським засобом на основі морської води «Аква Маріс» (Jadran, Хорватія) було обрано оптимальну концентрацію солі морської у назальному розчині – 3,5 %. Така концентрація розчину солі максимально близька до концентрації морської води та забезпечує комфортне використання препарату.

На другому етапі фармацевтичної розробки препарату АКВА D3 ГПЕР, спрей назальний, було здійснено патентний пошук та вивчення літературних даних щодо препаратів у вигляді водних розчинів вітаміну D₃. В результаті було підбрано та обґрунтовано оптимальний якісний склад допоміжних речовин препарату. Вибраний склад включає солюбілізатор та розчинник.

У якості солюбілізатора було обрано Кремофор EL - неіонний солюбілізатор та емульгатор, який одержують із суміші реагуючої касторової олії з окисом етилену в мольному співвідношенні 1:35. Цей продукт у складі розробленого препарату дозволяє вітаміну D₃, який не розчиняється у воді, але має бути стабільним у водному розчині.

Введення діючої речовини у розчин препарату.

Ще однією проблемою, яка вирішувалася в ході фармацевтичної розробки препарату, було введення жиророзчинного вітаміну D₃ до складу водного сольового розчину. Концентрацію кремофора підбирали експериментально, щоб забезпечити повне розчинення вітаміну D₃ в сольовому розчині. Вітамін D₃ попередньо розчиняли в солюбілізаторі (Кремофорі EL), потім розчин холекальциферолу в кремофорі вводили у водний розчин, оцінювали розчинність та зовнішній вигляд одразу після приготування та на протязі 3 місяців зберігання у прискорених умовах при температурі 40°C. Результаті досліджень наведено у таблиці 2.10

Таблиця 2.10 Вибір концентрації солюбілізатору

Найменування/ показник	АКВА D3 ГПЕР				
	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4	Серія 5
Холекальциферол	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Кремофорі EL	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
Морська сіль	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Вода д/і	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл
Опис (після приготування)	Опалесценція білого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору
Опис (1 м. зберігання)	Осад у розчині	Опалесценція білого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору
Опис	-	Опалесценція блідо-	Опалесценція білого	Прозорий розчин	Прозорий розчин

(3 м. зберігання)		жовтого кольору	кольору	блідо- жовтого кольору	блідо- жовтого кольору
-------------------	--	--------------------	---------	------------------------------	------------------------------

Оптимальною була обрана концентрація солубілізатора 2,5%.

Запобігання розкладу діючої речовини.

Враховуючи високу лабільність вітаміну D₃, було вжито низку заходів для зменшення його розкладання. Для зменшення впливу світла на речовину препарату, що діє, використовуються флакони з помаранчевого (світлонепроникного) скла. Крім того, до складу лікарського засобу введено надлишок діючої речовини в кількості 40%, що компенсує розкладання вітаміну D₃, що відбувається при виробництві та зберіганні препарату.

Для запобігання мікробної контамінації препарату приготований розчин перед розливом фільтрують через фільтр 0,22 мкм, що забезпечує стерильність препарату. Дослідження стерильності наведено у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11 Дослідження стерильності приготованого спрею назального на основі морської солі.

Продукт	День контролю	ТУМС	ТАМС
Назальний спрей АКВА D3 ГПЕР	0	≤ 1	≤ 1
	7	≤ 1	≤ 1
	14	≤ 1	≤ 1
	28	≤ 1	≤ 1

Дані дослідження доводять, що при напрацюванні сольових розчинів у класифікованих приміщеннях із затосуванням води для ін'єкцій та стерильної фільтрації, назальний спрей відповідає вимогам за показником «стерильність» і не потребує ввдення до складу консервантів.

В результаті проведеної роботи було розроблено препарат з оптимальними фізико-хімічними властивостями, що відповідає ДФУ щодо назальних лікарських засобів. Розроблений лікарський засіб АКВА D3 ГПЕР, спрей назальний, має склад та співвідношення інгредієнтів, наведених у таблиці 2.12.

Таблиця 2.12 Склад препарату АКВА D3 ГПЕР, спрей назальний

Назва	Заявлена кількість 1 мл препарату	Надлишок	Кількість в 1мл препарату (з надлишком)
Холекальциферол Вітамін D ₃ водорозчинний	100 ME	40%	140 ME

(40 000 000 IU/г) (ДФУ)			
Морська сіль	0,035 г	-	0,035 г
Екстракт алое	0,00025 г	-	0,00025 г
Макроголу гліцерилрицинолеат (Кремофор EL)	0,025 г	-	0,025 г
Вода д/і (ДФУ)	До 1мл	-	До 1мл

Отримані зразки назального спрею є прозорими рідинами зі специфічним запахом. З рН в межах від 7.7 до 8.2

Отже, отриманий розчин є прозорою рідиною, з жовтуватим відтінком, відповідає вимогам ДФУ за регламентованими для назальних лікарських засобів показниками.

2.3.Розробка виробничого процесу

Лікарський засіб АКВА D3 ГПЕР, назальний спрей, буде вироблятися у виробничих умовах відповідно до принципів GMP. Дослідно-промислові серії препарату були напрацьовані в аналогічних умовах і на тому самому виробничому устаткуванні.

При виборі технології виробництва препарату необхідно враховувати такі фактори:

- діюча речовина холекальциферол є нестійкою сполукою, тому необхідно звести до мінімуму її контакт з атмосферним повітрям та перебування на світлі;
- діюча речовина вводиться в препарат у дуже невеликій кількості, тому необхідно забезпечити високу точність зважування, кількісне перенесення наважки в реактор і ретельне перемішування розчину для досягнення рівномірності розподілу активних інгредієнтів та однорідності дозування;
- діюча речовина є нерозчинною у воді сполукою, тому для її введення у водний розчин необхідно її попередньо розчинити у детергенті.

У процесі фармацевтичної розробки було запропоновано та апробовано технологічну схему виробництва препарату.

Обладнання та інвентар, що використовуються:

- ваги для зважування;
- контейнери для зважування;

- реактор з мішалкою для приготування розчинів;
- пробовідбірник;
- фільтри (фільтроутримувачі);
- перистальтичний насос для фільтрації;
- машина наповнення та укупорювання флаконів насосом дозатором;
- машина (опція) для нанесення етикетки на флакон;
- машина упаковки флаконів з інструкцією в пачку.

Коротка технологія:

Приготування 0,01% розчину холекальциферолу у кремофорі. Наважку холекальциферолу переносять у ємність із кремофором і перемішують при температурі 40 °С до повного розчинення кристалів протягом 20 - 30 хвилин. Охолодити до 25-30 °С.

Підготовлений реактор завантажують воду для ін'єкцій температурою 25 - 30°С (залишивши частину води для змиву холекальциферолу), морську сіль і перемішують до повного розчинення кристалів протягом 20 - 30 хвилин (контроль візуально). У реактор переносять розчин холекальциферолу в кремофорі, ємність промивають порцією води для ін'єкцій і додають розчин. Завантажують наважку екстракту алое і повільно перемішують, уникаючи утворення великої кількості піни до розчинення компонентів.

Після позитивного результату контролю проміжного продукту (приготовленого розчину), розчин фільтрують через мембранний фільтр рейтингом 0,22 мкм. Підготовлені флакони наповнюють розчином і закупорюють насосом-дозатором та назальним аплікатором.

При розробці технології виробництва лікарського засобу відпрацьовано відповідні критичні параметри проведення процесу на наступних стадіях. У табл. 2.13 наведено критичні точки технологічного процесу виробництва назального спрею АКВА D3 ГІПЕР.

Таблиця 2.13 Критичні параметри та оцінка ризиків у процесі виробництва лікарського засобу, спрей назальний

Критичні етапи технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю	Оцінка ризику
Стадія 1. Приготування масляного розчину				

Критичні етапи технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю	Оцінка ризику
Підготовка та зважування сировини				
Зважування сировини	Кількість компонентів	Відповідно до виробничої рецептури	Ваговий	Високий ризик
Приготування 3,5% розчину морської солі				
Швидкість обертання мішалки	Режим процесу перемішування	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання	Низький ризик
Тривалість процесу	Час перемішування	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання	Середній ризик
Приготування 0,01% розчину холекальциферолу в кремофорі				
Завантаження компонентів	Послідовність завантаження компонентів	Дотримання черговості завантаження	Візуально	Низький ризик
Повнота перенесення ДВ із тари в реактор	Кількісне перенесення діючої речовини в ємність з кремофором	Змив залишків ДВ із тари кремофором.	Візуально	Високий ризик
Критичні етапи технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю	Оцінка ризику
Змішування компонентів	Режим процесу змішування	Відповідно до технологічної інструкції час перемішування, швидкість перемішування (з урахуванням розміру серії)	Програмне керування обладнання	Високий ризик
Стадія 2. Приготування розчину. Змішування компонентів				
Завантаження компонентів	Послідовність завантаження компонентів	Дотримання черговості завантаження	Візуально	Середній ризик
Швидкість обертання мішалки	Режим процесу перемішування	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання	Середній
Тривалість процесу	Час перемішування	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання	Середній ризик
Стадія 3. Фільтрація розчину				
Фільтрування	Режим процесу фільтрації	Відповідно до технологічної інструкції тиск рідини, швидкість процесу (з урахуванням розміру серії та обладнання)	Програмне керування обладнання	Високий ризик

	Контроль профільтрованого розчину	Розчин має бути прозорим без видимих нерозчинних частинок	Візуально	Високий ризик
	Перевірка цілісності фільтра	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання	Високий ризик
Контролює всі показники проміжної продукції відповідно до специфікації				
Стадія 4. Розлив у флакони				
Розлив продукту у флакони	Режим процесу розливу	Відповідно до технологічної інструкції швидкість процесу, тиск газу	Програмне керування обладнання Датчики обладнання	Середній ризик
	Зовнішній вигляд флаконів, відсутність сколів та сторонніх включень на флаконах	Відповідно до специфікації	Візуально	Високий ризик
	Об'єм вмісту флакона	Дотримання дозування розчину у флакон згідно специфікації	Ваговий контроль та перерахунок обсягу вмісту, виходячи із щільності розчину	Високий ризик
Упаковка флаконів у картонні пачки та укладання пачок у ящики				
Упаковка флаконів у пачки	Герметичність закупорки флаконів	Флакони мають бути щільно закриті. З них не повинна витікати рідина під час перевертання.	Візуально	Високий ризик
	Перевірка комплектності упаковки препарату	Здійснюється відбраковування неуккомплектованих пачок (не вкладено медичну інструкцію або аплікатори) та пачок з порожніми або незакупореними флаконами.	Зважування	Високий ризик
Зовнішній вигляд укомплектованої пачки	Зовнішній вигляд пачки, чіткість та правильність номера серії та терміну придатності	Відповідно до технологічної інструкції	Візуально	Високий ризик
Обандеролювання	Режим формування бандеролей	Відповідно до технологічної інструкції	Програмне керування обладнання Температурни	Низький ризик

Критичні етапи технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю	Оцінка ризику
			й датчик обладнання	
	Кількість пачок у бандеролі	Відповідно до технологічної інструкції	Візуально	Середній ризик
	Якість обандролювання	Цілісність бандеролі	Візуально	Низький ризик
Готова продукція	Кількісний вихід готової продукції	Відповідно до інструкції упаковки	Кількісний	Високий ризик

2.4. Фізико-хімічні дослідження назального спрею

При розробці препарату у формі назально спрею необхідно враховувати властивості упаковки, насоса-дозатора та назального аплікатора, зручність їх використання. Такі властивості, як однорідність дози, що доставляється, характер розпилення розчину безпосередньо впливають на функціональні характеристики лікарського засобу. Саме тому під час розробки досліджуються фізико-хімічні характеристики назального спрею.

Належна продуктивність насоса повинна бути забезпечена, перш за все, виробником насоса, який повинен зібрати його з деталей точних розмірів. Маса розпилюваного насосом розчину подачі повинна бути перевірена заявником на лікарський продукт.

У процесі розробки лікарського засобу визначається кількість лікарської речовини при одному розпиленні шляхом розрахунку середнього значення при визначенні однорідності дози, що доставляється, з коригуванням, при необхідності, для СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013 29 перетворення з кількості «на дозу» в кількість «на одне розпилення». Прийнятними є межі $\pm 15\%$ від кількості, зазначеної у маркуванні.

За даними наукової літератури, оптимальний розмір частинок для назального спрею повинен знаходитися в діапазоні $10\div 100$ мкм.

Однорідність дози, що доставляється протягом усього терміну служби контейнера.

Необхідно провести дослідження для демонстрації однорідності мінімальної дози, що доставляється (одне або декілька спрацьовувань) і маси дрібнодисперсних частинок протягом терміну служби контейнера від першої до останньої дози. Контейнери повинні використовуватися і перевірятися відповідно до інформації для пацієнта щодо зберігання, а також мінімального інтервалу між дозуваннями. Загалом очікується, що щонайменше десять доз з комбінації початку, середини та кінця контейнера будуть протестовані.

Отримані дози повинні відповідати межам специфікації лікарського засобу за однорідністю дози, що доставляється та маси дрібних частинок.

Дози між останньою маркованою дозою та останньою вичерпаною дозою контейнера також повинні бути випробувані на однорідність доставленої дози та масу дрібних частинок.

Схема розпилення : один тест для забезпечення стабільної якості назального спрею та характеризує такі параметри, як кут і форма шлейфу, зображено на рисунках 2.6 і 2.7.

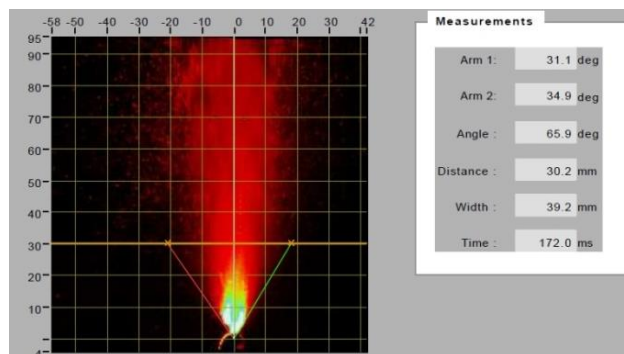


Рисунок 2.6 Типове відображення під час перевірки кута розбризкування за допомогою лазерного зображення, надає інформацію про кут випущеного розпилення.

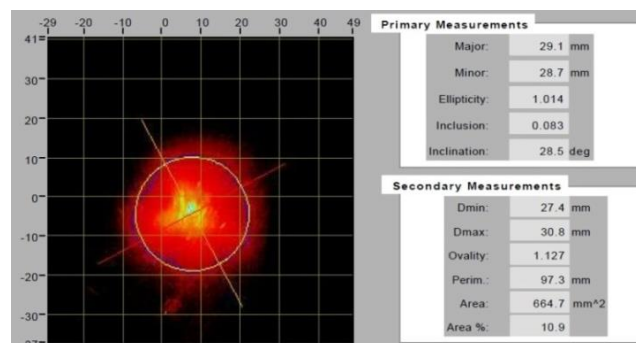


Рисунок 2.7 Типовий дисплей, отриманий при тестуванні форми розпилення за допомогою лазерної візуалізації.

У ході фізико-хімічних досліджень за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було проаналізовано холекальциферол (Вітамін D₃) та отримано його хроматограму, яка демонструє кількісний вміст діючої речовини (рис. 2.8):

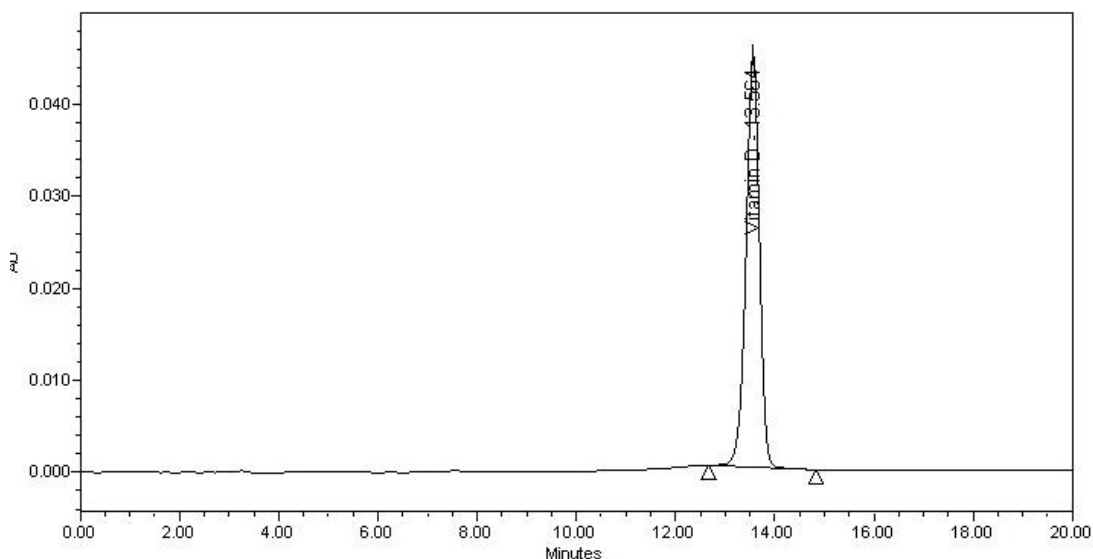


Рис.2.8 Хроматограма вітаміну D₃

Peak Summary with Statistics
Name: Vitamin D

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area
1	Vitamin D	1	1	Vitamin D	13.564	848625
Mean					13.564	848625
% RSD						

Фізико хімічні властивості препарату АКВА D₃ ГПЕР, спрей назальний представлені в таблиці 2.14.

Таблиця 2.14 Фізико хімічні властивості препарату АКВА D₃ ГПЕР

№	Показник	Серія 001
1.	Опис	Прозора рідина з легким жовтуватим відтінком.
2.	Прозорість	Прозрачний
3.	Кольоровість	Соответствует эталону Y ₆
4.	Густина, г/мл	1,021
5.	pH	6,2
6.	Осмолярність, м/осм	745
7.	Однорідність дози, що	0,15 мл

	доставляється протягом усього терміну служби контейнера, мл	
	Кількісний вміст	
8.	<u>Холекальциферол</u> Вміст в 1 г препарату в МО	132,4 МЕ
	<i>Катіони:</i> Na ⁺ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ <i>Аніони:</i> Cl ⁻ Br ⁻ SO ₄ ²⁻	12,7 мг/мл 63,0 мкг/мл 0,13 мг/мл 3,5 мкг/мл 50,7 мг/мл 0,62 мг/мл 0,27 мг/мл
	Гідрокарбонати HCO ₃ ⁻	67,0 мкг/мл

Отже, під час визначення фізико-хімічних властивостей назального спрею було проаналізовано однорідність дози, що доставляється, схема розпилення за допомогою лазерної візуалізації, а також методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було проаналізовано холекальциферол (Вітамін D₃) та отримано його хроматограму, яка демонструє кількісний вміст діючої речовини

2.5. Система упаковка/укупорка

Первинна упаковка: По 30 мл у флакони зі світло захищеного оранжевого скла, закупорені механічним насосом-дозатором та назальним аплікатором.

Вторинна упаковка: По одному флаконі, закупореному насосом-дозатором з аплікатором та інструкцією для медичного застосування або листком вкладишем, поміщають у пачку з картонну.

Групова тара: Упаковка пачок проводиться в ящик із гофрокартону. Використовувані матеріали та технологія упаковки широко використовуються для фасування розчинів.

Результати дослідження стабільності препарату є обґрунтуванням та підтвердженням придатності такого виду упаковки. Упаковка (фасування) продукту в первинну упаковку здійснюється виробником на призначеному для

цього процесу промислового обладнанні з дотриманням принципів GMP.
Показники якості флакону наведено у таблиці 2.14.

Таблиця 2.14 Флакон 30 мл з оранжевого скла

№	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Флакони з оранжевого скла III гідролітичного класу. На поверхні та в товщині скла флакона не повинно бути включень, тріщин та сколів.	Візуально, п.1 МК
2	Розміри флакона	Розміри флакона повинні відповідати кресленню виробника, що додається.	Метрично, п.2 МК**
3	Об'єм флакона	36±1,8 мл	Волюметрично, п.3 МК
4	Гідролітична стійкість	Не більше 2,9 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти на 100 мл випробуваної рідини.	ДФУ* 3.2.1, п.3. МК
5	Пропускання світла	Не більше 10%.	ДФУ* 3.2.1, п.4. МК
6	Умови зберігання	Не вимагають особливих умов зберігання.	-
	Термін придатності	Відповідно до сертифікату виробника.	-

* - чинне видання

** - креслення флакона додається(рис 2.9)

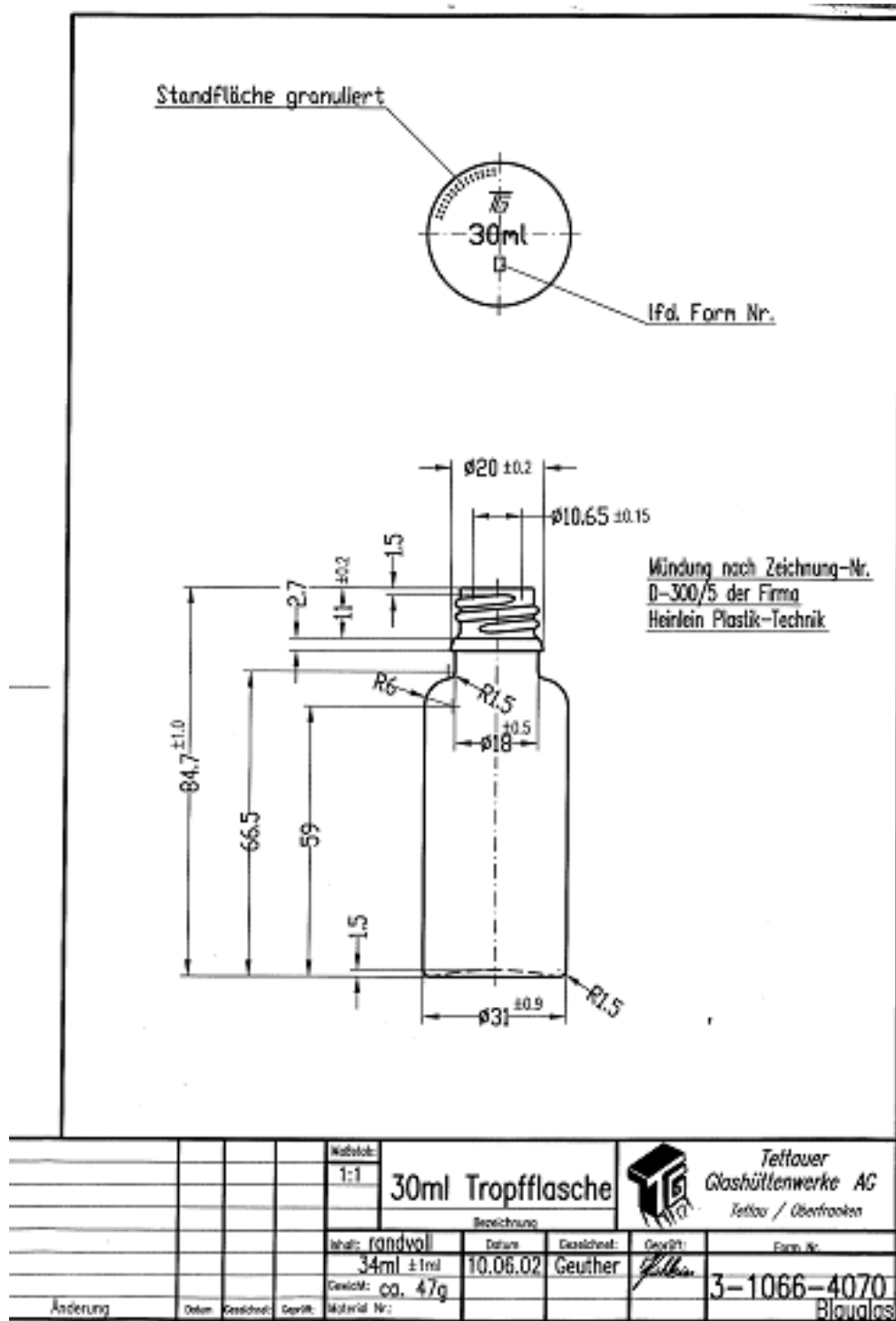


Рисунок 2.9 Креслення флакону

Отже, було обрано флакони по 30 мл зручної для споживача форми, із світлозахищеного оранжевого скла, які зберігатимуть стабільність розчину протягом всього терміну придатності.

Було обрано насоси дозатори з щільного полімерного матеріалу, які прилягають до флакона, забезпечуючи герметичність, механізм забезпечує стабільну подачу розчину протягом всього терміну експлуатації.

Характеристика насоса – дозатора наведена у таблиці 2.15

Таблиця 2.15 Насос-дозатор для флакона 30 мл

№	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Насос-дозатор із білого пластику. Складається з корпусу з різьбленням, що дозує механізму з сталевією пружиною і полімерної трубки для забору рідини.	Візуально, п.1 МК
2	Розміри	Розміри насоса-дозатора повинні відповідати кресленню виробника, що додається.	Метрично, п.2 МК *
3	Наявність пошкоджень та забруднень	На поверхні матеріалів та деталей насоса-дозатора не повинно бути пошкоджень, нерівностей, вклучень, слідів олії, іржі чи інших забруднень.	Візуально, п.3 МК
4	Дозований об'єм	0,14±0,05 мл	Волюметрично, п.4 МК
5	Умови зберігання	Не вимагають особливих умов зберігання.	-
6	Термін придатності	Відповідно до сертифікату виробника.	-

* - креслення додається (рис 2.10)

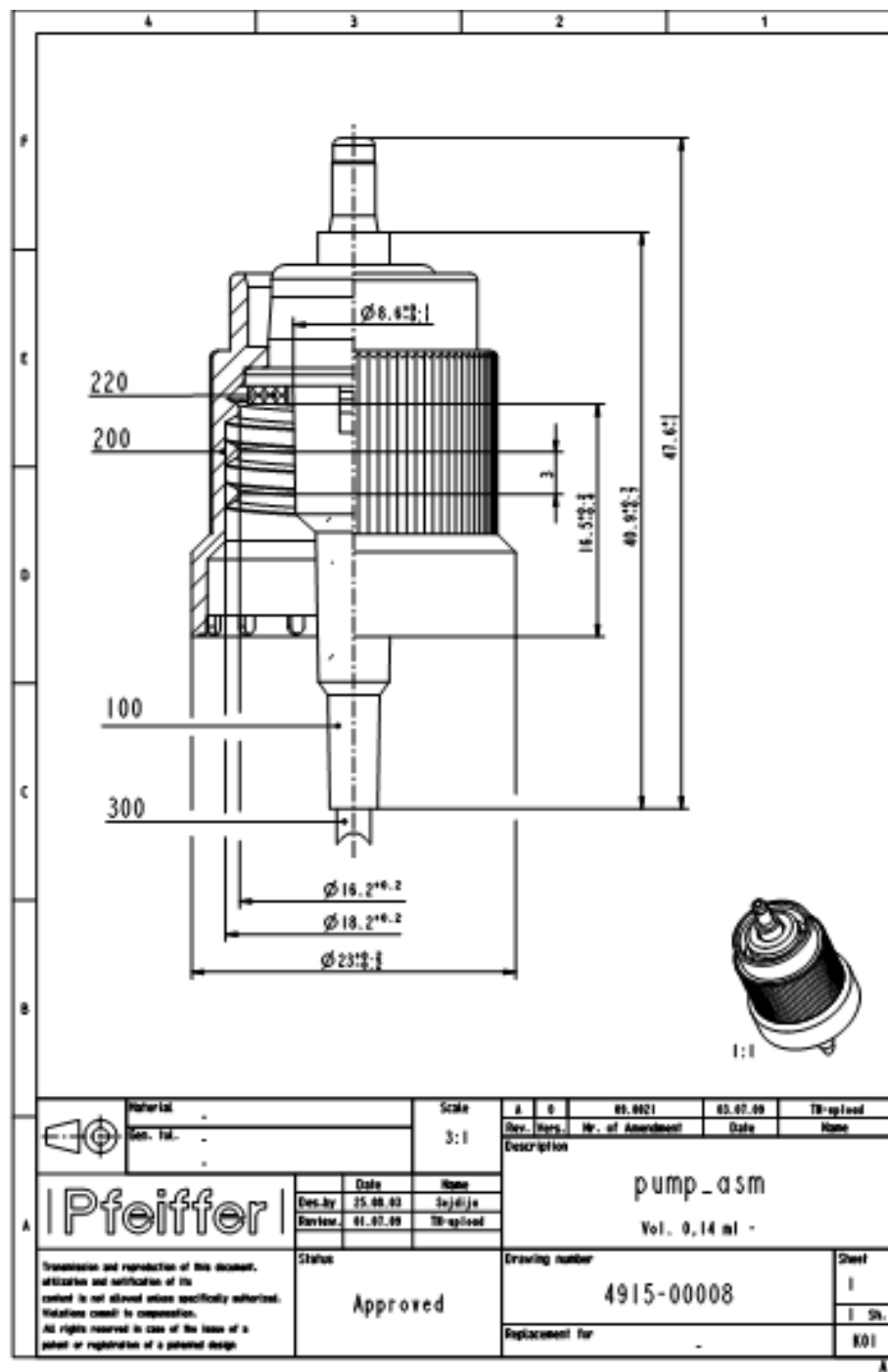


Рисунок 2.10 Креслення насоса-дозатора

Обраний аплікатор вироблено з надійного полімерного матеріалу, у формі конуса з фіксаторами для пальців, які забезпечують зручність та простоту використання.

Таблиця 2.16 Назальний аплікатор

№	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Аплікатор із білого пластику. Має форму конуса. На вершині конуса – тонкий отвір, який має вільно	Візуально, п.1 МК

		пропускати рідину. У нижній частині конуса – фіксатори для пальців.	
2	Розміри	Розміри аплікатора повинні відповідати кресленню виробника, що додається.	Метрично, п.2 МК *
3	Наявність пошкоджень та забруднень	На поверхні пластику аплікатора не повинно бути пошкоджень, нерівностей, включень, слідів олії, іржі чи інших забруднень.	Візуально, п.3 МК
5	Умови зберігання	Не вимагають особливих умов зберігання.	-
6	Термін придатності	Відповідно до сертифікату виробника.	-

* - креслення аплікатора додається (рис 2.11)

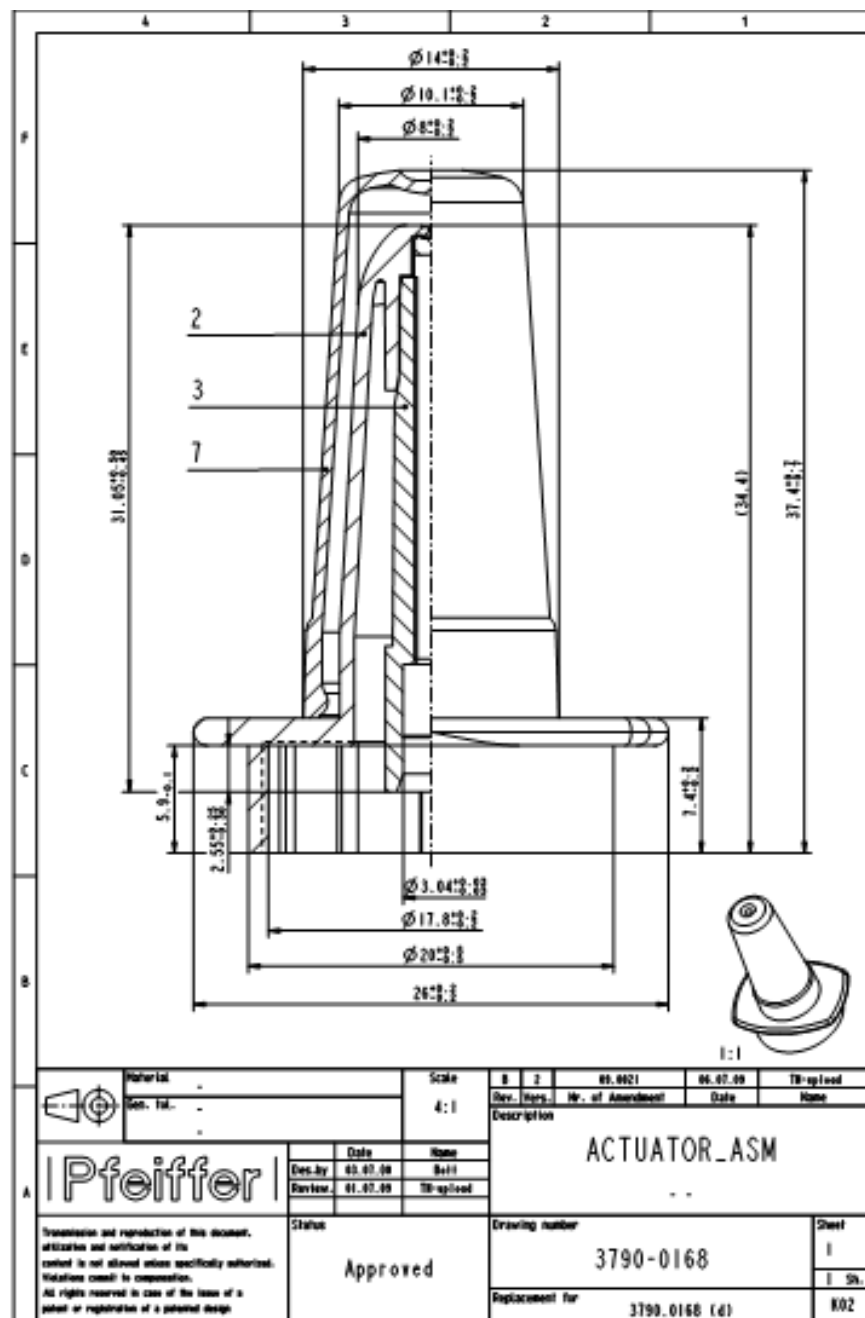


Рисунок 2.11 Креслення назального аплікатора

Отже, для виробництва назального спрею було обрано упаковку з якісних матеріалів, яка є зручною та простою в експлуатації та зберігає якість продукту протягом всього терміну придатності.

Висновки до розділу 2

Проаналізовано склад морської солі басейну Чорного моря методом інообмінної хроматографії та становлено вміс основних катіонів та аніонів. Розроблено специфікацію для стандартизації та вхідного контролю природної сировини. Запропоновано інструкцію для медичного застосування для нового лікарського засобу.

Обґрунтовано склад діючих та допоміжних речовин, визначений солюбілізатор для стабільності лікарського засобу. Доведено, що склад лікарського засобу не потребує введення консерванту. До складу введено технологічний надлишок для холекальциферолу, який є в регламентованих межах для розробки рецептур, що містять вітаміни.

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці препарату АКВА D3 ГПЕР витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ та ЕР. Використання вищевказаних допоміжних речовин є класичним прийомом у виробництві інтраназальних лікарських засобів.

Отриманий розчин є прозорою рідиною з жовтуватим відтінком, відповідає вимогам ДФУ за регламентованими для назальних лікарських засобів показниками.

Під час визначення фізико-хімічних властивостей назального спрею було проаналізовано однорідність дози, що доставляється, схема розпилення за допомогою лазерної візуалізації, а також методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було проаналізовано холекальциферол (Вітамін D3) та отримано його хроматограму, яка демонструє кількісний вміст діючої речовини.

Для виробництва назального спрею було обрано первинну упаковку з якісних матеріалів, що забезпечують герметичність флакону та насоса-дозатора. Первина упаковка забезпечує однорідність дозування, є зручною та простою в експлуатації та зберігає якість продукту протягом всього терміну придатності.

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ НА ОСНОВІ МОРСЬКОЇ СОЛІ

3.1. Огляд технологічного обладнання

Виробництво назальних спреїв – технологія, що поєднує в собі багато стадій та операцій. Для виробництва якісного, безпечного та ефективного препарату необхідно застосувати у виробничому процесі таке обладнання:

- ваги електронні
- реактор з мішалкою
- установка для стерилізуючої фільтрації
- установка для дозованого розливу, укупорки та етикетування флаконів
- апарат для фасування у вторинну упаковку (картонатор)

Підбір обладнання для виробництва препарату у вигляді назального спрею проведено, враховуючи теоретичну доцільність використання апаратури, економічну складову та можливості техніки.

До технології виробництва інтраназального лікарського засобу у флаконах з розпилювачем по 30 мл входять наступні стадії:

Підготовка персоналу, обладнання, приміщень, сировини;

Стадія 1. Підготовка сировини.

Операція 1.1 Зважування сировини

Стадія 2. Приготування розчину

Операція 2.1 Приготування розчину холекальциферолу у кремофорі

Операція 2.2 Приготування водного розчину

Операція 2.3 Приготування розчину препарату

Стадія 3. Фільтрування

Операція 3.1 Стерилізуюча фільтрація

Стадія 4. Фасування та пакування

Операція 4.1 Фасування розчину у флакони, укупорка та етикетування

Операція 4.2 Пакування у картонні пачки, маркування

Контроль готової продукції, карантинне зберігання

У таблиці 3.1 наведено обладнання, яке застосовують для отримання назального спрею.

Таблиця 3.1 Обладнання для отримання назального спрею

Обладнання	Виробник	Технологічні характеристики
Ваги аналітичні Cubis 224S	Sartorius, Німеччина	Межа зважування 220 г. Ціна поділки 0,1 мг. Розмір чаші, мм: 85x85.
Електронні ваги Cubis II 20201S	Sartorius, Німеччина	Межа зважування 20,2 кг Ціна поділки 100 мг. Розмір чаші, мм: 400x300
Ємкість для зважування	Промвіт, Україна	Місткість 0,01 м ³ . Матеріал – пластмаса, сталь. Ручне завантаження і вивантаження.
Реактор з магнітною мішалкою Kates	Kates Polska Spółka z o.o., Польща	Циліндричний апарат з нижнім вивантаженням продуктів. Робочий об'єм: 0,2 м ³ . Швидкість: 80 об/хв.
Фільтр для стерилізуючої фільтрації EZGSWG474	Millipore, США	Розмір пор 0,22 мкм Діаметр: 47 мм
Збірник профільтрованого розчину Промвіт	Промвіт, Україна	Завантаження і вивантаження за допомогою насосу Об'єм: 0,2 м ³
Автоматична лінія розливу укупорки та етикетування флаконів BasiQX XTV	Stevanato Group, Італія	Продуктивність: 200фл/хв Розміри(мм):3800x1700x2500
Автоматичний картонатор ZH260	Jornen blation dissection meddic, Китай	Оперативний режим: автоматичний, безперервний Конфігурація: підлоговий Продуктивність: до 260 од/хв Розміри(мм):4300x1800x1900мм

Для отримання якісного продукту у формі спрею на етапі виробництва надзвичайно важливими є щільність та герметичність укупорення, а також точність дозувань, які контролюються безпосередньо в процесі виробництва.

Приготування розчину препарату відбувається за класичною схемою, тому більшу увагу слід приділити процесам фасування, укупорки та пакування флаконів, які завдяки новітньому обладнанню відбуваються на одній автоматизованій лінії.

Процес відбувається всередині ламінарної зони, що забезпечує клас чистоти А з навколишнім середовищем класу чистоти В.

Для виробництва було обрано унікальну автоматичну лінію BasiQX XTV італійського виробника «Stevanato Group», що забезпечує дозований розлив субстанції та складання флакона з етикетуванням. Головною умовою складання дозатора і флакона є дотримання герметичності між горловиною флакона і насадкою. Це досягається щільною насадкою на флакон.

Обладнання розроблено з набором вбудованих елементів керування, що дозволяють забезпечити найвищі стандарти якості. Це включає в себе використання різних технологій, таких як перевірка камери, моніторинг потужності або тести на витяг, щоб переконатися в функціональності пристрою.

Особливості лінії:

- Внутрішня перевірка за допомогою камери всіх скляних первинних контейнерів
- Перевірка флакона на наявність сколів і тріщин
- Вставлення флакона та позиціонування з контролем сили перевірки
- Перевірка кріплення приводу та витягування
- Надруковані лазером етикетки з оцінкою якості
- Подвійний вихід для безперешкодної інтеграції в подальшу лінію

Автоматична лінія BasiQX XTV призначена для дозованого розливу лікарського засобу в скляні флакони ємністю 30 мл з подальшим закупорюванням дозатором -розпилювачем з продуктивністю 200 флаконів на хвилину (рис 3.1).



Рисунок 3.1 Процес укупорки флаконів

За рахунок того, що лінія дозволяє складати багатокомпонентні пристрої на одному обладнанні, зменшуються загальні інвестиції у виробництво та пришвидшується процес отримання готової продукції. На рисунку 3.2 зображена лінія розливу з позначенням процесів, які відбуваються на кожному етапі експлуатації лінії:

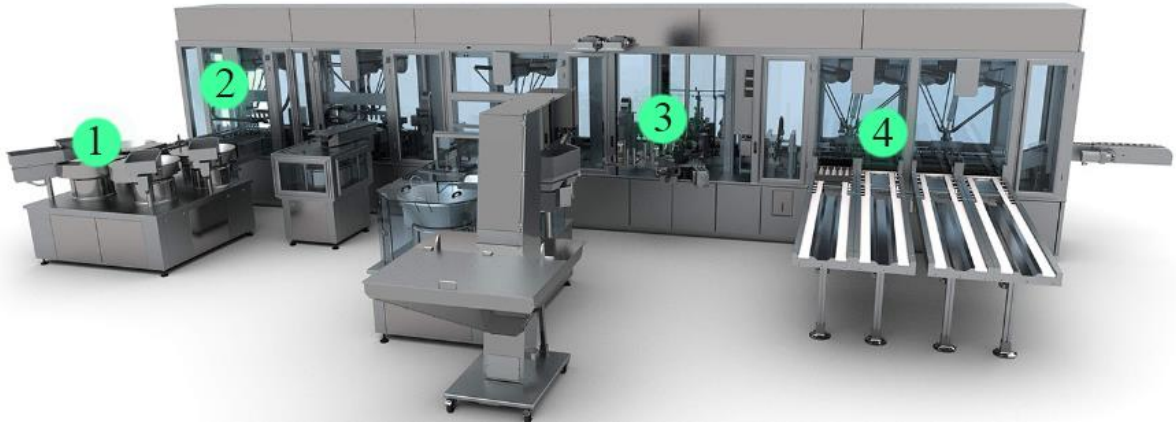


Рисунок 3.2 Лінія розливу, укупорки та етикетування

1. подача розчину за допомогою насосу
2. Машинна платформа. Основна транспортна система на базі рушії, що має оптимальну доступність і прохідність.
3. Збірка та наповнення флаконів. Відстеження та перевірка продукції з локальним браком. Кожен крок контролюється за допомогою камер, силового позиціонування, датчиків.
4. Етикетування та маркування. Перевірка положення етикетки та якості маркування.

Технічні характеристики лінії:

- Оперативний режим: автоматичний, безперервний
- Конфігурація: підлоговий
- Розміри(мм):4300x1800x1900мм
- Вага:1000 кг
- Продуктивність: до 260 од/хв
- Спосіб заповнення: поршневий насос
- Точність заповнення:±0,5%
- Загальна потужність: 1,2 кВт

Отже, здійснено підбір обладнання з оптимальними характеристиками для виготовлення промислової серії препарату АКВА D3 ГПЕР у формі назального спрею, об'ємом 30мл. та встановлено, що найбільш критичною стадією є перевірка герметичності флаконів.

3.2. Виробнича рецептура

Усі операції з виготовлення лікарського засобу повинні здійснюватися за чітко прописаною нормативно-технічної документації (НТД): технічним регламентом на даний момент препарат, технологічними інструкціями (ТІ) та стандартними операційними процедурами (СОП).

З метою забезпечення точності складу, зокрема дози ГЛЗ в однодозовому контейнері, що, у свою чергу, впливає на безпеку, ефективність та якість продукції, необхідно максимально точно виконувати всі операції, пов'язані з розрахунком та зважуванням компонентів, для цього розроблені технологічні інструкції, які затверджуються уповноваженими особами виробничого відділу.

Матеріали ТІ, що містять виробничу рецептуру, та короткий опис процесу виробництва входять до складу технологічного регламенту [11].

У таблиці 3.2 запропоновано виробничу рецептуру для виготовлення серії розчину назального спрею по 30 м

Таблиця 3.2 Виробнича рецептура для виготовлення серії розчину назального спрею

Найменування компонентів	Кількість в 1мл препарату (з надлишком)	Маса компонентів на серію 150 кг	Нормативний документ (НД)
Холекальциферол (Вітамін D ₃)	140 МО	21000000 МО 0,5 г	МКЯ згідно СП вхідного контролю, ЕР*
Морська сіль	0,035 г	5,250 кг	МКЯ згідно СП вхідного контролю, ЕР*
Екстракт алое	0,00025 г	0,375 кг	МКЯ згідно СП вхідного контролю, ЕР*
Кремофор EL	0,025 г	3,750 кг	ЕР*, СП вхідного контролю
Вода для ін'єкцій	До 1мл	До 150 л	ЕР*, СП вхідного

		контролю
Всього:		150000 л

Примітка: * - контроль за критеріями діючих видань Фармакопеї.

3.3. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристику сировини та матеріалів, необхідних при виготовленні назального спрею АКВА D3 Гіпер наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Характеристика вихідної сировини та матеріалів

Найменування	Стандарт, що регламентує	Показники, що обов'язкові для перевірки
<i>1. Основна сировина</i>		
Холекальциферол (Вітамін D ₃)	ДФУ або ЕР	Опис, розчинність, ідентифікація, питоме оптичне обертання, супутні домішки, мікробіологічна чистота, кількісний вміст
Морська сіль	In-house	Опис, розчинність, ідентифікація, рН, втрата в масі при висушуванні, кількісне визначення
Екстракт алое	ДФУ або ЕР	Опис, розчинність, ідентифікація, рН, втрата в масі при висушуванні, важкі метали, окислюваність, кількісне визначення
Кремофор ЕL	ДФУ або ЕР	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, колірність, лужність, кислотне число, гідроксильне число, йодне число, число омилення, залишкові розчинники, важкі метали, вода, загальна зола, мікробіологічна чистота,
Вода для ін'єкцій	ДФУ або ЕР	Опис, загальний органічний вуглець, питома електропровідність, нітрати, важкі метали, бактеріальні ендотоксини, мікробіологічна чистота
<i>2. Пакувальні матеріали</i>		
Флакони по 30 мл зі світлозахисного оранжевого скла		Згідно сертифікату виробника
Механічний насос-дозатор		
Назальні аплікатори		
<i>3. Допоміжні матеріали</i>		
Коробки з гофрокартону		Згідно з чинною НД
Засоби рідку миючі		
Дезинфіканти		
Латексні рукавички		
Папір масштабнo-координатний		
Етикетка самокл.		
Скотч		

3.4. Технологічна схема

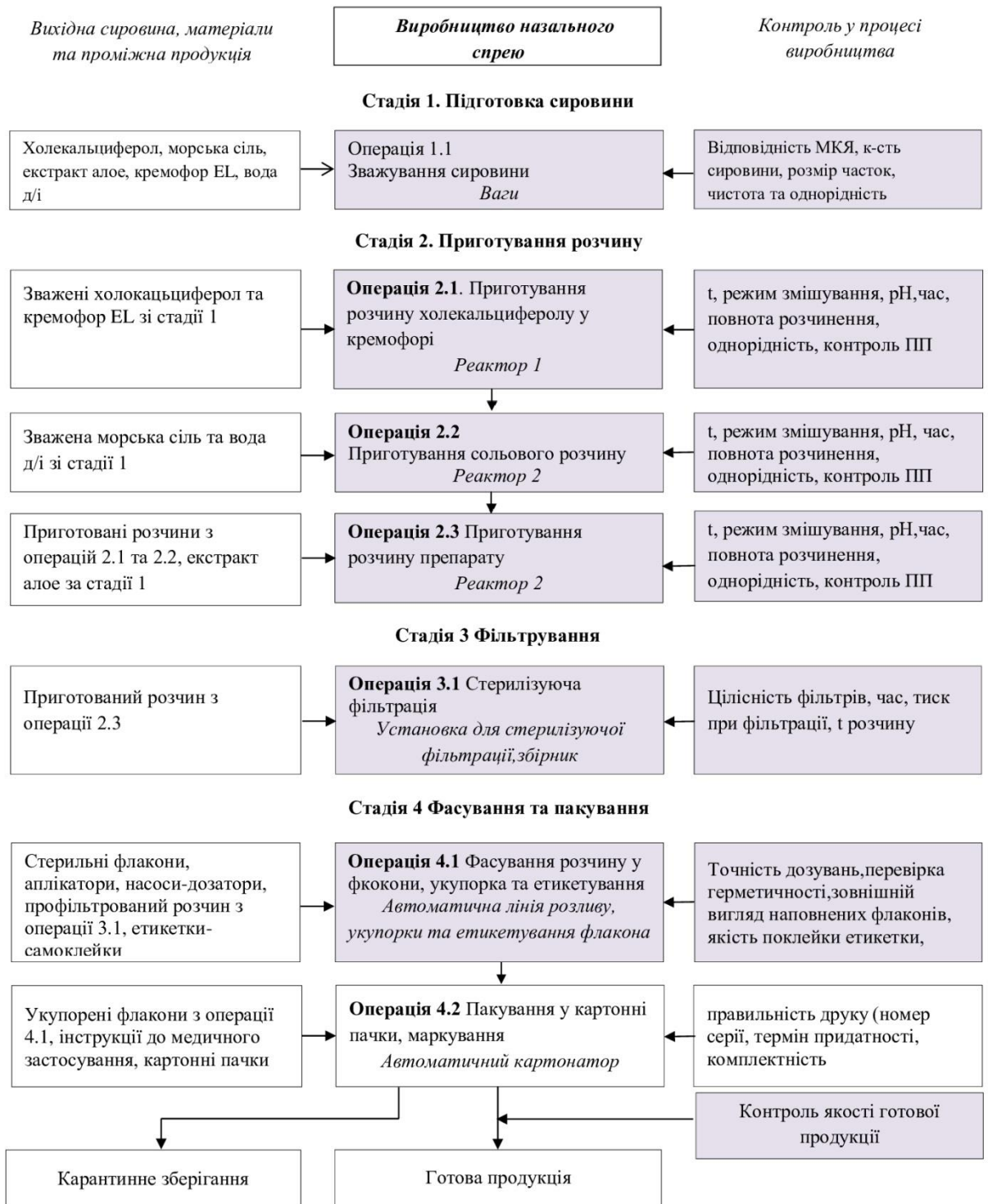


Рисунок 3.3 Технологічна схема виготовлення назального спрею

Критичні стадії та точки міжопераційного контролю процесу виділено кольором (рис. 3.3)

3.5. Короткий опис технології

Підготовка виробництва.

Відповідно до положення про виробництво лікарських засобів, санітарна підготовка виробництва, затверджена наказом МОЗ України «Методичні рекомендації щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог і проведення мікробіологічного контролю при виробництві нестерильних виробів лікарські засоби», містить етапи: підготовка вентиляції повітря, приготування дезінфікуючих розчинів і антисептиків, підготов персоналу і спецодягу для роботи, підготовки виробництва приміщення, обладнання та інвентару.

Виробниче приміщення, в якому діючі та допоміжні речовини можуть контактувати із навколишнім середовищем, повинно забезпечуватись профільтрованим повітрям та відповідати вимогам класу чистоти D, стерильна проміжна продукція повинна зберігатися в стерильному збірнику, а розливатися в умовах середовища класу чистоти B.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Операція 1.1 Зважування сировини. В приміщенні формування наважок за допомогою аналітичних та промислових ваг в окремі підготовлені ємності зважують сухі інгредієнти на одну серію лікарського засобу згідно з розрахунком, наведеного в таблиці (табл. 3.4) і передають в приміщення приготування, фільтрації та розливу лікарських засобів.

Таблиця 3.4 Розрахунок компонентів препарату

Порядок внесення	Найменування компонентів	Теоретична маса з НД, кг/150 л
1	Вода для ін'єкцій	До 150 л
2	Морська сіль	5,250 кг
3	Кремофор EL	3,750 кг
4	Холекальциферол (Вітамін D3 водорозчинний)	21 000 000 МО
5	Екстракт алое	0,375 кг

Стадія 2. Приготування розчину

Операція 2.1. Приготування 0,01% розчину холекальциферолу у кремофорі. Наважку холекальциферолу переносять у ємність із кремофором і перемішують при температурі 40 °С до повного розчинення кристалів протягом 20-30 хвилин. Охолодити до 25-30 °С.

Операція 2.2 Приготування водного розчину

У підготований реактор завантажують воду для ін'єкцій температурою 25 - 30°C. (залишивши частину води для змиву холекальциферолу), морську сіль і перемішують до повного розчинення кристалів протягом 20 - 30 хвилин (контроль візуально).

Операція 2.3 У реактор переносять розчин холекальциферолу в кремофорі, ємність промивають порцією води для ін'єкцій і додають розчин. Завантажують наважку екстракту алое і повільно перемішують, уникаючи утворення більшої кількості піни до розчинення компонентів.

Для міжопераційного контролю відбирають пробу проміжного продукту. Після позитивного результату контролю проміжного продукту (приготовленого розчину) переходять до наступної стадії.

Стадія 3. Фільтрування

Операція 3.1 Розчин фільтрують через мембранний фільтр рейтингом 0,22 мкм.

Стадія 4. Фасування та пакування

Операція 4.1 Відфільтрований розчин переносять на автоматичну лінію розливу, укупорки та етикетування. На автоматичній лінії підготовлені флакони наповнюються розчином, закупорюються насосом-дозатором та назальним аплікатором, етикетуються. Процес маркування (етикетування) виконують на етикетувальній машині. Кожну одиницю тари маркують етикеткою, виконаною типографським способом, згідно затвердженого графічного макету. Етикетка має бути наклеєна рівно, без перекосів, зморшок. На етикетку наноситься інформація про номер серії та термін придатності.

Операція 4.2 Промарковану продукцію упаковують у вторинну упаковку (пачки з інструкціями до медичного застосування), групову тару (коробки) та передають готову продукцію у приміщення карантинного зберігання.

3.6. Контроль готового продукту

Контроль якості ГЛЗ у формі назального спрею згідно з монографією ЕР на лікарську форму здійснюється за критеріями, наведеними у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 Специфікація для контролю якості готового продукту

Показник якості		Допустимі межі		Методи контролю
		На момент випуску препарату	На кінець терміну придатності препарату	
1.	Опис	Прозора рідина світло-жовтого кольору		П.1 МКЧ (Візуально)
2.	Ідентифікація Холекальциферол <i>Катіони:</i> Na+ K+ Ca ²⁺ Mg ²⁺ <i>Аніони:</i> Cl- Br- SO ₄ ²⁻ <i>Гідрокарбонат</i> <i>и</i> HCO ₃ ⁻	<p>А. Час утримання піку холекальциферолу на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого під час виконання тесту «Кількісне визначення», повинен збігатися з часом утримання піку холекальциферолу на хроматограмі розчину порівняння.</p> <p>У. Час утримування основних піків на хроматограмі випробуваного розчину повинен відповідати часом утримування піків іонів натрію, калію, магнію, кальцію, хлоридів, сульфатів та бромідів на хроматограмі стандартного розчину.</p> <p>З. Якісна реакція</p>		<p>П.2.А МКК, ЕР* 2.2.29 (метод ВЕРХ)</p> <p>П.2.В МКК, ЕР* 2.2.29 (метод ВЕРХ)</p> <p>П.2.3 МКК</p>
3.	Кольоровість	Не більше стандарту Y5		П.3 МКК, ЕР* 2.2.2.
4.	pH	5,5-8,5		П.4 МКК, ЕР* 2.5.1.
5.	Однорідність дозованих одиниць	Одна доза назального спрею має складати 0,15мл		П.5 МКК, ЕР* 2.9.40
6.	Стерильність	Має бути стерильним		Згідно ЕР*, 2.6.1
7.	Кількісний зміст Холекальциферолу	Вміст 1 г препарату в МЕ (%)		П.7.1. МКК ЕР* 2.2.29. (метод ВЕРХ)
		Від 126 МО до 154 МЕ (від 130% до 150%)	Від 90 МО до 130 МО (від 90% до 130%)	

	<i>Катіони:</i> Na+ K+ Ca ²⁺ Mg ²⁺ <i>Аніони:</i> Cl- Br- SO ₄ ²⁻	Щонайменше 10,0 мг/мл Щонайменше 60,0 мкг/мл Не менше 0,12 мг/мл Щонайменше 3,0 мкг/мл Не менше 25,5 мг/мл Щонайменше 0,50 мг/мл Не менше 0,25 мг/мл	П.7.2. МКК ЕР* 2.2.29. (метод ВЕРХ) П.2.5. МКК ЕР* 2.5.11 (Комплексом етричне титрування)
	Гідрокарбонат и HCO ₃ ⁻	Щонайменше 50,0 мкг/мл	
8.	Термін придатності	2 роки	

Примітка: * - діюче видання.

Після отримання належних показників при проведенні аналітичного контролю якості ГЛЗ уповноваженою особою ВЗЯ підписується сертифікат на дозвіл продукції до реалізації, препарат переміщують з приміщення для карантинного зберігання на склад готової продукції, де він перебуває до відправки на склад дистриб'ютора або аптечної мережі.

3.7. Валідація технологічного процесу

Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними стандартами є обов'язковою складовою життєвого циклу виробництва лікарських засобів, одним із процесів у системі управління якістю виробництва лікарських засобів та поєднує у собі підходи, що викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO.

Оформлюється концепція щодо поставлених цілей та підходу до валідації, включаючи валідацію технологічних процесів, процедур очищення, аналітичних методик, процедур контролю у процесі виробництва, комп'ютеризованих систем, та щодо осіб, відповідальних за розробку, перевірку, затвердження та документальне оформлення кожного етапу валідації.

Документація, яка необхідна для проведення валідації:

- валідаційний майстер-план - встановлює організацію і відповідальність, етапи та об'єкти валідації, критичні стадії і параметри, критерії прийнятності, необхідні документи і методики, ресурси, вимоги щодо періодичності ревалідації та ін.;

- валідаційний протокол - описує процедуру проведення валідації, включаючи параметри випробувань, характеристики препарату, технологічне обладнання і т.д., а також критерії прийнятності результатів випробування;

- валідаційний звіт - зведений документ, містить хід проведення валідації, посилання на процедури, результати і висновки проведення валідації, рекомендації.

Критичні параметри (показники) якості будуть визначати на стадії розробки. При цьому необхідно провести:

- визначення критичних показників якості ФС як продукції;
- параметри процесу, що можуть впливати на критичні показники якості ФС;
- встановити діапазон значень кожного критичного параметра процесу, який передбачається використовувати під час серійного виробництва та контролю процесу.

Всі операції, які вважаються критичними для якості та чистоти АФС, підлягатимуть валідації.

Для візуалізації і систематизації потенційних ризиків розробленого ЛЗ побудовано діаграму Ішикави (рис. 3.4), яка наочно представляє ключові зв'язки між факторами впливу і можливими наслідками

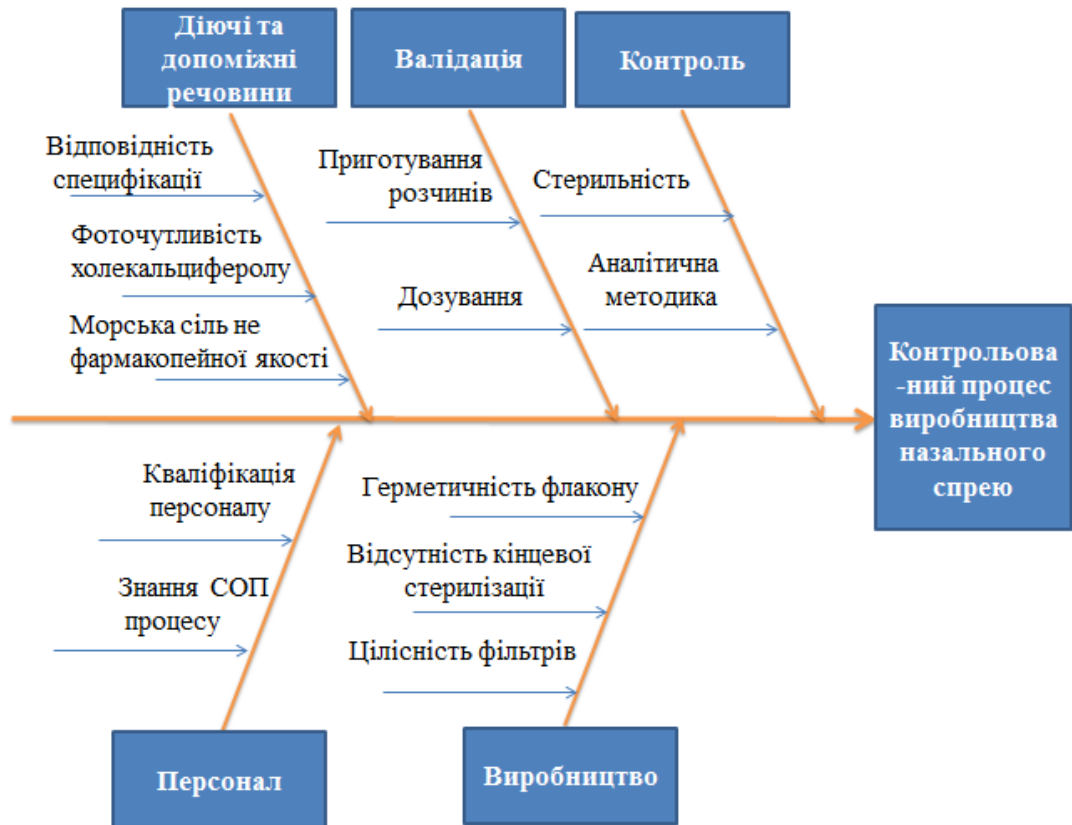


Рисунок 3.3 – Діаграма Ішикави отримання назального спрею

Політика валідації

Для проведення валідації документально оформлюється концепція щодо поставлених цілей та підходу до валідації, включаючи валідацію технологічних процесів, процедур очищення, аналітичних методик, процедур контролю у процесі виробництва, комп'ютеризованих систем, та щодо осіб, відповідальних за розробку, перевірку, затвердження та документальне оформлення кожного етапу валідації.

Програма валідації включатиме:

- Обґрунтування вибору технологічного процесу;
- Підтвердження придатності складу лікарської форми для запропонованого технологічного процесу;
- Визначення розміру серії та виробничої рецептури;
- Встановлення послідовності стадій технологічного процесу;
- Зазначення критичних стадій технологічного процесу;
- Визначення критичних параметрів та критеріїв прийнятності технологічного процесу;

- Встановлення стадій технологічного процесу, на яких буде проводитись відбір проб для контролю в процесі виробництва;
- Встановлення придатності технологічного обладнання для - реалізації технологічного процесу;
- Розробка схеми валідації технологічного процесу.

Для успішного проведення валідації технологічного процесу виробництва назального спрею було проведено оцінку ступенів ризику. Небезпечні фактори та запобіжні дії при виробництві назальної лікарської форми наведено у (таб.3.6)

Таблиця 3.6. Оцінка ступенів ризику

Операція	Фактор ризику	Опис ризику	Запобіжні дії
Зважування компонентів	Мікробіологічний, фізичний, хімічний	Можливість потрапляння частинок інших субстанцій, недостатня чистота обладнання, неточність вагів	Очистка обладнання, калібрування вагів
Приготування розчину	Фізичний	Неоднорідність, осад	Додаткове перемішування
Стерилізуюча фільтрація	Мікробіологічний, хімічний, фізичний	Забруднення фільтрів мікроорганізмами і речовинами, фізичне пошкодження фільтрів	Регулярна перевірка та заміна фільтруючих матеріалів
Підготовка флаконів, аплікаторів, насосів-дозаторів	Мікробіологічний	Мікробна контамінація, залишки миючих засобів	Ополіскування, стерилізація
Розлив розчину у флакони	Мікробіологічний	Мікробна контамінація	Контроль на попередніх операціях
Укупорка флаконов насосом дозатором	Фізичний	Не герметична укупорка флаконів	Провірка герметичності
Упаковка флаконів у пачки	Фізичний	Не вірне маркування, комплектність пачок	Контроль у процесі виробництва

За результатами проведення валідації процесу виробництва спрею для інтраназального введення під умовною назвою АКВА D3 ГПЕР висновок та надають рекомендації щодо проведення технологічного процесу виробництва препарату.

Висновки розділу 3

1. Здійснено підбір обладнання з оптимальними характеристиками для виготовлення промислової серії препарату АКВА D3 формі назального спрею, об'ємом 30 мл. Специфічним обладнанням є лінія, що забезпечує дозований розлив препарату у флакони, укупорку флаконів насосом-дозатором та складання флакона з етикетуванням моделі BasiQX XTV виробника «Stevanato Group», Італія.

2. Розраховано виробничу рецептуру для виготовлення промислової серії препарату об'ємом 150 л.

3. Оформлений перелік вихідної сировини та матеріалів, необхідних при виробництві назального спрею.

4. Розроблена технологічна схема виробництва назального спрею.

5. Розроблено специфікацію для контролю якості ГЛЗ.

6. Розроблено валідаційний майстер-план, оцінені ризики представлені на діаграмі Ішикави.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Отже, інтраназальний шлях введення широко застосований для місцевого лікування риніту або поліпозу носа, становить альтернативу внутрішньовенному, підшкірному, пероральному або ректальному введенню, адже має такі переваги, як простота введення, швидкий початок дії. Багатодозові спреї-насоси становлять найбільшу частку систем доставки для інтраназального введення для місцевого застосування активних фармацевтичних інгредієнтів та очищення слизової оболонки носа.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України представлено 150 засобів на основі морської води та солі у семи анатомічних групах. Визначено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. Аналіз фармацевтичного ринку України встановив, що більша частина засобів для промивання (57%) вітчизняного виробництва, представлена 21 компаніями.

Виявлено, що не зважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МВ видобутої з басейну Чорного моря, яка перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів та є природною сировиною із вмістом корисних компонентів. Глибоководна МВ, з якої отримують МС має такі характеристики, як висока чистота, низька температура, багатий природний комплекс поживних речовин та корисних мікроелементів, завдяки чому застосування сольових розчинів при обробці носової порожнини сприяє значному покращенню стану слизової оболонки носа при різних захворюваннях.

Проаналізовано склад морської солі басейну Чорного моря методом інообміної хроматографії та встановлено вміст основних катіонів та аніонів. Розроблено специфікацію для стандартизації та вхідного контролю природної сировини.

Запропоновано інструкцію для медичного застосування для нового лікарського засобу.

Обґрунтовано склад діючих та допоміжних речовин, визначений солюбілізатор для стабільності лікарського засобу. Доведено, що склад лікарського засобу не потребує введення консерванту. До складу введено технологічний надлишок для холекальциферолу, який є в регламентованих межах для розробки рецептур, що містять вітаміни.

Встановлено, що допоміжні речовини, використані при розробці препарату АКВА D3 ГІПЕР витримують випробування за показниками якості, наведеними у статтях чинних видань ДФУ та ЕР. Використання вищевказаних допоміжних речовин є класичним прийомом у виробництві інтраназальних лікарських засобів.

Для виробництва назального спрею було обрано первинну упаковку з якісних матеріалів, що забезпечують герметичність флакону та насоса-дозатора. Первина упаковка забезпечує однорідність дозування, є зручною та простою в експлуатації та зберігає якість продукту протягом всього терміну придатності.

Здійснено підбір обладнання з оптимальними характеристиками для виготовлення промислової серії препарату АКВА D3 формі назального спрею, об'ємом 30 мл. Специфічним обладнанням є лінія, що забезпечує дозований розлив препарату у флакони, укупорку флаконів насосом-дозатором та складання флакона з етикетуванням моделі BasiQX XTV виробника «Stevanato Group», Італія.

Розраховано виробничу рецептуру для виготовлення промислової серії препарату об'ємом 150 л., оформлений перелік вихідної сировини та матеріалів, необхідних при виробництві назального спрею, розроблена технологічна схема виробництва назального спрею, специфікація для контролю якості ГЛЗ та валідаційний майстер-план, оцінені ризики представлені на діаграмі Ішикави.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баула О. П. (2021). Ризик-орієнтований підхід до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості на виробництві готових лікарських засобів із продукції in bulk / О. П. Баула, О. О. Салій, О. О. Шевченко, Т. О. Шевченко. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації..№ 1(65). <https://doi.org/10.24959/uekj.21.1>doi: 10.24959/uekj.21.1
2. Бурлака Б. С. (2015). Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів. / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики №1 (17). С.48-50.
3. Волошина О.С., Антонюк М.М. (2012). Методи досліджень в біотехнології: Конспект лекцій для студ. напряму 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. – К.: НУХТ,. – 157 с.
4. Губін М.М., Азметова Г.В. Порівняльний аналіз лікарських форм спреїв та аерозоль. "Фармація", 2008, № 7, с. 40-48.
5. Державна Фармакопея України: в 3т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
7. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий. – К. – 2018. [Електронний курс] – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf
8. Закон України від 08.08.2021 р. № 123/96-ВР “Про лікарські засоби” [Електронний курс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
9. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні № 1. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>.
10. Кузьміна Г.І. (2013). Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Кузьміна Г.І., Строкань

А.П. // Вісник Хмельницького національного університету №3, С. 144-146.

11. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2016 р. № 1023]. – К.:МОЗ України, 2020. – 44 с.
12. Лікарські засоби. Настанова лікарські засоби фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів:Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 № 95]. - К.:МОЗ України, 2013. – 25 с.
13. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003 [Затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.03.2003 р. № 107]. - Київ : МОЗ України, 2003.
14. Методи виробництва стерильних лікарських засобів // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково–експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 1101-1103.
15. Морська сіль як сировина природнього походження та перспективи застосування у фармації / Салій О. О., Куришко Г. Г., Мелеш К. Ю. // Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження : матеріали IV Міжнародної науково.практичної інтернет-конференції (м. Харків, 8 квітня 2022 р.). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2022. – С.72-74.
16. Назальні лікарські засоби // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково–експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 1101-1103.
17. Належна виробнича практика лікарських засобів. Активні фармацевтичні інгредієнти. Готові лікарські засоби. Керівництво з якості. Рекомендації PIC/S/за ред. Н. А. Ляпунова та ін. Київ: Моріон, 2001. 472 с.
18. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування

стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 60 с.

19. Малюгіна О. О., Смойловська Г. П., Мазулін О. В. (2018). Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 2 /. – Запоріжжя : ЗДМУ,., – С.26
20. Офіційний сайт ОАО «МОРИОН» [Електронний курс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua/>
21. Салій О. О. (2019). Зв'язок філософій ощадливого виробництва і GMP для забезпечення якості лікарських засобів [Текст] / О. О. Салій, Г. І. Кузьміна, К. Р. Павлюк // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. - Київ : КНУТД. - Вип. 2, Т. 2. - С. 127-137.
22. СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013.«Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів ». – Київ. – МОЗ України. – 2013. – 35 с.
23. Стрільчук Лариса (2020). Промивання носової порожнини сольовим розчином: ефективний і доступний метод зменшення вираженості симптоматики та зниження потенціалу поширення COVID-19 / Здоров'я України,., – 20 (489) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_20_2020/ZU_20_2020_st31.pdf
24. Akers, M.J. (2010). Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality (1sted.). CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9781420020564>.
25. Bolanča Tomislav, Štefica Cerjan-Stefanović, Melita Regelja & Danijela Štanfel (2005). Development of an Ion Chromatographic Method for Determination of Inorganic Cations in Seawater Used in the OTC Pharmaceutical Industry / Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 28:2, 233-243, <https://doi.org/10.1081/JLC-200041309>.
26. Chvan P., Bajaj A., Parab A. Topical Sprays: Novel Drug Delivery System // International Journal of Pharma and Chemical Research. — 2016. — Vol. 2, Is. 2.

- P. 102–111. [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.ijpacr.com
27. Dasgupta, Purnendu K.; Liu, Yining; Dyke, Jason V. (2008). Iodine Nutrition: Iodine Content of Iodized Salt in the United States. / *Environmental Science & Technology*. 42 (4): 1315–1323.. <https://doi.org/10.1021/es0719071>. PMID 18351111.
28. Degenhard Marx, Gerallt Williams, Matthias Birkhoff (2015). Intranasal Drug Administration - An Attractive Delivery Route for Some Drugs. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.aptar.com/wp-content/uploads/2022/04/Overview-of-Intranasal-drug-administration-using-multi-dose-nasal-spray-pumps.pdf>
29. Dennis Jenke (2011). Application of Ion Chromatography in Pharmaceutical and Drug Analysis, *Journal of Chromatographic Science*, Vol. 49, p 524-525.
30. DiFranco Nick (2019). Aseptic Manufacturing and Sterile Fill-Finish for Complex Drug Products. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://lubrizolcdmo.com/blog/aseptic-manufacturing-and-sterile-fill-finish-for-complex-drug-products/>
31. Duong-Ly, K. C.; Gabelli, S. B. (2014). Using Ion Exchange Chromatography to Purify a Recombinantly Expressed Protein. *Laboratory Methods in Enzymology: Protein Part C. Methods in Enzymology..* Vol. 541. pp.95–103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420119-4.00008-2>.
32. Duxbury, Alyn C. , Mackenzie, Fred T. and Byrne, Robert Howard. "seawater". *Encyclopedia Britannica*, 28 Apr. 2022, <https://www.britannica.com/science/seawater>.
33. Ehrick J.D., Shah S.A., Shaw C., Kulkarni V.S., Coowanitwong I, De S, Suman JD. (2013). Considerations for the Development of Nasal Dosage Forms. *Sterile Product Development*. Jun 22;6:99–144. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7978-9_5. PMID: PMC7120012.
34. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurason S (2018). Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* ;143:155-170. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.009>.
35. Forbes B, Bommer R, Goole J, Hellfritzs M, De Kruijf W, Lambert P, Caivano

- G, Regard A, Schiaretti F, Trenkel M, Vecellio L, Williams G, Sonvico F, Scherließ R.(2020). A consensus research agenda for optimising nasal drug delivery. / *Expert Opin Drug Deliv.* 17(2):127-132. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1714589>. PMID: 31928241.
36. Global Market Study on Bottled Deep Ocean Water: Manufacturers Targeting Well-off Consumers for Increased Profits. 2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/bottled-deep-ocean-water-market.asp>
37. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. (2012). Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. / *Pharmacol Ther.*;134(3):366-79. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.03.003>.
38. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. / Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009. – p.9017. ISBN 978 1 58212 135 2.
39. Hanko, Valoran P.; Rohrer, Jeffrey S. (2012). Ion Chromatography Analysis of Aminoglycoside Antibiotics./ *Applications of Ion Chromatography for Pharmaceutical and Biological Products.* p. 175. <https://doi.org/10.1002/9781118147009.ch8>. ISBN 9781118147009.
40. Ion Exchange Chromatography Principles and Methods (2016). / General Electric Company. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://research.fredhutch.org/content/dam/stripe/hahn/methods/biochem/Ion_Exchange_Chromatography_Handbook.pdf
41. Jungbauer, Alois; Hahn, Rainer. Chapter 22 Ion-Exchange Chromatography .Guide to Protein Purification, 2nd Edition. *Methods in Enzymology*.Vol.463. pp.349–3712009. doi:10.1016/S0076-6879(09)63022-6
42. Keller, LA., Merkel, O. & Popp, A. (2022). Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. / *Drug Deliv. and Transl. Res.* 12, 735–757 <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00891-5>
43. Kress, N., Gertner, Y., & Shoham-Frider, E. (2020). Seawater quality at the brine

- discharge site from two mega size seawater reverse osmosis desalination plants in Israel (Eastern Mediterranean). / *Water research*, 171, 115402.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111612>
44. Kumar H, Mishra G, Sharma AK, Gothwal A, Kesharwani P, Gupta U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. / *Pharm Nanotechnol.*;5(3):203-214.
<https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>. PMID: 28521670.
45. Li CL, Lin HC, Lin CY, Hsu TF. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Jan 9;8(1):64.
<https://doi.org/10.3390/jcm8010064>. PMID: 30634447; PMCID: PMC6352276.
46. Low Sodium Sea Salt Market Share & Trends Analysis, By Source (Rock, Sea), By Product Type (Large particles, Small particles), By Application (Pharma Industry, Bakery Products, Savory products) & By Region Forecast - Global Review 2020 to 2030 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.factmr.com/report/4912/low-sodium-sea-salt-market>
47. Mohd Nani, S. Z., Majid, F. A., Jaafar, A. B., Mahdzir, A., & Musa, M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine*;, 6520475.
<https://doi.org/10.1155/2016/6520475>
48. Moustafa, Y. M. , & Morsi, R. E. (2013). Ion Exchange Chromatography - An Overview. / In D. F. Martin, & B. B. Martin (Eds.), *Column Chromatography*.
<https://doi.org/10.5772/55652>
49. Murphy, Peter (2009). *The English Coast: A History and a Prospect*. Continuum International Publishing Group. pp. 37–38. ISBN 9781847251435
50. O'Connor T., Lee S. (2017). *Emerging Technology for Modernizing Pharmaceutical Production: Continuous Manufacturing*, Editor(s): Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. Mantri, *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)*, Academic Press, ,Pages 1031-1046, ISBN 9780128024478, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00037-6>.
51. *Papsin, B., & McTavish, A.* (2003). Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct

- treatment. Canadian family physician *Medecin de famille canadien*, 49, 168–173.
52. Patil Vidya Bankar¹, Kalkotwar RS*, Patel Ankita¹, Tathe Swati¹, Jadhav VB. EVALUATION AND QUALITY CONTROL OF NASAL SPRAY *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2012, 2(4), 1-4 © 2011, JDDT. All Rights Reserved ISSN: 2250-1177 CODEN (USA): JDDTAO [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://jddtonline.info>
53. Perić, A.; Kovačević, S.V.; Barać, A.; Gaćeša, D.; Perić, A.V.; Jožin, S.M. (2019). Efficacy of Hypertonic (2.3%) Sea Water in Patients with Aspirin-Induced Chronic Rhinosinusitis Following Endoscopic Sinus Surgery. / *Acta Otolaryngol.*, 139, 529–535. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1605454>
54. Sandle T. (2014). People in Cleanrooms: Understanding and Monitoring the Personnel Factor. The University of Manchester. [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/299507535People_in_Cleanrooms_Understanding_and_Monitoring_the_Personnel_Factor
55. Schönbacher, M. (2016). Ion Exchange Chromatography. In: White, W. (eds) *Encyclopedia of Geochemistry. Encyclopedia of Earth Sciences Series*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39193-9_113-1
56. Shelor CP, Dasgupta PK, Liao H. (2016). Conductometric Gradient Ion Exclusion Chromatography for Volatile Fatty Acids. / *Anal Chem.* 20;88(24):12323-12329. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03519>. PMID: 28193054.
57. Štanfel, D.; Kalogjera, L.; Ryazantsev, S.V.; Hlača, K.; Radtsig, E.Y.; Teimuraz, R.; Hrbač, P. (2022). The Role of Seawater and Saline Solutions in Treatment of Upper Respiratory Conditions. / *Marine Drugs*, 20, 330. <https://doi.org/10.3390/md20050330>
58. Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. (2018). Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. / *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*;144(7):605–612. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0667>
59. Yoshioka S., Hamada A., Cui T., et al. (2003). Pharmacological activity of deep-sea water: examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect. / *Biological and Pharmaceutical Bulletin.*;26(11), 1552–1559.

<https://doi.org/10.1248/bpb.26.1552>

60. Z. Znezevic, N. Popovic, S. Kamber, M. Mavrinac/ (2017). Nasal composition containing sea water as stability-improving excipient. / United States Patent Application 20170348230 A61K9/00; / Application Number: 15/537977.
61. Zatirakha, Alexandra & Uzhel, A.S. & Smolenkov, Alexandr & Shpigun, Oleg. (2017). Anion-exchange sorbents for ion chromatography. / Current trends. Analytics. 34-44. <https://doi.org/10.22184/2227-572X.2017.36.5.34.44>.
62. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. European Medicines Agency, 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf

ДОДАТОК А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ХІМІЇ ПРИРОДНИХ СПОЛУК І НУТРИЦІОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

№ 081

Цим засвідчується, що

Мелеш К. Ю.

брав(ла) участь у роботі IV Міжнародної
науково-практичної Інтернет-конференції

**“СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ
В СТВОРЕННІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК, ЩО МІСТЯТЬ КОМПОНЕНТИ
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ”**

(тривалість - 6 годин)
8 квітня 2022 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, д. фарм. н., проф.

Завідувач кафедри хімії природних сполук
і нутриціології НФаУ, д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

МОРСЬКА СІЛЬ ЯК СИРОВИНА ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Салій О. О., Куришко Г. Г., Мелеш К. Ю.

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

Вступ. Терапія при алергічному риніті зумовлена необхідністю механічного видалення алергенів зі слизової порожнини носової ділянки. Для цього застосовують сольові розчини різного складу [2]. Як джерело постачання збалансованого комплексу солей перспективна у використанні морська сіль, що є сировиною природного походження, і здобувається як правило методом звичайного випарювання. Як сировина для застосування у фармацевтичній практиці потребує забезпечення якості та безпеки готового лікарського засобу на будь-якому етапі фармацевтичної діяльності, що стосується здоров'я та життя громадян [1].

Метою досліджень було визначення джерела природного походження та перспективи застосування у фармації морської солі та/або її сольових комплексів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України, електронних баз даних, інформаційно-пошукової програми «Моріон» станом на березень 2022 рік. Вивчили склади відомих назальних сольових розчинів на основі відомостей, що подані в тезах, статтях, патентах, та інших джерелах фахової літератури.

Результати та їх обговорення Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [3], на вітчизняному ринку за фармакотерапевтичною групою «Засоби, що використовуються при захворюваннях порожнини носа» (код АТС R01AX10) найбільш поширені сольові розчини, наведені у таблиці.

Встановлено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники здебільше використовують морську воду, яку отримують з басейнів глибокої води Адріатичного моря за допомогою кількох етапів фільтрації з метою видалення як різних морських організмів, так і мікроорганізмів [4], Егейського моря, Середземного моря, Атлантичного океану, морську воду фіорду Gullmarsfjorden, Швеція, з якого водозбір здійснюється з глибини 32 метри нижче рівня моря. Ряд виробників застосовують сіль натрію хлориду, або сольовий комплекс мікроелементів (магнію, натрію, кальцію) в різних співвідношеннях. Такі інтраназальні розчини за своєю природою переважно є гіпер- або ізотонічними плазми крові.

Незважаючи на наявний асортимент лікарських препаратів, інтерес представляє також морська сіль, здобута з басейну Чорного моря, яка є природною сировиною із вмістом корисних компонентів та перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів.

Таблиця

Джерела отримання сольових розчинів, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа

Вид сольового розчину	Джерело отримання	Торгова назва бренду та виробник	Лікарська форма
Розчин натуральної морської солі Адриатичного моря	Адриатичне море	Аква Маріс Jadran-Galenski Laboratorij d.d., Хорватія	Спрей назальний, дозований по 30 мл, 50 мл, або 150 мл; краплі назальні; пакети-саше
Стерильна морська вода Егейського моря	Егейське море	Атомер Pharmacosmetic-diafarm stergioulas stylianos & co l.p., Греція.	Спрей назальний по 35 мл, 100 мл
Розчин морської води з морської солі	Сіль Середземного моря	Дельмар, Medoshemie, Кіпр	Спрей назальний, флакон 50 мл
Натуральна океанічна вода	Атлантичний океан	КВІКС®, Berlin-Chemie, Німеччина	Спрей у флаконах з дозатором по 30 мл
Морська сіль, вода очищена	Мінеральні солі	ЛаміСоль ТОВ "ІЛАН ФАРМ", Україна	Аерозоль 125 мл; Спрей назальний 45 мл, 70 мл, 200 мл
Розчин Моршинської ропа №6	Моршинська ропа №6	Морсол Корпорація Артеріум, Україна	Спрей назальний по 100 мл
Розчин мінеральних солей	Мінеральні солі	Назорісін Рінгер Gofarm Ltd, Польща	Спрей назальний по 30 мл у флаконах
Стерильна морська вода	Морська вода з Gullmarsfjorden, Швеція	Пшик АТ «Фармак», Україна	Спрей назальний 0.9 % по 100 мл у флаконах.
Стерильна морська вода з морської солі	Не вказано	Хьюмер Delta Medical, Франція	Спрей назальний по 150 мл у балончиках
Розчин мінеральних солей	Мінеральні солі	СептоАква KRKA, Словенія	Спрей назальний флакон 30 мл
Розчин морської солі	Не вказано	Назомер Pharma Aldenhoven GmbH & Co., Німеччина	Спрей назальний флакон 20 мл

Список літератури:

1. Баула О. П. Ризик-орієнтований підхід до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості на виробництві готових лікарських засобів із продукції in bulk / О. П. Баула, О. О. Салій, О. О. Шевченко, Т. О. Шевченко. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтії*. 2021. № 1(65). С. 4-13.
2. Бурлака Б. С. Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. №1 (17). С.48-50.
3. Державний реєстр лікарських засобів України» [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
4. Nasal composition containing sea water as stability-improving excipient (2017). Z. Znezevic, N. Popovic, S. Kamber, M. Mavrincac. United States Patent Application 20170348230 A61K9/00; / Application Number: 15/537977.

ВЫРАЩИВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТЕНИЯ *MOMORDICA CHARANTIA* L. В УСЛОВИЯХ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Самадови Б.Ш.¹, Жалилов Ф.С.², Жалилова Ф.С.¹

¹Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара,
Узбекистан

²Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан

Вступление. Момордика (лат. *Momordica* L.) – травянистая вьющаяся однолетняя лекарственная растения из семейства Тыквенных (*Cucurbitaceae*). Ареал происхождения этого растения достаточно широк и включает страны Азии, Южной Америки и Восточной Африки, но постепенно она охватывает все большие территории и успешно растет и в нашей местности [1]. В данном исследовании мы наблюдали за выращиванием лекарственного растения в домашних условиях Бухарской области Республики Узбекистан для дальнейшего изучения свойств *Momordica charantia* L.

Материалы и методы. Для выращивания лекарственного растения Момордика харанция (лат. *Momordica charantia* L.) подобрали семян лекарственного растения *прошлогодного спелого* плода и разные способы выращивания из разных источников, а также с собственным опытом.

Результаты и их обсуждения. Для выращивания растения в домашних условиях подобрали подсушенных семян *прошлогодного* граната и подготовили в двух условиях, для засева в землю на разное время. Подобранные семена замочили в воде на сутки (до 24 часов) и на трое суток (до 72 часов) [2]. После этого в конце марта (22.03.2020) года семена без замачивания засеяли в землю при глубине 5-8 см и градусе от 18 С до 25 С при измерении температуры в дневных условиях от 22 марта по 13 мая. Таким же образом измерили температуру земли каждые три дня записывая результаты. В середине мая при температуре 24,1 °С рост растения достигло на 8-10 см образовав две крупные листья как шапочка и две листья вокруг стебля. Условия