

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ

© І. В. Завалько

Публічне акціонерне товариство «Фармак»

Резюме: у статті наведено результати щодо розробки оптимального складу та технології процесу виробництва суспензії для лікування глаукоми.

Ключові слова: суспензія, швидкість осідання часток, склад, технологічний процес.

Вступ. Глаукома – хронічне захворювання ока, що характеризується підвищенням внутрішньоочного тиску, пошкодженням зорового нерва та зниженням зору, що може призвести до повної сліпоти. За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце (після катаракти) серед причин виникнення сліпоти. Впродовж останнього десятиліття кількість хворих на глаукому постійно зростає, що й надає даній хворобі соціально-економічної значимості. Етіопатогенез глаукоми є до кінця не вивченим, а терапія полягає у зниженні внутрішньоочного тиску за рахунок зменшення утворення рідини або збільшення її відтоку [5, 7, 8].

На даний час основними групами препаратів для лікування глаукоми є парасимпатоміметики, інгібітори карбоангідрази, β -адреноблокатори, простагландини та їх синтетичні аналоги, симпатоміметики, комбіновані препарати [8]. На ринку України розподіл закордонних /вітчизняних протиглаукомних препаратів: 75%/25%. Деякі групи, наприклад інгібітори карбоангідрази (КАІ), представлені на ринку нашої країни лише трьома препаратами [1,3]. Вищезазначене свідчить про необхідність створення вітчизняних препаратів на основі КАІ.

Мета роботи – розробка складу та технології суспензійного лікарського препарату на основі КАІ для лікування глаукоми.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано діючу субстанцію (КАІ), допоміжні речовини та процес отримання стабільної стерильної суспензії. У ході досліджень проводили якісний і кількісний контроль зразків препарату, досліджували фармако-технологічні показники якості розроблюваної суспензії, такі, як рН, кількісний вміст діючої речовини та консерванта, ресуспендованість, розмір часток, швидкість осідання часток.

Оскільки багато фармакологічно активних субстанцій на даний час є гідрофобними, тому

виникають певні труднощі при створенні лікарських препаратів. У даному випадку суспензійні форми мають свої переваги. На етапі розробки суспензійних офтальмологічних препаратів формулятор-технолог стикається з такими проблемами: неомогенність складу, швидке осідання часток, формування флокул, неналежна ресуспендованість, недостатня ефективність антимікробного консерванта, довготривалий та багатостадійний виробничий процес [10].

Ми обрали як діючу речовину інгібітор карбоангідрази, є майже не розчинною у воді, що й стало причиною створення суспензійної лікарської форми. Враховуючи вимоги ДФУ [2], розмір часток офтальмологічних суспензій повинен складати до 25 мкм. Літературні дані [10] свідчать, що більшість офтальмологічних суспензій містять часточки розміром менше 10 мкм для запобігання їх подразнювальній дії на структури ока людини. Враховуючи вищезазначене, ми при розробці використали мікронізовану субстанцію з розміром часток менше 10 мкм.

Мікробіологічним показником якості офтальмологічних препаратів є стерильність, що забезпечується в ході виробництва, а після відкриття первинного пакування – використанням антимікробних консервантів. Наявність консервантів – обов'язкова вимога для очних крапель у багатодозових контейнерах. При відкритті контейнера відбувається порушення стерильності препарату та можливе забруднення різними видами мікроорганізмів та грибів. Антимікробні консерванти забезпечують термін придатності препарату після відкриття контейнера, який для більшості ЛЗ становить 28 діб. Як консервант ми обрали бензалконію хлорид у концентрації 0,01 %. З метою підтвердження даної концентрації проведено дослідження із вивчення ефективності антимікробного консерванта. Ми напрацювали серію препарату (с.11011) з концентрацією бензалконію хлориду 0,009 % (ниж-

ня межа вмісту, встановлена в специфікації). Результати досліджень показали, що за ефективністю антимікробного консерванта препарат відповідає критерію А ДФУ [2]. Також у склад препарату введено комплексують едетат динатрію, який за рахунок зв'язування іонів кальцію та магнію на мембранах мікроорганізмів посилює ефективність дії антимікробного консерванта [6]. Окрім того, введення едетату динатрію у склад очних крапель сприяє підвищенню біодоступності фармакологічно активних речовин [9].

Одними з найважливіших показників суспензій є в'язкість та стабільність. Ці показники, в свою чергу, забезпечують однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (ЛЗ) за рахунок зменшення швидкості седиментації та збільшення в'язкості системи. Для підвищення стабільності суспензії у склад препарату введено поверхнево активну речовину (ПАВ) «Тилоксапол» та компонент в'язкості «Карбопол».

Тилоксапол – сополімер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенолу з етиленоксидом та формальдегідом являє собою неіоногенний рідкий полімер, використовують як модифікатор поверхні. Тилоксапол зчіплюється з поверхнею гідрофобних часток за рахунок фізичної взаємодії, але не реагує з ними хімічно. Молекули, адсорбовані окремо на модифікаторі поверхні, не утворюють міжмолекулярних взаємодій. Як правило, максимальний ефект стабілізації суспензії досягається за рахунок утворення на поверхні всіх частинок насиченого мономолекулярного адсорбційного шару поверхнево активної речовини. Для цього в системі повинна міститись достатня кількість ПАВ для створення шару на всій площі міжфазної поверхні [4]. Розрахунок ПАВ проводили, враховуючи критичну концентрацію міцелоутворення тилоксаполу, об'єм дисперсійного середовища, площу поверхні дисперсійної фази. Концентрація тилоксаполу склала 0,25 %.

Як компонент в'язкості використовували карбопол. Карбопол являє собою високомолекулярний карбоксивінілполімер, який використовують для збільшення в'язкості системи у концентраціях від 0,1 до 1,0 %. Карбопол легко диспергується у воді з утворенням стабільних водних дисперсій при значеннях рН, наближених до нейтральних (рН 6,0–10,0). Обрано концентрацію карбополу 0,4–0,5 %. При такій концентрації в'язкість системи складає 20–150 мПа·с. Швидкість осідання часток склала більше 5 хв, що відповідає вимогам ДФУ [2], та ресуспендованість – не більше 15 секунд.

Важливим показником якості очних крапель є осмоляльність, яка згідно з ДФУ [2] повинна

становити 214,20–655,24 мосмоль/кг. Оптимальне значення осмоляльності – 300 мосмоль/кг. Компонентом осмоляльності обрано натрію хлорид. Для розрахунку теоретичної концентрації натрію хлориду використовували закон Вант-Гоффа та рівняння Клапейрона:

$$PV = n \cdot R \cdot T \cdot i$$

де Р – осмотичний тиск плазми крові (7,4 атм);

V – об'єм розчину в літрах;

n – число грам-молей розчиненої речовини;

R – газова постійна;

T – абсолютна температура;

i – ізотонічний коефіцієнт, котрий вказує на кількість часток, що утворюються при дисоціації.

Теоретично розрахована концентрація натрію хлориду склала 0,25%. Осмоляльність при такій концентрації становила 260–330 мосм/кг.

Згідно з вимогами ДФУ [2] рН очних крапель повинна бути наближено до фізіологічного рН плазми крові 7,4. Нормування даного показника ми встановили на межі 7,0–8,0.

Оскільки очні краплі повинні бути стерильними, а готові лікарські форми у вигляді суспензій не підлягають кінцевій термічній стерилізації, їх розробка вимагає особливого підходу.

Розроблений нами технологічний процес включає такі стадії: приготування та стерильна фільтрація розчину допоміжних речовин, приготування та стерилізація при 121 °С протягом 15 хв розчину «Карбополу», змішування отриманих розчинів та додавання стерильної мікронізованої субстанції КАІ в асептичних умовах, доведення рН стерильним розчином натрію гідроксиду до 7,0–8,0, гомогенізація. Спільне використання термічної стерилізації та асептичної фільтрації зумовлено фізико-хімічними властивостями допоміжних речовин. Висока в'язкість розчинів «Карбополу» унеможливує процес їх асептичної фільтрації.

Одним із важливих етапів фармацевтичної розробки є вибір фільтрувальних матеріалів. Визначення хімічної сумісності розчину допоміжних речовин і фільтрувальних матеріалів проводили в статичних (методом експозиції фільтрів у розчин допоміжних речовин) і динамічних (методом фільтрації розчину допоміжних речовин через обрані фільтрувальні матеріали) умовах. Профільтрований розчин аналізували за такими показниками: прозорість, рН, кількісний вміст бензалконію хлориду та стерильність.

Результати та обговорення. За результатами проведених досліджень встановлено якісні та кількісні характеристики допоміжних речовин з груп антимікробних консервантів, антиоксидантів, стабілізаторів. Агрегаційну стійкість (проти злипання часток) забезпечив тилоксапол, седиментаційну (проти осідання часток) – карбо-

пол. Встановлено основні стадії технологічного процесу, підбрано фільтрувальні матеріали. За результатами досліджень встановлено, що використання для попередньої фільтрації фільтра з розміром пор 1 мкм з мембраною із поліпропілену та для стерилізувальної фільтрації фільтра з розміром пор 0,22 мкм з мембраною із полі-

ефірсульфону дозволяє отримати прозорий стерильний розчин допоміжних речовин з рН 7,41. Сорбція бензалконію хлориду склала 5–7 %.

Після розробки оптимальних складу та технології препарат аналізували відповідно до вимог ДФУ [2] та розроблених методів контролю якості. Дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Дослідження стабільності суспензії у процесі зберігання

Показники якості	Вимоги МКЯ	Вихідні показники	6 місяців (температура 25±2 °С, відносна вологість 60±5 °С %)	6 місяців (температура 40±2 °С, відносна вологість 75±5 °С %)
Опис	Біла однорідна суспензія	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Ідентифікація КАІ	Повинен витримувати вимоги (спектрофотометрія)	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
рН	7,0-8,0	7,41	7,42	7,44
В'язкість	20-150 мПа*с	75 мПа*с	78 мПа*с	73 мПа*с
Осмоляльність	260-330 мосм/кг	290 мосм/кг	293 мосм/кг	295 мосм/кг
Швидкість осідання часток	Не менше 5 хв	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Розмір часток	Менше 25 мкм	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Ресуспендованість	Не більше 15 с	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Сума домішок	Не більше 2%	0,62	0,63	0,65
Стерильність	Повинен бути стерильним	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Об'єм вмісту упаковки	Не менше 5 мл	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Кількісний вміст КАІ	95–105 % (від заявленого)	95–105 %	95–105 %	95–105 %
Кількісний вміст бензалконію хлориду	90–100 % (від заявленого)	90–100 %	90–100 %	90–100 %

Висновок. 1. Експериментально обґрунтовано склад топічної суспензії для лікування глаукоми, підбрані технологічні параметри процесу. 2. Представлені результати аналітичного кон-

тролю та стабільності препарату протягом 6 місяців підтверджують якість досліджуваної суспензії та можливість її випуску в промислових умовах.

Література

- 1 База даних «Лекарственные средства» ООО «Морион» [Электронный ресурс]. www.morion.kiev.ua
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Довідник лікарських засобів України 2012 [Електронний ресурс]. <http://www.dec.gov.ua>
- 4 Захарова Л. Я. Солюбилизация жирных кислот в системах на основе блоксополимеров, неионогенных ПАВ / А. Б. Миргородская, Е. И. Яцкевич, Л. Я. Захарова // Физическая химия. – 2010. – Т. 84, № 12. – С. 2260–2264.

5. Півень О. П. Перспективи створення й організації виробництва протиглаукомних лікарських засобів в Україні // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 99–104.
6. Системы ухода за контактными линзами / Н. Б. Демина, М. Н. Чиркова, А. В. Астахова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35, № 2. – С. 51–56.
7. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bulletin of the World Health Organisation [Електронний ресурс]. / www.who.int.bulletin
8. Jimmy D. Bartlett Clinical ocular pharmacology / D. Jimmy Bartlett, Siret D. Jaanus / St. Louis Missouri: Westline Heinemann Elsevier, 2008. – 793 p.
9. Mechanism of permeability-enhancing effect of EDTA and boric acid on the corneal penetration of 4-[1-hydroxy-

1-methylethyl]-2-propyl-1-[4-[2-[tetrazole-5-yl]phenyl]phenyl] methylimidazole-5-carboxylic acid monohydrate (CS-088) / Т. Kikuchi, М. Suzuki, А. Kusai [et al.] // Int. Journ. Pharm. – 2005. – Vol. 299, № 1–2.

– P. 107–114.

10. Kari L. Industrial perspective in ocular drug delivery / A. Yusuf, L. Kari // Advanced drug delivery reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 1258–1268.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУСПЕНЗИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

И. В. Завалько

Публичное акционерное общество «Фармак»

Резюме: в статье приведены результаты касательно разработки оптимального состава и технологии процесса производства суспензии для лечения глаукомы.

Ключевые слова: суспензия, скорость оседания частиц, состав, технологический процесс

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF SUSPENSION DRUG FOR GLAUCOMA TREATMENT

I. V. Zavalko

Joint Stock Company «Farmak».

Summary: the article adduces the results of development the optimal composition and technological process of manufacturing the suspension for glaucoma treatment.

Key words: suspension, speed of particle settling, composition, technological process.