

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: Розробка складу та технології порошку для лікування педикульозу у  
військово-польових умовах.

Виконав: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Ляльков Олександр Олександрович

Науковий керівник: к. фарм. н, доцент Шумейко М.В.

Рецензент: к.мед.н., доцент Половинка В.А.

Київ 2023

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДИКУЛЬОЗУ.....	6
1.1. Проблематика захворюваності військовослужбовців на педикульоз під час війни.....	6
1.2 Загальна характеристика педикульозу.....	9
1.3 Методи лікування педикульозу.....	15
1.4 Аналіз ринку лікарських засобів України для лікування педикульозу.....	20
Висновки до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнту з протипедикульозними властивостями для фармацевтичної розробки.....	24
2.2 Обґрунтування вибору лікарської форми.....	26
2.3 Обґрунтування вибору допоміжних речовин.....	30
2.4 Формулювання цільового профілю лікарського засобу для лікування педикульозу у формі спрею.....	36
Висновки до розділу 2.....	37
РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДИКУЛЬОЗУ.....	38
3.1 Особливості пакування та дозування протипедикульозного засобу у формі спрею.....	38
3.2 Визначення фармако-технологічних показників спрею.....	42
3.3 Опис технології виробництва лікарського засобу.....	43
3.4 Розробка валідаційного мастер-плану (Validation Master Plan ).....	46
Висновки до розділу 3.....	50
ВИСНОВКИ.....	51
ДОДАТКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	53
SUMMARY.....	59

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗСУ	Збройні Сили України
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДДТ	Дихлордифенілтрихлоретан
UNEP	United Nations Environmental Program
ГЛЗ	Готові лікарські засоби
АТХ	Анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт;
ВКЯ	Відділ контролю якості.
ДФУ	Державна Фармакопея України;
ЄС	Європейський Союз;
ЛЗ	Лікарський засіб;
ЛП	Лікарський препарат;
ДРЛЗ	Державний реєстр лікарських засобів;
НД	Нормативна документація;
CAS	Chemical Abstracts Service;
GMP	Good manufacturing practice.
ІПС	Інформаційно-пошукова система

## ВСТУП

### *Актуальність теми.*

Спалахи епідемії педикульозу характерні для війн та різних соціальних потрясінь, під час яких погіршуються побутові умови та виникає суцільна антисанітарія. Більш того, вони несуть велику загрозу поширенню дуже серйозних хвороб, таких як висипний тиф, або траншейна лихоманка. Більша половина наполеонівської армії загинула від висипного тифу, збудниками якого були воші. На тлі активних бойових дій та міграційних процесів які зараз відбуваються в Україні, немає можливості придбати ефективний та зручний у використанні протипедикульозний засіб, що призводить до підвищення ризиків розповсюдження захворювання. [62]

В сучасних реаліях України ефективна профілактика та лікування захворювань у військовослужбовців є задачею національного рівня. Вирішення проблем, пов'язаних з поточними шляхами лікування, і зосередження на розробці вдосконалених лікарських засобів, має забезпечувати оптимальне здоров'я військовослужбовців, що зрештою сприятиме безпеці Збройних Сил України та обороноздатності держави.

Тому, нагальним є науково-практичний запит на проведення досліджень щодо розробки протипедикульозних засобів, які є ефективними для застосування при лікуванні військовослужбовців у польових умовах, що зумовлює актуальність подальших досліджень.

*Мета дослідження.* Мета полягає в обґрунтуванні методологічних підходів щодо розробки складу та технології лікарського засобу для лікування педикульозу у військовослужбовців.

### *Завдання:*

- дослідити проблематику захворюваності військовослужбовців на педикульоз під час війни;
- розглянути методи профілактики для значного і довготривалого захисту від хвороб, що передаються вошами;

- описати особливості лікування даної патології;
- проаналізувати вітчизняний ринок лікарських засобів для лікування педикульозу;
- обрати концепцію дослідження, охарактеризувати активні фармацевтичні та допоміжні речовини;
- обґрунтувати зручну та ефективну лікарську форму для використання військовослужбовцями у військово-польових умовах;
- розробити стадії технологічного процесу одержання спрею в умовах фармацевтичного виробництва;
- описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту;
- розробити валідаційний майстер – план для виробництва якісного, ефективного та безпечного лікарського засобу.

*Новизна та значення одержаних результатів.*

Обґрунтовано та розроблено оптимальний склад та технологію лікарського засобу для лікування педикульозу у формі спрею для місцевого застосування. Дана лікарська форма є зручною у використанні, зокрема для лікування військовослужбовців у польових умовах.

*Апробація результатів дослідження.* Результати випускної кваліфікаційної роботи апробовано на III міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвячена 100- річчю з дня народження Д.П.Сала, 24 листопада 2023 р., Харків

*Публікації.*

*Структура роботи.* Випускна кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 61 найменування та одного додатка. Робота викладена на 59 сторінках друкованого тексту, містить 6 таблиць, 9 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

# ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДИКУЛЬОЗУ

### 1.1. Проблематика захворюваності військовослужбовців на педикульоз під час війни

Питання педикульозу є значущою, загально-соціальною та медичною проблемою сьогодення і є загрозовою за своїми розмірами у мирні часи, проте більших масштабів вона набуває у період військових дій. Під час бойових дій виникає великий ризик інфікування педикульозом, як одним із особливо контагіозних інфекційних захворювань шкіри. Під час повномасштабного вторгнення виникає проблема міграції великої кількості людей, які рятуються від жахів війни. Оскільки, в місцях великого скупчення людей немає можливості дотримання правил особистої гігієни, це призводить до виникнення педикульозу у великих масштабах.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) – вважає, що педикульоз – найпоширеніша паразитарна хвороба сучасності. У благополучних США на рік хворіють до 12 млн осіб, у країнах Франції та Італії воші також не є рідкістю. Щорічно в світі педикульозом заражається від 6 до 12 млн. людей [1, 2].

Актуальність педикульозу, хвороби переносниками якої є воші, пояснюється високим ступенем інфікування, тобто захворіти може будь-хто не залежно від статусу, віку чи соціального становища. Воші – є специфічними паразитами, які живляться кров'ю людини, та найбільш небезпечними є воші, які містять особливі мікроорганізми – рикетсії, та являються переносниками збудників різних смертельних хвороб, а саме: висипний тиф, окопна гарячка (волинська гарячка), поворотний тиф (поворотна гарячка). Так, згідно даних українських істориків, у період Першої Світової війни стався спалах епідемії тифу, практично у кожному таборі, концтаборі, тюрмі –заразна хвороба була звичною ситуацією [3]. Тиф почався з окопів, люди в окопах не мали змоги перевдягнутися, змінити білизну, провести гігієну тіла, для того, щоб воші не мали шансу розмножуватися, проте такої роскоші в окопі не було. Загальна

кількість хворих на тиф під час Першої Світової війни становить близько 30 мільйонів, з них померлими вважаються від 3 до 6 мільйонів. У 1918 році молодий вчений - медик зі Львівського університету, дипломований фахівець - інфекціоніст Рудольф Вайгль, який на той час працював у Перемишльському госпіталі, придумав спосіб виділення збудника з воші та винайшов першу ефективну вакцину від висипного тифу [4].

У роки Першої світової війни в Ерзурум (Туреччина) та прилеглих містах було помічено кілька важких епідемій тифу. Всього в області боролися з епідемією 164 санітари, з яких 125 були лікарями, але й вони померли від тифу. Одним із засобів боротьби з епідемією було щеплення проти тифу [5].

Наразі, в 2020 році в Канаді, у колишнього безпритульного чоловіка виявили волинську гарячку, відому як окопну чи траншейну. Канадійські лікарі виявили бактерії, що викликають окопну лихоманку, проте, протягом шести місяців 2021 року було зареєстровано ще три інші випадки серед подібно вразливих чоловіків у місті [6]. Це свідчить про те, що окопна гарячка може з'явитися знову і привести до непередбачуваних наслідків, особливо в період бойових дій, де військовослужбовці постійно перебувають в окопах, та не мають змоги дотримуватись елементарних та базових санітарно-гігієнічних заходів.

Масштаби поширення педикульозу - такий медичний термін, що означає «завшивленість» - у військах всіх армій практично всіх війн досягали майже ста відсотків. Під час Другої світової війни для боротьби з вошами було створено цілу санітарну армію, в якій було кілька сотень спецпотягів та дезінфекційних команд. В кінці 1941 року на озброєнні армії знаходилися спеціальні банно-пральні та дезінфекційні потяги (БПДП), які склалися з кількох вагонів: роздягалень, формалінових камер, душових, пралень та сушарок. Паротяг забезпечував парою та гарячою водою весь цей пересувний банно-пральний комбінат. Весь цей комплекс заходів був спрямований на боротьбу проти ектопаразитів людини, більш відомих в народі як воші, які насправді відомі людству вже більш як 10 тисяч років тому.

Під час Другої світової війни на теренах Західної України стався спалах масових заражень і захворювань. Крім того тиф був постійною пошестю концтаборів у Третньому рейху. Серед пропагандистських гасел, які розвішували на території Аушвіцу, Бухенвальду чи інших було таке: «Одна воша – твоя смерть». В'язнів, в яких знаходили вошей, часто одразу відправляли в газову камеру або розстрілювали. Проте, тиф був постійним «товаришем» в'язнів концтаборів [7].

Для лікування педикульозу використовували різні інсектицидні засоби, такі як бісетилксантоген, на основі якого виготовляли "мило К", хлорований скіпідар, піретол, анабазинсульфат та інші засоби. Потім з'явився революційний на ті часи ДДТ (дихлордифенілтрихлорметилметан, у народі - дуст). У просоченій їм білизні паразити не виживали взагалі. Правда про те, наскільки серйозну небезпеку цей препарат представляє для організму людини, вчені дізналися лише через 30 років після війни. Найефективнішим виявилось просто голитися наголо, включаючи брови і волосся на тілі, а також використовувати спеціальні густі гребінці для вичісування.

Пізніше, в Кореї під час Корейської війни, був визначений стійкий до ДДТ штаб вошей у таборі військовополонених. Це дало необхідні знання та можливості для подальших досліджень стійкості ДДТ до інсектицидів. ДДТ отримав широке застосування лише з 1943 року, і все ще був дуже новітньою технологією, хоча шляхи доставки та утилізації ДДТ ще були на стадії дослідження. На той час, Корея, особливо під час війни, була ідеальним місцем для створення таких експериментів і розміщення їх у програмі. З 1945 року до кінця Корейської війни армія США розпилила тисячі тонн ДДТ на людей та землю корейців. Основна увага була спрямована на контроль загроз громадському здоров'ю, однією з яких був висипний тиф, що передається вошами. Корейські солдати та військовополонені піддавалися регулярній дозі ДДТ, що незабаром призвело до появи вошей, стійких до ДДТ. Це був перший великий спалах стійкості до інсектицидів серед комах, що має велике значення для охорони здоров'я. До початку 1950-х років механізми резистентності або



навіть визначення стійкості до інсектицидів були неясними. Дослідники з армії США та Міністерства сільського господарства знайшли способи кількісної оцінки стійкості до інсектицидів. Мережа лабораторій, що об'єднувала Корею, Японію і США, повинна була розробити нові лабораторні методи для вирощування і тестування вошей. Пізніше, ці воші були досліджені у лабораторіях США, надаючи цінний ресурс для майбутніх досліджень стійкості до інсектицидів у США. У той же час, лабораторні методи тестування стійкості вошей стали стандартом у всьому світі, встановивши нову програму досліджень через Всесвітню організацію охорони здоров'я. В той же час, цей випадок став показовим, так як отримані результати нових лабораторних досліджень були проведені за рахунок залучення меншин, таких як корінні жителі, солдат та військовополонених [8].

Довгий час хлороорганічний інсектицид ДДТ широко використовувався для боротьби з хворобами, що передаються паразитами. Він був заборонений у Сполучених Штатах Агентством з охорони навколишнього середовища в 1972 році через потенційний шкідливий вплив на людей, дику природу та навколишнє середовище. Оскільки ДДТ є потенційним канцерогеном для людини, United Nations Environmental Program (UNEP) Програма ООН з навколишнього середовища обмежила використання ДДТ у країнах, що розвиваються, доки не будуть знайдені альтернативні методи боротьби з переносниками. ДДТ і його метаболіт дихлордифенілтрихлоретилен (ДДЕ) розчиняються в жирах і більше біоакумулюються в жировій тканині людини, ніж у грудному молоці та сироватці крові. Було виявлено, що країни в Африці, Азії та Латинській Америці, які ще донедавна піддавалися впливу ДДТ і ДДЕ, мають вищі рівні цих сполук в тканинах людини, ніж у Європі та Сполучених Штатах. ДДТ і ДДЕ викликає поширення в навколишньому середовищі та стійкість у харчовому ланцюгу, що викликає глобальне занепокоєння так як існує потенційний ризик шкідливого впливу ДДТ і ДДЕ на здоров'я людини. ЮНЕП вжила всіх заходів для захисту здоров'я людини, навколишнього середовища та ґрунтів від подальшого руйнування стійкими органічними забруднювачами [9,10, 11,12].

Таким чином, методи індивідуального захисту є важливою альтернативою для боротьби з хворобами, що передаються комахами. Такі методи включають використання місцевих репелентів і засобів для просочування одягу для запобігання контакту з комахами та іншими членистоногими. Ці продукти можна використовувати окремо або в комбінації для отримання до 100% захисту від укусів членистоногих. Так, в армії США тканинні нашивки військової форми, оброблені перметрином, були оцінені проти природних і лабораторних штамів людських вошей, *Pediculus humanus*, L. Тканина, оброблена перметрином, була токсичною для вошей при контакті та швидко вплинула на харчову поведінку та ймовірність передачі захворювання, навіть якщо їх прати до 20 разів. Використання одягу, обробленого перметрином, пропонує новий пасивний підхід до боротьби з людськими вошами, який раніше не був можливим. Таким чином, військовослужбовці, які носять уніформу, оброблену перметрином, можуть розраховувати на значний і довгостроковий захист від хвороб, що передаються вошами [13]

З огляду на це, проблематичним є питання, пов'язане із підвищеними ризиками розвитку педикульозу у військовослужбовців, а саме умови їх перебування. Факторами ризику в цьому випадку виступають неможливість дотримання правил особистої гігієни, польові умови життя та скупчення великої кількості військовослужбовців в одному місці дислокації.

## **1.2. Загальна характеристика педикульозу**

Педикульоз людини викликають воші-гематофаги, які передаються між людьми через прямий та/або непрямий контакт. Воші – це паразити, які мешкають на шкірі, волоссі тварин та людей. Вони є специфічними паразитами, оскільки не передаються між різними видами або від тварин до людей.

Педикульоз людини викликається зараженням шкіри кровосисними вошами [14]. Педикульоз відомий понад 10 000 років, найдавніше яйце людської воші було знайдено на волосині з археологічних розкопок на північному сході Бразилії [15]. Педикульоз залишається проблемою охорони здоров'я в усьому

світі: за оцінками експертів, глобальна поширеність головних вошей серед дітей шкільного віку становить 19% [16] та 2% поширеності лобкових вошей серед дорослого населення [17].

Людські кровосасальні воші (Phthiraptera) — ряд, що включає близько 3 тисяч нелітаючих видів комах, три з яких класифікують як збудників паразитарних хвороб людини. Всі представники ряду — ектопаразити більшості птахів і ссавців. Воші (Phthiraptera) складаються з двох родин Pediculidae та Pthiridae [18]. *Pediculus humanus capitis* (*P. h. capitis*) - це головні воші; *Pediculus humanus* (також відомий як *P. h. corporis*) – це натільні або платтяні воші, *Pthirus pubis* - лобкові або крабові воші (рисунок 1.1) [18].



Рисунок 1.1 Різновиди вошей які паразитують у людей.

У той час як головні воші проводять усе своє життя на хазяїні, платтяні воші живуть переважно на складках одягу та постільної білизни хазяїна. Головні воші не віддають перевагу певним соціально-економічним класам, на відміну від платтяних вошей, які часто спостерігаються у безхатченків і пов'язані з бідністю, перенаселеністю та поганою гігієною [19]. Крабоподібні воші віддають перевагу густому жорсткому волоссю, такому як волосся на лобку, але можуть також заражати інші місця тіла [20]. Передача головних і платтяних вошей відбувається через тісний контакт, наприклад, голова до голови або обмін головними уборами, спільні наволочки та одяг [21]. Лобкові воші передаються від людини до людини статевим шляхом [22].

Життєвий цикл воші включає яйце, три стадії німфи та дорослу особину (рис. 1.2).

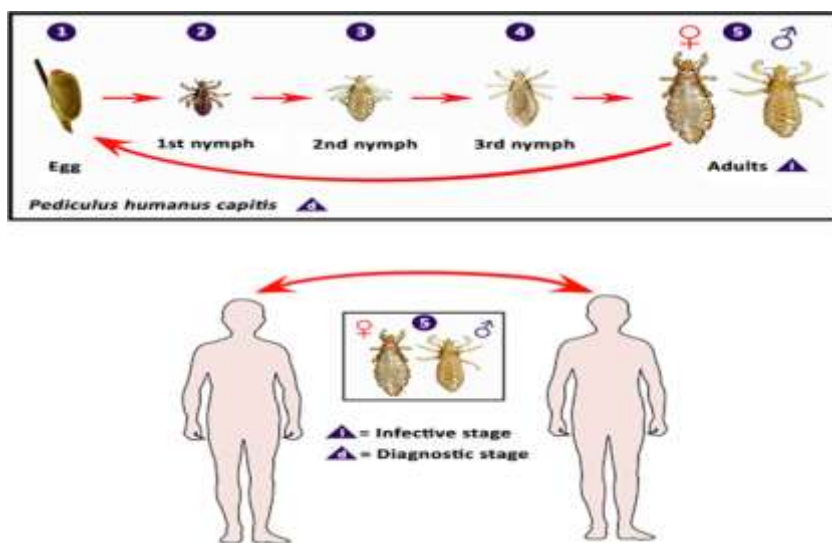


Рисунок 1.2 Життєвий цикл воші

Людські воші потребують регулярного вживання крові, щоб вижити та завершити свій розвиток. Самка воші відкладає яйця, які приклеюються до волосся на голові (головні воші), складок тканини (платтяні воші) або лобкового волосся (лобкові воші) господаря. Дослідження вчених показали, що доросла самка головної воші відкладає 50–150 яєць протягом свого життя, яке триває приблизно 16 днів [23]. Платтяна воша відкладає приблизно 270–300 яєць протягом 18 днів [23]. Однак спрощений протокол для вирощування вошей *in vitro* показав, що самка воші відкладає приблизно 10,8 яєць протягом 30 днів із 94% виводимістю [24]. Лобкова воша відкладає 3–10 яєць на день і за все життя прикріплює  $\leq 30$  яєць до волосся. Воші чутливі до температури і вологості. Наприклад, воші найкраще виживають при вологості 79 – 90% і температурі 29–32 °C. Вони швидко гинуть у середовищі з вологістю < 40% або температурі > 50 °C [25]. Яйця вошей зазвичай відкладаються в місцях з оптимальною температурою і вологістю. Наприклад, головні воші відкладають яйця на шкірі голови, особливо навколо та за вухами або біля декольте, тоді як платтяних вошей знаходяться на швах одягу близько до шкіри, а яйця лобкових вошей можна знайти на волосистій частині грудей, живота, ніг і сідниць.

Найчастішими клінічними симптомами після укусів вошей є свербіж, папульозна кропив'янка, екскоріації та шийна/потилична лімфаденопатія [26]. Зараження вошами викликає загальний свербіж, а ділянками ураження зазвичай є шия, плечі, верхня частина спини, боки і талія — місцях тісного контакту між одягом і шкірою. При хронічній інвазії виявляються вузлики свербіжу, ліхеніфікація і гіперпігментація. Подряпини сприяють розвитку імпетиго, ектіми та целюліту [26]. Поширені ураження включають екскоріації та екзематозні плями, також були повідомлення про папульозну кропив'янку.

Лобкові воші викликають сильний свербіж у лобковій області. Зазвичай вони розташовані на лобку, паху, сідницях, міжсідничній складці та перианальній області. Вони також можуть з'являтися на стегнах, обличчі (борода та/або вії), животі, грудях, пахвових западинах і шкірі голови, переважно у волохатих чоловіків та/або при тривалих інвазіях [27]. Свербіж може викликати еритему, невеликі виразки шкіри та вторинні бактеріальні інфекції, подряпини які утворюються при розчухуванні. також викликають еритематозні виразки. Лобкові воші, що з'являються на шкірі голови, називаються "phtiriasis capitis" і зазвичай асоціюються з екзематозними та сверблячими ураженнями на потилиці [27]. Жовто - бурі плями можуть з'являтися на нижній частині живота та стегнах — колір плям пов'язаний із глибоким відкладенням гемосидерину в шкірі від укусів вошей [28].

Філогенетичний аналіз гена *mt cytb* згрупував воші у шість різних клейдів від А до F (таблиця 1.1). Цікаво, що головні воші з'явилися в усіх клейдах, тоді як натільні — лише в клейдах А і D. Clade В включав вошей, знайдених в Америці, Австралії, Ізраїлі, Алжирі, Південній Африці, Саудівській Аравії та Західній Європі. Clade С включав вошей, знайдених в Африці (Ефіопія, Сенегал і Республіка Конго) та Азії (Непал, Пакистан і Таїланд). Clade D включав вошей, знайдених в Ефіопії, Республіці Конго та Зімбабве. Clade E включав головних вошей із Гвінеї та Західної Африки (Малі та Сенегал).1), і припускаючи, що воші в інших класи ніколи не переходили з голови на одяг протягом доісторичного чи

історичного минулого. Clade A включає вошей, знайдених у всьому світі підтверджуючи думку про те, що воші еволюціонували від головних вошей.

Таблиця 1.1 Світове поширення людської воші *Pediculus humanus* clades

Клейд	Екотип	Континент	Країна/регіон
A	<i>Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus</i>	По всьому світу	По всьому світу
B	<i>Pediculus humanus capitis</i>	Африка	Алжир, Південна Африка
		Азії	Ізраїль, Саудівська Аравія
		Австралія	Австралія
		Європа	Австрія, Бельгія, Болгарія, Хорватія, Чеська Республіка, Данія, Франція, Фінляндія, Німеччина, Греція, Угорщина, Ісландія, Італія, Македонія, Чорногорія, Нідерланди, Португалія, Румунія, Сербія, Словаччина, Словенія, Іспанська, Швеція, Швейцарія, Сполучена Королівство
		Латинська Америка	Беліз, Коста Ріка, Гватемала, Гондурас, Мексика, Нікарагуа, Панама, Перу, Сальвадор
		Північна Америка	Канада, США
C	<i>Pediculus humanus capitis</i>	Африка	Ефіопія, Сенегал, Республіка Конго
		Азії	Непал, Пакистан, Таїланд
		Європа	Франція
D	<i>Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus</i>	Африка	Ефіопія, Демократична Республіка Конго, Республіка Конго, Зімбабве
E	<i>Pediculus humanus capitis</i>	Африка	Гвінея, Малі, Сенегал
F	<i>Pediculus humanus capitis</i>	Латинська Америка	Аргентина, Мексика, Французька Гвіана

Спираючись на дослідження різних світових вчених, можна упевнитися, що саме за допомогою генетичного аналізу воші можна дізнатися більше інформації щодо міграції людства світом сотні тисяч років тому.

### 1.3 Методи лікування педикульозу

Для боротьби з вошами використовують 3 методи: механічний, фізичний і хімічний. Найчастіше, особливо при сильному зараженні, використовують хімічний метод, заснований на вживанні педікуліцидів, — інсектицидних засобів, призначених для боротьби з вошами. За кордоном для знищення вош використовують препарати на основі таких діючих речовин (ДР), як піретрини, піретроїди (перметрін, d-фено- трін і ін.), фосфорорганічні сполуки (малатіон 0,5% лосьйон, фентіон), хлорорганічні сполуки (ліндан), карбамати (карбаріл), піретрин/піперонілбутоксид (PB), спіносад, івермектин 5% лосьйон та пероральне застосування, ліндан, бензиловий спирт 5% лосьйон, диметикон. В країнах Європейського Союзу та Австралії ліндан ( $\gamma$ -ізомер гексахлорциклогексан) для лікування педикульоза заборонений через проблеми безпеки [29]. Також для лікування педикульоза використовують ефірні олії [30]. Пероральний івермектин використовують для лікування педикульозу, особливо в осіб із рецидивуючими інвазіями [31]. Місцеві інсектициди та/або препарати, що використовуються для лікування зараження головними вошами представлені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 Місцеві інсектициди та/або препарати, що використовуються для лікування зараження головними вошами

Інсектицид	Клас сполук	Механізм дії	Застосування	Ефективність %	Побічні ефекти
Перметрин	Синтетичний піретроїд	Пригнічує надходження іонів натрію	Немовлята (> 2 міс.) і дорослі	Залишилося 20 - 30% яєць	Подразнення та алергія
Піпероніл бутоксид	Бензодіоксоли	Пригнічує метаболізм піретрин і підвищує його стійкість і ефективність проти вошей	Діти (> 2 роки) та дорослі	78–83% (у поєднанні з перметрином)	Дерматол. симптоми
Диметикон	Полідиметил силоксан	Фізична дія	Діти (> 1 рік) і дорослі	> 80% (для стійких до піретроїдів)	Дерматол. симптоми
Ксеглізе	Абаметапір	Пригнічує металопротеїназу	Немовлята (> 6 міс.) і дорослі	Запобігає 100% вилуплення яєць	Еритема шкіри голови, висип і відчуття печіння
Лотіланер	Ізоксазолін	Інгібує $\gamma$ -аміномасляну кислоту хлоридні канали	Діти шкільного віку та старші	100% рівень смертності дорослих вошей	Дерматол. симптоми
Малатіон (0,5%)	Фосорганічні	Пригнічує холінестеразу та гостру токсичність	Діти (> 6 років)	82–100%	Сухість шкіри голови, подразнення, лупа
Спіносад	Аміноглікозиди	Змінює функцію ацетилхоліну та ГАМК-керованих іонних каналів	Діти (> 4 роки)	68–87%	Проблеми з диханням
Івермектин 5%	Макроциклічний лактон	Активує хлоридні канали, керовані глутаматом, у нервових і м'язових клітинах	Діти (> 6 міс.) і дорослі	74%	Подразнення очей і відчуття печіння шкіри
Пероральний івермектин	Макроциклічний лактон	Активує хлоридні канали, керовані глутаматом, у нервових і м'язових клітинах	Діти віком > 5 років та/або зважування > 15 кг і дорослі	77–95%	Імпетиго, нудота або блювота, гастроентерит і судоми
бензиловий спирт 5%	Нашатирний спирт	Закриття дихальних шляхів і задуха	Немовлята (> 6 місяців) і дорослі	75–76%	Проблеми з диханням



В Україні існує Національний перелік основних лікарських засобів, який рекомендує для лікування педикульозу 2 ЛЗ: бензилбензоат (Benzyl benzoate) та перметрин (Permethrin) в різних ЛФ (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3 Перелік основних лікарських засобів для лікування педикульозу

Клас, група, підгрупа, міжнародна непатентована назва (МНН) українською та англійською мовами	Форма випуску, доза лікарського засобу
Лікарські засоби для лікування педикульозу	
Бензилбензоат (Benzyl benzoate)	лосьйон: 25% емульсія на шкіру: 200 мг/г по 50 г або 100 г у флаконі мазь: 200 — 250 мг/г
Перметрин (Permethrin)	крем: 5% лосьйон: 1% мазь: 40 мг/г розчин на шкіру: 0,5% по 50 г у флаконі

Для інформаційного забезпечення при відпуску ЛЗ для лікування педикульозу наявний «Протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Симптоматичне лікування педикульозу». У Протоколі фармацевта подано інформацію про проведення фармацевтичної опіки лише при відпуску таких лікарських засобів, що діють на ектопаразитів, включаючи коростяних кліщів: бензилбензоат та перметрин (таблиця 1.4) [32]. За останні роки були видані рекомендації європейських товариств: European guideline for the management of pediculosis pubis, які містять нові доказові дані щодо лікування педикульозу, зокрема: терапія першої лінії включає перметрин або піретрини з піперонілбутоксидом. Терапія другої лінії містить фенотрин, малатіон та пероральний івермектин [33].

Таблиця 1.4 інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів для лікування педикульозу

Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
Засоби, що діють на ектопаразитів, включаючи коростяних кліщів	<p>Протипедикульозні лікарські засоби необхідно наносити на чисте волосся.</p> <p>Після обробки волосся протипедикульозним засобом, необхідно вичесати густим гребінцем (відстань між зубцями 0,2–0,3 мм) від самого кореня волосся загиблих вошей і гнид. Інші гребінці та щітки слід промити вищезгаданими лікарськими засобами.</p> <p>Через 7 діб після першого застосування протипедикульозного засобу необхідно провести ретельний огляд ураженого і при виявленні живих вошей провести повторну обробку.</p> <p>Для попередження розвитку у вошей резистентності до протипедикульозних засобів та для максимально ефективного результату перевагу надають комбінованим препаратам</p> <p>При наявності на шкірі пошкоджених та інфікованих ділянок необхідно обирати протипедикульозний лікарський засіб з найменшою подразнюючою дією, при наявності відкритих ран та гострих запальних процесів шкіри голови його застосування протипоказане</p> <p>Перметрин, бензилбензоат не застосовують у дітей віком до 3 років</p>

Продовження таблиці 1.4

Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
	<p>Протипедикульозні препарати у вигляді аерозолів протипоказані при бронхіальній астмі, обструктивному бронхіті, в тому числі в анамнезі, а також немовлятам і дітям молодшого віку в зв'язку з ризиком виникнення бронхоспазму при вдиханні аерозолію; в цих випадках можливе нанесення лікарського засобу на шкіру за допомогою змоченого в препараті ватного тампону.</p> <p>Рідкі лікарські форми, які містять бензилбензоат, перметрин, перед застосуванням необхідно збовтати.</p> <p>При застосуванні бензилбензоату можливе відчуття печіння, поколювання шкіри, яке минає.</p> <p>Всі засоби для лікування педикульозу призначені тільки для зовнішнього застосування; у разі їх потрапляння на слизову оболонку очей, порожнини рота або носа, необхідно добре промити водою це місце, а у разі випадкового проковтування слід промити шлунок, викликати блювання та застосувати симптоматичні заходи</p> <p>При виникненні проявів алергічної реакції слід проконсультуватися з лікарем</p>

#### 1.4 Аналіз ринку лікарських засобів України для лікування педикульозу

Сучасний фармацевтичний ринок України станом на грудень 2023 р. представлений 16 637 найменуваннями готових лікарських засобів (ГЛЗ).

Протипедикульозні засоби згідно даних бази інформаційно-пошукової системи (ІПС) в довіднику лікарських засобів (ЛЗ) Компендіум згідно з міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) належать до групи Р03 «Засоби, що діють на ектопаразитів, включаючи препарати для лікування корості, та репеленти». Загальна кількість ЛЗ групи Р03 в Державному реєстрі лікарських засобів (ДРЛЗ) становить 9 ЛЗ, з них для лікування педикульозу 4 ЛЗ, а для лікування корості (бензилбензоат у різних ЛФ) – 5 ЛЗ [34, 35].

Розподіл зареєстрованих в Україні засобів, що діють на ектопаразитів, включаючи препарати для лікування корості, та репеленти за складом активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які належать до підгрупи Р03 представлений на рис.1.3.



Рисунок 1.3 Розподіл зареєстрованих в Україні засобів, що діють на ектопаразитів, включаючи препарати для лікування корості, та репеленти групи Р03 за складом АФІ.

В аптечних мережах України також присутні протипедикульозні засоби з групи парафармацевтики. До парафармацевтичних засобів належать косметичні

вироби, вироби медичного призначення, біологічно активні добавки, санітарно-гігієнічні засоби, тощо. Є групи парафармацевтичних засобів, які застосовуються з лікувальною метою та випускаються в різноманітних ЛФ для зовнішнього застосування та містять АФІ.

Встановлено, що до групи протипедикульозної парафармацевтичних засобів входять препарати для лікування педикульозу на основі ефірних олій та перметрину, які характеризуються значною інсектицидною активністю і певним рівнем токсичності. Перметрин представляє собою контактну нервово-м'язову отруту, яка не чинить токсичного впливу на людей та не потрапляє в системний кровообіг. Проте, необхідно з обережністю відноситись до застосування засобів, що містять у своєму складі перметрин. Лікувальні протипедикульозні засоби представлені у формі спреїв, масок, шампуней, що мають певні особливості застосування, недотримання яких впливає на ефективність використання протипедикульозних засобів.

Проте, з огляду на кількість препаратів для лікування педикульозу з точки зору спеціалістів існує дефіцит їх вибору. Це пов'язано з тим, що діючою речовиною у більшості педикуліцидів є перметрин, частка засобів на основі перметрину – понад 80%.

Досвід інших країн свідчить, що резистентність вошей до піретроїдів розвивається досить швидко. Так, за даними чеських дослідників перші повідомлення про формування резистентних популяцій вошей з'явилися через 7 років від початку застосування засобів на основі синтетичного піретроїду перметрину [36]. Аналогічне явище спостерігали в Аргентині: перметрин почали широко використовувати в 1990 р., а перші резистентні до нього популяції вошей були зареєстровані в 1997 р. [37]. Швидке формування стійкості вошей до піретроїдів пов'язане з багаторічним застосуванням ДДТ та інших хлорорганічних сполук, оскільки механізм їхньої дії схожий: основним місцем дії піретроїдів і ДДТ є чутливі до зміни напруги натрієві канали в мембранах нервових клітин членистоногих.

Відомо, що резистентні до піретроїдів популяції вошей можуть залишатися чутливими до інсектицидів з інших груп хімічних сполук. Так, за даними літератури, головні воші, резистентні до перметрину (показник резистентності від 2 до 557), були чутливі до фосфорорганічних сполук (ФОС): малатіону і піриміфос – метилу [38].

Таким чином, в умовах формування резистентності вошей до перметрину як альтернативи хімічним засобам виступають лише 2 педикуліциди, що містять активні речовини з іншої групи хімічних речовин ФОС (фентіон, малатіон).

Отже, можна зазначити, що в широкому спектрі педикуліцидних засобів, що реалізуються через аптечну мережу, переважають препарати, що містять в якості ДР піретроїди, головним чином перметрин. Формування у вошей резистентності до піретроїдів зумовлює необхідність застосування препаратів на основі інсектицидів з іншим механізмом дії. На тлі ситуації, що склалася, необхідний постійний моніторинг чутливості вошей до різних груп інсектицидів та розробка нових вітчизняних педикуліцидних засобів.

## Висновки до розділу 1

1. Розглянуто проблематику захворюваності військовослужбовців на педикульоз під час війни, встановлено, що педикульоз є значущою, загально-соціальною та медичною проблемою сьогодення і є загрозовою за своїми розмірами як у мирні часи, так і в період військових дій.

2. Проаналізована загальна характеристика педикульозу в залежності від збудників паразитарних хвороб людини. Встановлено, що всі представники ряду є специфічними паразитами, оскільки не передаються між різними видами або від тварин до людей, та мешкають на шкірі, волоссі тварин та людей.

3. Розглянули місцеві інсектициди та/або препарати, що використовуються для лікування зараження головними вошами які використовуються в країнах ЄС та США.

4. Провели аналіз ринку лікарських засобів України для лікування педикульозу В Україні для лікування педикульозу наявний «Протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Симптоматичне лікування педикульозу». У Протоколі фармацевта подано інформацію про проведення фармацевтичної опіки лише при відпуску лікарських засобів, що діють на ектопаразитів, включаючи коростяних кліщів, а саме: бензилбензоат та перметрин. Проте, досвід інших країн свідчить, що резистентність вошей до піретроїдів розвивається досить швидко, тому необхідно використовувати в якості АФІ інгредієнти з іншої групи хімічних речовин та з іншим механізмом дії.

## РОЗДІЛ 2

### ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнту з протипедикульозними властивостями для фармацевтичної розробки

Нещодавно FDA схвалила новий лікарський засіб для лікування педикульозу у пацієнтів старше 6 міс. Абаметапір (Xeglyze) випускається у формі лосьйону для місцевого застосування (0,74%) та на відміну від більшості протипедикульозних засобів має високу овіцидну активність – знищує і вошей і їх яйця (гниди). Абаметапір є інгібітором ферментів металопротеїназ, які життєво необхідні вошам в процесі вилуплення з яєць та подальшої диференціації. Овіцидна активність абаметапіру *in vitro* складає 90-100%. В клінічних дослідженнях III фази ефективність абаметапіру після однократного нанесення склала 81%. До найбільш поширених побічних ефектів препарату відносяться: почервоніння (4%), свербіж (3,2%), печіння (2,6%) шкіри, контактний дерматит (1,7%), блювота (1,7%), подразнення очей (1,2%), зміна забарвлення волосся (1,0%) [39, 40].

Абаметапір представляє унікальний механізм дії внаслідок широко поширеної резистентності до класичних нейротоксичних засобів для лікування вошей, піретроїдів і піретринів. Піретроїди, які вперше з'явилися на початку 1980-х років, були найпоширенішими препаратами в Сполучених Штатах для боротьби з головними вошами. Однак, спочатку ефективність піретроїдів становила на рівні 96 - 100% пацієнтів, проте, згодом, широка резистентність призвела до ефективності на рівні 42,9%, а в деяких інших дослідженнях взагалі були виявлені навіть нижчі показники ефективності [41, 42, 43]. Мутації стійкості до піретринів виникають у майже 99,6% популяцій у Сполучених Штатах [44]. Малатіон, фосфорорганічний інсектицид і поширений препарат другого ряду, також піддається дедалі більшій стійкості [45]. Навіть нещодавно схвалені препарати для лікування головних вошей, такі як івермектин у 2012 році, почали виявляти резистентність у польових умовах. Зростаюча стійкість до



багатьох варіантів лікування вошей робить схвалення абаметапіру важливим для клінічної допомоги. Пряма овіцидна дія абаметапіру робить його ефективним вже після першого нанесення. Крім того, було зазначено, що інгібування різних металопротеїназ на різних етапах життєвого циклу головної воші відповідає за ефективність абаметапіру [46]. Цей мультимодальний механізм дії може стримувати розвиток резистентності до абаметапіру, оскільки одна точкова мутація навряд чи зруйнує його ефективність.

Отже, питання вибору протипедикульозного засобу має вирішуватись з урахуванням всіх факторів для забезпечення найбільшої ефективності від лікування, тому в якості АФІ обрали абаметапір.

#### Абаметапір ( торгова марка Xeglyze)

За фізико-хімічними властивостями абаметапір добре розчиняється у воді, належить до класу органічних сполук, відомих як біпіридини та олігопіридини. Це органічні сполуки, що містять два піридинових кільця, пов'язані між собою.

*Формула*  $C_{12}H_{12}N_2$

*Назва CAS* 5,5'-диметил-2,2'-біпіридин

*Регістраційний номер CAS* 1762-34-1

*Точка плавлення* - 114,5-115,0 °C

*Молекулярна формула*  $C_{12}H_{12}N_2$

*Молекулярна маса* 184,24

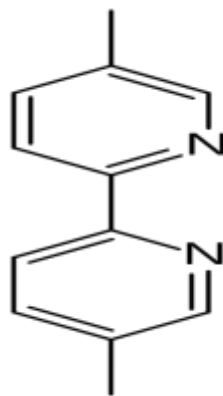


Рисунок 2.1 Структурна формула абаметапіру

Фармакодинаміка. Встановлено, що абаметапір пригнічує всі стадії розвитку ембріона головних і платтяних вошей, впливаючи на ферменти, критичні для цього процесу. Його переважаючий метаболіт, абаметапір карбоксильний, має тривалий час перебування в організмі з орієнтовним періодом напіврозпаду  $71 \pm 40$  годин або довше у дорослих - оскільки було показано, що цей метаболіт інгібує ферменти цитохрому P450 *in vitro*, слід уникати використання субстратів CYP3A4, CYP2B6 або CYP1A2 протягом двох тижнів після введення абаметапіру.

Оскільки абаметапір не викликає резистентності у мікроорганізмів, ефективний протягом тривалого часу та є більш м'якою та безпечною альтернативою іншим протипедикульозним речовинам, фармацевтична розробка лікарської форми на основі цього АФІ є цілком обґрунтованою.

## **2.2 Обґрунтування вибору лікарської форми**

Розширення асортименту лікарських препаратів для місцевого застосування є одним із завдань фармацевтичної технології. Один із варіантів вирішення даної задачі реалізується за допомогою переведення існуючих лікарських препаратів в нову для них лікарську форму – спрей, що забезпечує менший прояв побічних ефектів в порівнянні з формами для прийому всередину.

Протипедикульозні засоби - це завжди лікарська форма для зовнішнього застосування. Найчастіше протипедикульозні засоби використовують у формі шампуню, лосьйону, рідше мусу (ХедРінг Некст мус для знищення вошей і гнид).

У випадку лікування військовослужбовців використання шампуню не доцільне, так як необхідно використовувати велику кількість води, щоб змити комплекс ПАР, які дають стійку пінку та змивають жирові забруднення, тому використання шампуню не завжди є кращим вибором з огляду на необхідність дотримання процедури нанесення та гігієнічних вимог при використанні. Серед альтернатив може бути використання спреїв, оскільки вони значно простіші та зручніші при застосуванні у польових умовах. Спреї також мають більше

переваг в порівнянні з іншими лікарськими формами з точки зору безпеки та переносимості. Спрей легкий у використанні, забезпечує гнучку дозу препарату та зменшує виникнення подразнення шкіри, тому пацієнтам не потрібно мити руки після нанесення.

*Спреї* належать до препаратів, що знаходяться під тиском. На відміну від аерозолі спреї не містять пропелентів, а тиск, який необхідно утворити для евакуації вмісту (дисперсний струмень), можна досягнути за допомогою використання механічного розпилювача (клапан насосного типу (мікронасоса)), або за рахунок прикладання фізичної сили для стискання полімерного балона (так званий «розпилювач») [47].

Тиск усередині балона спрею дорівнює атмосферному тиску, тому значно спрощуються вимоги до матеріалів контейнера і його механічних властивостей. В якості матеріалу для пакування найчастіше використовують скло і полімерні матеріали [47].

Спреї, маючи переваги аерозольної упаковки, позбавлений недоліків, пов'язаних із застосуванням флаконів під підвищеним тиском і використанням пропелентів в якості газу носія: порівняно висока вартість, складність, небезпека, можливість вибуху балона при ударі або зберіганні в неправильному температурному режимі, висока займистість, пожежо- і вибухонебезпеки, незручність при транспортуванні, негативний вплив хладону на озоновий шар землі. Порівнюючи препарати, що мають лікарську форму, - аерозоль і спреї, треба відмітити, що при аерозольному способі розпилення, середній розмір часток складає 0,1-0,5 мкм, при використанні спрею - 5-50 мкм. Більшість лікарських препаратів, що випускаються у формі аерозоля, без створення надмірного тиску у балоні втрачають здатність до розпилення.

Таким чином, стає зрозумілою необхідність створення лікарських композицій препаратів у формі спрею, що мають протизапальні, антимікробні, знеболюючі, протипедикулоцидні властивості, здатні до розпилення без використання пропелента і надмірного тиску.

## Класифікація спреїв:

- 1) за дисперсійним станом :
  - спреї-розчини (водні, спиртові та ін.),
  - спреї-суспензії
  - спреї-емульсії;
- 2) по типу застосування:
  - медичні,
  - ветеринарні,
  - косметичні
- 3) по типу дії на організм:
  - місцеві,
  - системні;
- 4) по місцю застосування
  - зовнішні,
  - назальні,
  - оромукозні;
- 5) по фармакологічному ефекту класифікують на:
  - антисептичні,
  - протизапальні,
  - ранозагоювальні,
  - знеболювальні,
  - протинабрякові,
  - протівірусні.
- 6) по типу дозування спреї бувають:
  - дозовані,
  - недозовані

Спрей належить до рідких лікарських форм, що є розчином, емульсією або суспензією і призначені для забезпечення місцевого або системного ефекту.

Лікарському засобу у формі спрею притаманні такі властивості, як:

- відносна швидкість настання терапевтичного ефекту;

- терапевтичний ефект досягається у меншій дозі препарату за рахунок диспергування частинок лікарського засобу;
- забезпечується точне дозування при використанні клапанів, що дозують;
- невеликий розмір часток обумовлює високий рівень їх проникнення;
- можливість застосовувати лікарські речовини у тих випадках, коли введення їх через шлунково-кишковий тракт не забезпечує бажаного ефекту внаслідок руйнівної дії шлункового соку;
- нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції, що дозволяють зменшити побічну дію лікарських засобів, яка може виявлятися за їх системної дії;
- герметичність флакона протягом усього терміну використання препарату;
- гігієнічний, зручний та швидкий спосіб застосування [48].

Сучасні мікронасоси дозволяють використовувати лікарські речовини, що знаходяться в стані не тільки розчинів, але також суспензій або емульсій, що дозволяє використовувати широкий спектр діючих та допоміжних речовин, що використовуються у складі лікарського засобу у формі спрею. На спреї можуть бути замінені лікарські засоби, які раніше були представлені у вигляді крапель, мазки, гелей тощо.

Лікарські засоби у формах спреї мають низьку собівартість їх виробництва та витрат на розробки рецептур. Однак дана форма доставки стикається з проблемою через її механізм пасивної дифузії для транспортування ліків. Тому під час фармацевтичної розробки спрею як лікарської форми необхідно провести широкі дослідження її стабільності та безпеки, а також забезпечити оптимізацію рецептур для економічної доцільності готового засобу. Спреї є неоклюзійною системою, яка має зменшити подразнення шкіри, тому формулювання має бути зосереджено на зменшенні або покращенні ознак подразнення шкіри, спричинених препаратами та їх допоміжними речовинами.

### 2.3 Обґрунтування вибору допоміжних речовин

У данній ЛФ для використання у одній формуляції з абаметапіром (АФІ) пропонується в якості ДР використовувати пантенол та гліцерин.

Пантенол (Pantothenol) — спиртова форма пантотенової кислоти вітаміну В5. Він легко проникає в шкіру, утримуючи воду, і є зволожувачем і пом'якшувачем. Пантенол пом'якшує ознаки запалення і стимулює епітелізацію [49].

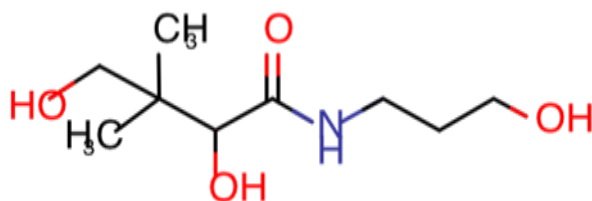


Рис. 2.2 Структурна формула пантенолу

Хімічна формула:  $C_9H_{19}NO_4$

Молярна маса: 205,254

Пантенол є рацемічною сумішшю, що містить як правообертаючу форму (декспантенол), так і лівообертаючу форму (левопантенол). У той час як пантотенова кислота є оптично активною, тільки правообертаюча форма (декспантенол) є біологічно активною, однак обидві форми володіють зволожуючими властивостями [50].

*Фармакодинаміка.* Декспантенол, активна форма пантенолу, ферментативно розщеплюється з утворенням пантотенової кислоти (вітамін В5), яка є важливим компонентом коензиму А, який діє як кофактор у багатьох ферментативних реакціях, важливих для метаболізму білка в епітелії [49, 51].

Завдяки гарній проникаючій здатності та високій локальній концентрації декспантанол використовується в багатьох ЛП, таких як мазі, лосьйони для лікування дерматологічних захворювань, задля полегшення симптомів свербіжу або для швидшого сприяння загоєнню. Крім того, він діє як місцевий захисний засіб, зволожувач і має протизапальні властивості [49].

*Фармакокінетика.* Декспантенол швидко абсорбується шкірою, після чого одразу перетворюється на пантотенову кислоту та додається до внутрішнього депо вітаміну. У крові пантотенова кислота зв'язується з протеїнами плазми крові (переважно з  $\beta$ -глобулінами та альбуміном). У здорових дорослих пацієнтів концентрація становить приблизно 500–1000 мкг/л та 100 мкг/л у крові та сироватці крові відповідно. Пантотенова кислота не метаболізується в організмі та виводиться у незміненому вигляді. У дорослих виділяється із сечею 2–7 мг пантотенової кислоти на добу, у дітей – 2–3 [49].

*Гліцерин (гліцерол)* — триатомний спирт. Це означає, що в молекулі цього спирту три гідроксильні групи приєднані до трьох атомів вуглецю.

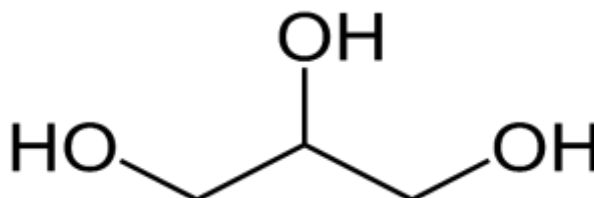


Рисунок 2.3 Структурна формула гліцерину

CAS number	56-81-5
Хімічна формула	$C_3H_8O_3$
Молекулярна маса	92,0938
Густина	1,261 г/см <sup>3</sup>
Тпл	17,8 °C
Ткип	290 °C
Кислотність (pKa)	~14

*Фармакокінетика.* Гліцерин майже не проникає крізь шкіру, але добре проникає крізь слизові оболонки.

*Метаболізм.* Гліцерин є субстратом для синтезу триацилгліцеринів і фосфоліпідів у печінці та жировій тканині. Коли жир метаболізується як джерело енергії, гліцерин і жирні кислоти вивільняються в кров. Циркулюючий гліцерин не глікує білки та не призводить до утворення прогресуючих кінцевих продуктів глікації. У деяких організмах гліцериновий компонент може безпосередньо входити в шлях гліколізу, щоб забезпечити субстрат для виробництва енергії або глюкози. Перед використанням у гліколізі чи глюконеогенезі гліцерин необхідно

перетворити на проміжний гліцеральдегід-3-фосфат. Метаболізм гліцерину регулюється ферментами гліцеринкіназа, (цитозольна) NAD<sup>+</sup>-залежна G3P-дегідрогеназа та (мітохондріальна) FAD-пов'язана G3P-дегідрогеназа [52].

*Антимікробна дія.* Гліцерин проявляє антимікробну дію проти *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis* знижуючи популяції життєздатних клітин. Антимікробний ефект гліцерину був більш вираженим при 36 °С порівняно з 4 °С. Ці результати були пов'язані з морфологічними змінами бактерій, що свідчить про різні механізми пошкодження. Крім того, грамнегативні види є більш сприйнятливими, ніж грампозитивні, ймовірно, через різницю в структурі бактеріальної стінки між групами [52]. Гліцерин чинить віруліцидну дію. Дія гліцерину пояснюється впливом на ферментативні процеси розпаду нуклеїнових кислот. Віруліцидна дія залежить від його температури та концентрації.

*Шлях виведення.* Приблизно 7-14 % дози виводиться з сечею в незміненому вигляді протягом 2,5 години.

*Токсичність.* Гліцерин має дуже низьку токсичність при попаданні всередину; щурі LD50 (перорально) - 12600 мг/кг миші LD50 (перорально) - 4090 мг/кг; людина TDLo (перорально) - 1428 мг/кг [52].

У якості розчинника використовуємо воду очищену.

*Вода очищена (ДФУ),* Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP), прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху, хімічна формула H<sub>2</sub>O

CAS № 7732-18-5

Мол. м. 18,02

T кип. 100 °С;

критичний тиск 22,1 мПа (218,3 атм);

T крит. 374,2 °С;

діелектрична константа D<sub>25</sub> 78,54;

дипольний момент 1,76 (у бензені при 25 °С) та 1,86 (у діоксані при 25 °С);

константа іонізації 1,008 × 10<sup>-14</sup> (25 °С);



Т пл. 0 °С;	1,3330;
питома вага	0,9971 (25 °С);
поверхневий натяг	71,97 мН/м (25 °С);
динамічна в'язкість	0,89 мПа·с.

Основні параметри якості води наведені у таблиці 2.1 [53].

Таблиця 2.1 Параметри якості води для формуляції лікарського засобу

Параметр	Характеристика
Опис	Прозора безбарвна рідина без запаху та смаку
рН	від 5,0 до 7,0
Електропровідність	не більше 1 мкСм/см
Кислотність/лужність	Після додавання розчину метилового червоного отриманий розчин не повинен бути червоним. При додаванні розчину бромтимолового синього отриманий розчин не повинен бути синім.
Амоній	Тестовий розчин амонію не повинен забарвлюватися інтенсивно порівняно зі стандартним розчином.
Кальцій та магній	Під час реакції на кальцій та магній повинен бути чистий синій колір
Важкі метали	Не більше 0,1 ppm
Хлориди	Під час тестування на хлориди зовнішній вигляд розчину не повинен змінюватися принаймні 15 хвилин.
Нітрати	Не більше 0,2 ppm
Сульфати	При тестуванні на сульфати, зовнішній вигляд розчину не повинен змінюватися протягом принаймні 1 години.
Залишок після випаровування	Не більше 0,001%
Загальна кількість бактерій	Не більше 100 КУО/мл
Загальна кількість грибків	Не більше 100 КУО/мл
<i>Escherichia Coli</i>	Відсутні
<i>Salmonella</i>	Відсутні
<i>Pseudomonas aurogenosa</i>	Відсутні
<i>Staphylococcus aureus</i>	Відсутні

Хімічний склад води, а також вид та концентрація домішок залежить від джерела постачання. Воду питну отримують з води природної шляхом очищення коагуляцією, осадженням, фільтрацією нерозчинних домішок, видаленням патогенних мікробів завдяки аерації, використанню хлору або кип'ятінням. Має здатність зміщення з полярними розчинниками.

У фармацевтичній промисловості використовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які виготовляють на підприємстві з води питної шляхом дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу.

Вода очищена зберігається протягом трьох діб у щільно закритих ємностях, в умовах, що унеможливають розвиток мікробів. Вода для ін'єкцій зберігається одну добу у щільно закритих ємностях в умовах, що не сприяють розвитку мікробів та забрудненню, або протягом зазначеного в нормативній документації терміну в контейнерах зі скла I або II класу, об'єм яких не перевищує 1000 мл [54.]

Так як вода є середовищем для розвитку мікроорганізмів, необхідно до складу розробляемого лікарського засобу у формі спрею ввести консервант.

*Консервант GEOGARD ULTRA( D-Glucono-1,5-lactone u sodium benzoate)* – «зелений» консервант, широкого спектру дії без парабенів та формальдегідів, прозора або злегка жовтувата рідина, розчинна у воді, відповідає стандарту ECOSERT.

INCI: Gluconolactone, Sodium Benzoate, Calcium Gluconate

Працює в межах рН 3 – 8

Відсоток введення до 1,0 %.

Geogard Ultra® — це синергетична запатентована суміш, що складається з глюконолактону та бензоату натрію. Синергія між двома інгредієнтами робить цей консервант унікальним, що забезпечує його широкий спектр ефективності. Консервуючий ефект глюконолактону Geogard Ultra® відбувається завдяки повільному вивільненню глюконової кислоти протягом всього терміну зберігання. безпечний та ефективний водний консервант широкого спектру дії. Виготовляється із клейковини кукурудзи за допомогою зброджування

особливою культурою бактерій. Має зволожуючу дію на шкіру, уповільнює процеси старіння на клітинному рівні. Використовується в косметичній та харчовій промисловості. Віднесений до "зелених" інгредієнтів, дозволений для використання в багатьох країнах світу: європейські країни, Японія, Північна та Південна Америка.

#### **2.4 Формулювання цільового профілю лікарського засобу для лікування педикульозу у формі спрею**

На основі обраної лікарської форми, а саме розчину у формі спрею, було підбрано оптимальні інгредієнти та досліджено наступний склад фармацевтичної композиції:

Таблиця 3.1 – Склад досліджуваного модельного засобу та призначення компонентів

<b>Найменування компонентів</b>	<b>Призначення компонентів</b>	<b>Вміст компонентів, %</b>
Абаметапір (Abametapir)	АФІ	0,74
Пантенол (Pantothanol)	плівкоутворювач, зволожувач	1,0
Гліцерин (Glycerin)	зволожувач	1,0
Геогард ультра Geogard Ultra	консервант	1,0
Вода очищена (Purified Water)	розчинник	До 100

Співвідношення компонентів лікарського засобу у формі спрею підбрані таким чином, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну (овіцидну) дію, глибоке проникнення в структури шкіри, а також належні споживчі властивості (запах, зручність нанесення, безпечність при нашкірному застосуванні, стійкість при зберіганні).

## Висновки до розділу 2

1. Було обґрунтовано фармацевтичну розробку лікарського засобу у формі спрею для лікування педикульозу на основі Абаметапір (Хеглізе ), овіцидна активність якого у експериментах *in vitro* складає 90-100%.

2. У якості лікарської форми був обраний спрей, враховуючи доцільність зовнішнього застосування лікарського засобу та зручність у використанні військовослужбовцями у польових умовах.

3. Обґрунтовані допоміжні речовини – пантенол, гліцерин, вода в якості розчинника. Вибір пантенолу був зумовлений завдяки гарній проникаючій здатності та високій локальній концентрації. Гліцерин є розчинником, зволожувачем, гелеутворювачем, який завдяки своїм зволожуючим властивостям здатен покращити терапевтичну ефективність розробленого спрею. Вода очищена – універсальний розчинник, який використовується в спреях для зовнішнього використання.

4. Під час фармацевтичної розробки також обґрунтований вибір «зеленого» консерванту GEOGARD ULTRA( D-Glucono-1,5-lactone и sodium benzoate) – широкого спектру дії без парабенів та формальдегідів.

5. На основі обраної лікарської форми, а саме розчину у формі спрею, було підібрано оптимальні інгредієнти рецептури модельного засобу.

## РОЗДІЛ 3

### ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДИКУЛЬОЗУ

#### 3.1 Особливості пакування та дозування протипедикульозного засобу у формі спрею

Пакування відіграє значну роль у технології спреїв у порівнянні з іншими лікарськими формами. Це пов'язано з тим, що крім основних вимог, що пред'являються до упаковки для лікарських засобів, упаковка спрею виконує також і формоутворюючу функцію, оскільки мікронасос, що відповідає за розпилення препарату, є частиною упаковки.

Упаковка спрею утворена з наступних компонентів та представлена на рис. 3.1 [55,56].

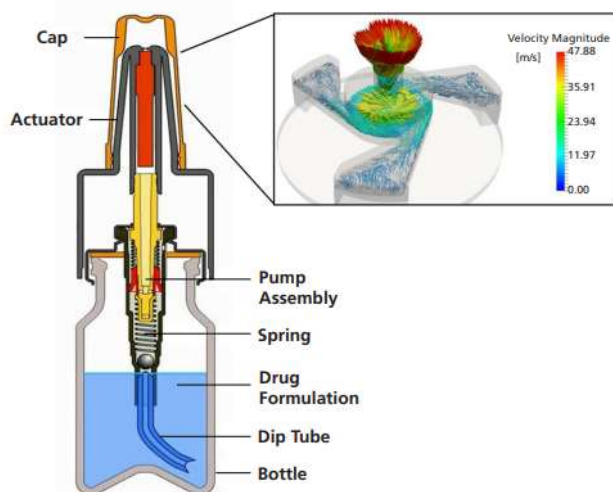


Рисунок 3.1 Дизайн упаковки компонентів спрею

Компоненти упаковки спрею:

- контейнер містить рідкий розчин препарату;
- привід мікронасоса - це частина, яку користувач натискає, щоб активувати насос. Зазвичай це кнопка або тригер, розташований у верхній частині насоса;
- клапан — механізм насоса містить односторонній клапан, який контролює потік рідини. При натисканні приводу клапан відкривається, дозволяючи рідині витіснитися з ємності;

➤ поршень є рухомих компонентом у механізмі насоса. Коли привід натискається, він рухається вниз, стискаючи повітря в камері насоса та створюючи тиск;

➤ розпилювальний наконечник/форсунка: розпилювальний наконечник є частиною насоса, через який викидається рідкий препарат. Зазвичай він призначений для диспергування рідини в тонкий туман або краплі, придатні для застосування. Розпилювальний наконечник може мати певну форму для забезпечення ефективної доставки препарату;

➤ занурювальна трубка — це довга тонка трубка, яка тягнеться від дна контейнера до рідкого препарату. Вона діє як трубопровід, що дозволяє рідині втягуватися в насосний механізм;

Коли користувач натискає на привід, насосний механізм створює тиск у контейнері, проштовхуючи рідкий препарат через занурювальну трубку в камеру насоса. Тиск зростає, поки клапан не відкриється, дозволяючи рідині витіснитися через наконечник розпилювача у вигляді туману або спрею. Потім цей туман можна вдихати через ніздрі, доставляючи ліки в носові проходи. Тиск усередині контейнера дорівнює атмосферному, що спрощує вимоги до матеріалу контейнера та його механічних властивостей. Найчастіше використовуються скло та полімерні матеріали. Значно рідше – металеві (алюмінієві) флакони.

Основним та найбільш складним елементом є упаковки мікронасос. Принцип роботи мікронасоса полягає в наступному: коли користувач натискає на привід, насосний механізм створює тиск у контейнері, проштовхуючи рідкий препарат через занурювальну трубку в камеру насоса. Тиск зростає, поки клапан не відкриється, дозволяючи рідині витіснитися через наконечник розпилювача у вигляді туману або спрею. Привід повертається у вихідне положення, потім цикл повторюється [54].

Ряд компонентів і критичних параметрів необхідно точно контролювати, щоб досягти успішної доставки дози. Різні компоненти упаковки спрею відповідають за певні робочі характеристики. Насос відповідає за чітку подачу дози, тим самим визначаючи вагу продукту. Характеристики розпилення (схема

розпилення, геометрія шлейфу і розподіл крапель за розміром), які впливають на біодоступність препарату, залежать від комбінації складу, робочих параметрів і конструкції пристрою. Зокрема, виконавча частина пристрою, що складається з отвору форсунки та вихрової каналу. Рух препарату через вихровий канал утворює обертовий конус завдяки складній комбінації обертального та осевого руху перед тим, як вийти через отвір із високою швидкістю. Саме ця частина процесу визначає розпилення препарату та подальшу доставку препарату [55].

Оскільки лікарська форма спрей для зовнішнього застосування заснована на принципі розпилення лікарської речовини на поверхню, що обробляється, то оцінка ефективності розпилення препарату є важливим для технології.

При проходженні розчину лікарського засобу через насадку розпилювання відбувається диспергування частинок, розмір яких залежить від типу насадки і складу композиції. Ці дисперговані частинки утворюють факел розпилу (рис. 3.2)

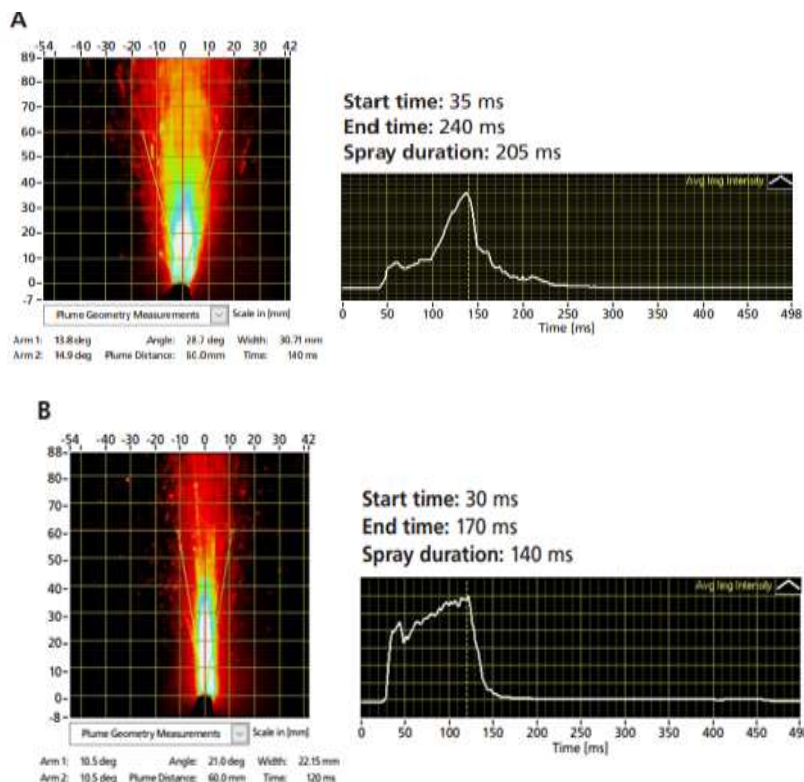


Рисунок 3.2 Відмінності в тривалості розпилення та характері факелу розпилу для кожного типу А та типу В.

Для кількісної оцінки ефективності параметрів факелу розпилу використовують різні характеристики (дисперсні, характеристики розподілу, характеристики форми, енергетичні, гідродинамічні характеристики).

Дисперсні характеристики визначають факел розпилу як сукупність частинок. Вони включають криві розподілу числа крапель по діаметрах (інтегральні і диференціальні), середній діаметр крапель, питому поверхню крапель.

Характеристики розподілу відображають профіль питомих потоків рідини перерізу факела. До них відносяться коефіцієнт радіальної та окружної нерівномірності. Коефіцієнт радіальної нерівномірності показує, наскільки розподіл щільності зрошення відрізняється від ідеально рівномірного, а коефіцієнт зовнішньої нерівномірності дозволяє оцінити, наскільки факел розпилу симетричний щодо осі.

Характеристики форми дозволяють визначати розміри факелу на певній відстані від розпилювача. До них відносяться кореневий кут факела, діаметр факела на відстані та далекобійність факела.

Енергетичні характеристики використовуються для оцінки економічності способу розпилення або пристрою, що розпилює.

Гідродинамічні параметри включають швидкість крапель і газу будь-якому перерізі. Вони необхідні розрахунку тепломасообмінних процесів, які у розпилах.

Серед методів, що дозволяють досліджувати потоки аерозолів, передбачається на виробництві використовувати телевізійні. Їх переваги відомі та підтвержені багатьма експериментальними дослідженнями. Поєднання телевізійної камери, лазера та комп'ютера як єдиної вимірювальної системи створює необмежені можливості для вирішення багатьох завдань щодо вивчення явищ, що відбуваються у факелі розпилу, вимірювання його геометричних параметрів та створення паспорта (протоколу).



### 3.2 Визначення фармако-технологічних показників спрею

У процесі фармацевтичної розробки спрею можна виділити два критичні стани:

1 - рідина (розчин, суспензія, емульсія), що містить активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ);

2 композиція АФІ з допоміжними речовинами (ДР), поміщена у флакон з розпилюючим пристроєм (первинна упаковка).

Для кожного з цих станів в залежності від дисперсійного стану, способу застосування і фармакологічної дії існує набір фармацевтико-технологічних показників .

Стандартизація аерозольних пакувань на підприємствах проводиться відповідно до НД і включає в себе кілька видів контролю:

- органолептичний;
- фізико-хімічний;
- хімічний;
- біологічний (якщо у складі є серцеві глікозиди, тощо).

ДФУ передбачає контроль лікарських препаратів, що знаходяться під тиском, за такими показниками:

- опис,
- перевірка на герметичність контейнера,
- вимірювання тиску всередині контейнера,
- визначення відсотка виходу вмісту контейнера,
- ідентифікація,
- супровідні домішки,
- мікробіологічна чистота,
- кількісне визначення АФІ і антимікробних консервантів,
- перевірка роботи клапана.

Для аерозольних пакувань, оснащених дозувальним клапаном, додатково контролюють:

- середню масу ЛЗ в одній дозі;

- кількість доз, що видаються.

Для ЛЗ, призначених для загальної дії, у вигляді суспензій або емульсій, що знаходяться під тиском з клапаном дозувальної дії, додатково контролюють *однорідність дозування*.

Для ЛЗ, що перебувають під тиском у вигляді суспензій, призначених для введення в бронхи і легені, додатково контролюють *розмір часточок*.

### **3.3 Опис технології виробництва лікарського засобу**

Технологія виробництва спрею передбачає послідовний багатостадійний виробничий процес, що зокрема включає підготовку сировини та елементів пакування, приготування фармацевтичного розчину, його фасування у контейнери, а також маркування та пакування у вторинну упаковку [55, 56].

#### ***Стадія 1. Підготовка сировини***

Abametapir та Geogard Ultra відважують на терезах. Необхідну кількість пантенолу та гліцерину перевантажують за допомогою вакуумного-насосу із тари та зважують. Зважену сировину в переносних ємностях з ідентифікаційними картками «Підготовлена сировина» закривають кришками та передають на приготування розчину. В процесі підготовки сировини контролюється її маса та відповідність фізико-хімічних показників специфікації.

#### ***Стадія 2. Приготування розчину***

В реактор за допомогою дозуючого насоса завантажують заданий об'єм води очищеної із контуру розподілу води. Потім в реактор при перемішуванні завантажують Abametapir та Geogard Ultra. Перемішування продовжують до повного розчинення компонентів та до одержання однорідного розчину, що контролюється.

#### ***Стадія 3. Змішування компонентів***

Після повного розчинення компонентів в реактор при перемішуванні за допомогою вакуум-насосу завантажують розрахункові об'єми пантенолу та гліцерину із ємності. Продовжують перемішування до одержання однорідного розчину, який пісоя контролю передається на пакування.

#### ***Стадія 4. Наповнення контейнерів розчином***

Розчин з реактора передавлюють за допомогою стиснутого азоту через патронний фільтр по трубопроводу в прийомну ємкість машини для наповнення та закупорювання контейнерів. Розчин із прийомної ємності машини наповнення контейнерів через дозуючі насоси подається у контейнери. В процесі наповнення здійснюється періодичний контроль об'єму наповнення.

Після наповнення контейнери по транспортеру надходять на закупорювання з використанням відповідних дозуючо-закупорювальних елементів. Закупорювальні елементи завантажують із пересувних ємкостей у вібробункери машини для наповнення та закупорювання.

Закупорені контейнерів накопичуються на поворотному столі та по конвеєру поступають на етикетувальну машину, де здійснюється друк на етикетках-самоклейках номеру серії і терміну придатності і наклеювання етикеток на контейнери.

В процесі маркування контролюється (візуально):

- правильність встановлення номеру серії і терміну придатності,
- якісне прикріплення та цілісність етикетки, чіткість друку номеру серії і терміну придатності.

Після наклеювання етикеток, контейнери проходять станцію відбраковки, де ультрафіолетовими датчиками відбраковуються контейнери з дефектами етикетування (відсутність на етикетках штрих-коду, відсутність друку, відсутність етикетки) і відводяться з лінії в бункер забракованих контейнерів. Всі контейнери, що пройшли контроль якості, виводяться далі на конвеєр і через накопичувальний стіл поступають на машину пакування в пачки.

#### ***Стадія 5. Пакування контейнерів у пачки***

Пакування контейнерів у пачки проходить на спеціальній машині пакування у пачки, де відбувається складання інструкції до медичного застосування, формування пачки, друк на пачці номеру серії і терміну придатності, вкладання інструкції до медичного застосування, контейнера з

розчином та закриття пачки. В процесі пакування в пачки контролюється (візуально) :

- правильність встановлення номеру серії і терміну придатності,
- цілісність пачки, чіткість друку номеру серії і терміну придатності.

За допомогою датчиків контролюється наявність інструкції для медичного застосування, контейнеру в пачці, друк номеру серії і терміну придатності. Забракована продукція відводиться у бункер бракованих контейнерів. Лічильники машини рахують кількість якісної та бракованої продукції.

### ***Стадія 6. Групове пакування***

Пачки по конвеєру поступають на машину пакування пачок в ящики, де автоматично відбувається формування групового ящика із гофрокартонної заготовки, вкладання пачок в ящик і обклеювання ящика з готовою продукцією клейовою стрічкою. Після виходу ящика на випускний конвеєр, в верхній лівій частині ящика наклеюється етикетка групова, попередньо промаркована номером серії та терміном придатності вручну за допомогою маркувального штампу, етикетка-самоклейка контролю розкриття на ящики та етикетка-самоклейка температури зберігання.

На основі розробленої технології виробництва складаємо технологічну схему виробничого процесу [57, 58]. Технологічна блок-схема представлена на рис. 3.3.

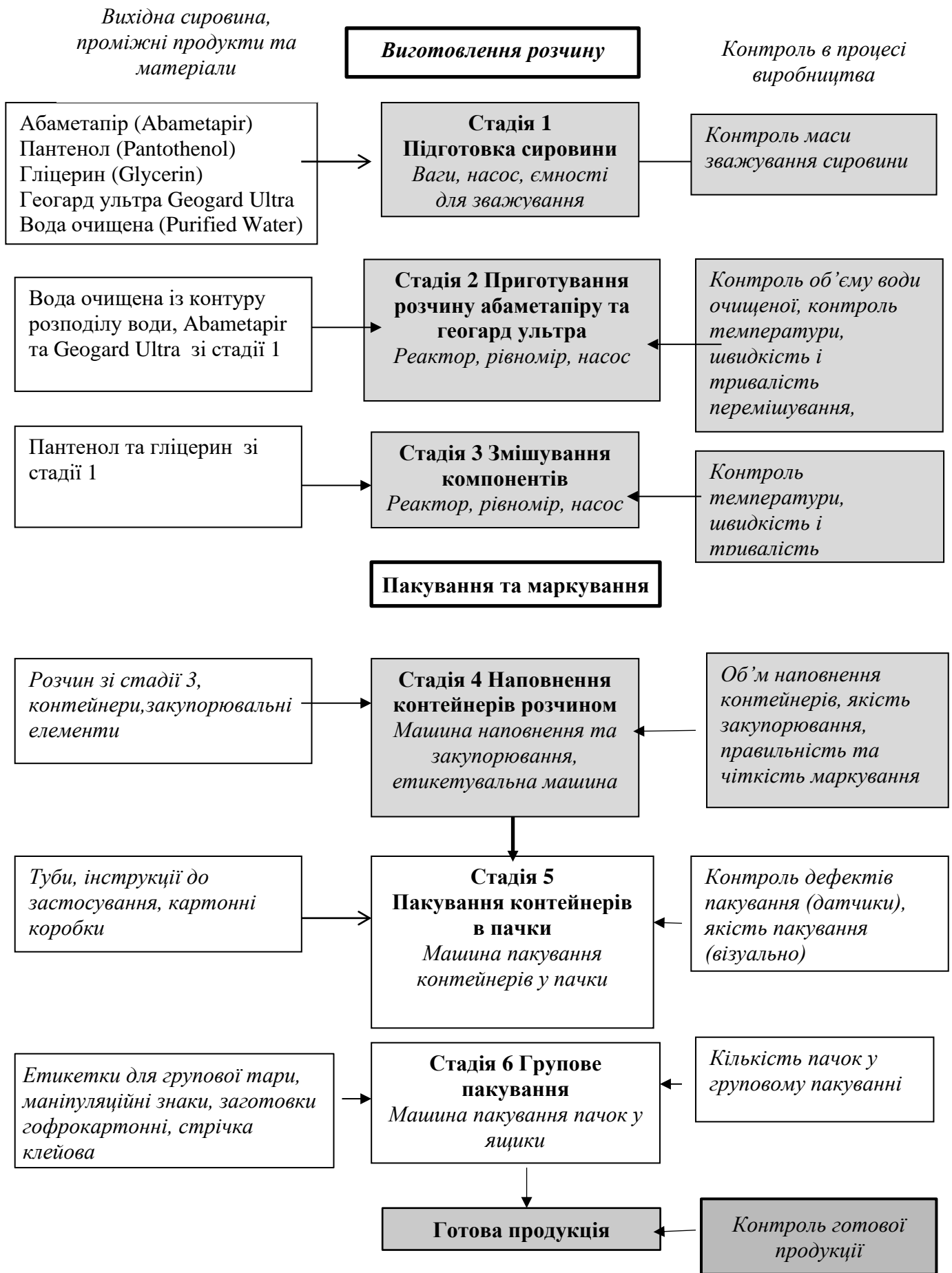


Рисунок 3.1. – Технологічна схема виробництва протипедикульозного спрею

### **3.4 Розробка валідаційного мастер-плану (Validation Master Plan )**

Процес виробництва розробленого протипедикульозного спрею є критичним аспектом, який безпосередньо впливає на його якість, безпеку та ефективність. Валідація має важливе значення, щоб гарантувати, що виробничі процеси відповідають заздалегідь визначеним специфікаціям і стандартам якості. Це допомагає ідентифікувати, контролювати та мінімізувати потенційні ризики, пов'язані з виробничим процесом [59-61].

Лікарські засоби, включно з протипедикульозними препаратами, контролюються згідно нормативних вимог для забезпечення їх безпеки, ефективності та якості. Впровадження валідаційного мастер-плану на підприємстві необхідно для того, щоб продемонструвати відповідність виробництва стандартам GMP [59].

Всі ЛЗ мають бути якісними, безпечними та ефективними. Розроблений ЛЗ з протипедикульозною дією призначений для використання у військово-польових умовах, зокрема для військовослужбовців, тому необхідно дотримуватися належних стандартів якості під час виробництва, тому що будь-які відхилення від виробничого процесу, може поставити під загрозу безпечність та ефективність препарату, що, в свою чергу, може призвести до загрози національній безпеці. Належна валідація має гарантувати, що препарат збереже свою цілісність, термін придатності та терапевтичні властивості протягом усього терміну придатності.

Відповідно до вимог GMP валідаційний мастер-план має включати наступні розділи:

#### **1. Вступ**

Цей валідаційний мастер-план описує стратегію валідації та підхід до виробництва протипедикульозного препарату на основі Abametapir у формі лікувального спрею. Тому, необхідним є забезпечення незмінної якості, ефективності та відповідності нормативним вимогам протягом усього процесу виробництва ліків.

#### **2. Обсяг і цілі**

## 2.1. Сфера застосування

Валідація охоплює весь процес виробництва ЛП, включаючи підготовку сировини, приготування розчину, підготовку контейнерів, наповнення, закупорювання, маркування та пакування. Крім того, валідаційний мастер-план включає валідацію критичного обладнання та аналітичних методів, які використовуються під час процесу.

## 2.2. Цілі

До основних цілей валідації належать:

- гарантувати, що продукт відповідає заздалегідь визначеним параметрам якості та специфікації.
- забезпечити відповідність виробництва нормативним вимогам, у тому числі принципам належної виробничої практики (НВП).
- встановити надійний, відтворювальний, контрольований виробничий процес.
- продемонструвати ефективність та надійність виробничого обладнання та аналітичних методів.

## 3. Політика валідації

Буде сформовано Валідаційну комісію, до складу якої ввійдуть представники відділу забезпечення та контролю якості, виробничого відділу, відділу розробки ЛЗ. До компетенції валідаційної комісії входить:

- оцінка валідаційного мастер-плану;
- пропозиції щодо складу валідаційних груп;
- керівництво валідаційними операціями;
- складання протоколів з валідації.

Валідаційна комісія також зобов'язана аналізувати дані та звітність по завершенні валідації, а також вирішувати всі інші питання, пов'язані із валідацією цього лікарського засобу.

## 4. Підхід до валідації

Підхід до валідації базується на оцінці ризику, визначенні критичних параметрів процесу, що можуть вплинути на якість продукції. Це включатиме

комплексне тестування та аналіз даних для забезпечення відповідності критеріям прийнятності, відповідно до вимог GMP та специфікації препарату.

## **5. Діяльність з перевірки**

### **5.1. Перевірка обладнання**

Стадія 1. Необхідно перевірити роботу обладнання для відважування інгредієнтів, які використовують у розробці протипедикульозного ЛЗ, щоб забезпечити його точність.

Стадії 2-3: необхідно перевірити обладнання для приготування розчину, зосереджуючись на його здатності забезпечити повноту розчинення та однорідність приготованого розчину.

Стадії 4-6: необхідно перевірити функціональність, точність і узгодженість роботи кожної машини на відповідних етапах (наповнення, закупорювання, маркування, пакування у вторинну упаковку).

### **5.2. Перевірка процесу**

Підготовка сировини: необхідно бути певними, що процес зважування здійснюється у спосіб, що забезпечує необхідну точність вимірювань.

Приготування розчину: необхідно перевірити весь процес приготування розчину, забезпечуючи належне змішування, правильне вимірювання об'єму та дотримання заданих параметрів процесу.

Наповнення та закупорювання: необхідно перевірити процес наповнення та закупорювання, включаючи точність дозування та герметичність.

Маркування та пакування: необхідно перевірити процес маркування та пакування, щоб забезпечити правильне маркування, належне пакування та дотримання специфікацій.

### **5.3. Перевірка очищення обладнання**

Потрібно перевірити процедури очищення для всього обладнання, що використовується у виробничому процесі, щоб переконатися, що між партіями не відбувається перехресного забруднення.

### **5.4. Валідація аналітичних методик**



Аналітичні методи, що використовуються для контролю якості, мають бути валідовані, включаючи методики аналізу вмісту в розчині Abametapir, пантенолу. Валідація проводиться, щоб забезпечити валідаційні характеристики методик (правильність, точність, специфічність, лінійність, межі виявлення, діапазон застосувань).

## **6. Протоколи валідації**

Детальні протоколи валідації мають будуть розроблені для кожної діяльності з валідації із зазначенням критеріїв прийнятності, методів випробувань, планів вибірки та формату звітності.

## **7. Графік валідації**

Має бути встановлено комплексний графік діяльності з валідації, який узгоджуватиметься із загальним графіком функціонування підприємства, забезпечуючи належне тестування та аналіз.

## **8. Документація та звітність**

Документація щодо валідаційної діяльності, результатів, відхилень, коригувальних дій, включаючи остаточні звіти з валідації має зберігатися протягом часу не менше, ніж до проведення повторної валідації.

## **9. Контроль змін та повторна валідація**

Цей валідаційний мастер-план передбачає проведення повторної валідації у разі внесення суттєвих змін в технологічний процес, обладнання, аналітичні методики, або при змінах нормативних вимог до виробничого процесу. Контроль змін і проведення повторної валідації необхідне для забезпечення постійного ефективного виробництва ЛЗ.

Розроблений валідаційний мастер-план має сприяти керівництву з валідації у виробництві безпечного та ефективного протипедикульозного препарату у формі спрею відповідно до нормативних вимог та галузевих стандартів. Валідаційний мастер-план має на меті забезпечення структурованого підходу до перевірки критичних параметрів, процесів і обладнання, гарантуючи постійну якість і ефективність протягом усього виробничого процесу.

### **Висновки до розділу 3**

1. Обґрунтовані особливості пакування та дозування протипедикульозного засобу у формі спрею, так як упаковка спрею виконує також і формоутворюючу функцію, оскільки мікронасос, що відповідає за розпилення препарату, є частиною упаковки.

2. Визначили фармако-технологічних показників розробленого протипедикульозного спрею, адже у процесі фармацевтичної розробки спрею необхідно контролювати рідину (розчин, суспензія, емульсія), що містить активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) та композицію АФІ з допоміжними речовинами (ДР), поміщену у флакон з розпилюючим пристроєм (первинна упаковка).

3. Розробили блок-схему виробництва протипедикульозного спрею, та описали стадії технологічного процесу, відмітили критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.

4. Розробили валідаційний мастер-план (Validation Master Plan ) для сприяння керівництву з валідації у виробництві безпечного та ефективного протипедикульозного препарату у формі спрею відповідно до нормативних вимог та галузевих стандартів.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідили проблематику захворюваності військовослужбовців на педикульоз під час війни;
2. Розглянути методи профілактики для значного і довготривалого захисту від хвороб, що передаються вошами;
3. Описали особливості лікування даної патології. Проаналізували місцеві інсектициди та препарати, що використовуються для лікування педикульозу, які використовуються в країнах ЄС та США,
4. Провели аналіз ринку лікарських засобів України для лікування даного захворювання.
5. Обрали оптимальну концепцію дослідження, охарактеризували та підібрали активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини;
6. Обґрунтували зручну та ефективну лікарську форму для використання військовослужбовцями у військово-польових умовах;
7. Розробили блок-схему виробництва протипедикульозного спрею, та описали стадії технологічного процесу, відмітили критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.
8. Розробили валідаційний мастер-план (Validation Master Plan ) для сприяння керівництву з валідації у виробництві безпечного та ефективного протипедикульозного препарату у формі спрею відповідно до нормативних вимог та галузевих стандартів.

## ДОДАТКИ

## СПИСОК ВИКОРИСТ АНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wynne P. Lice Reveal Clues to Human Evolution [Електронний ресурс] / Parry Wynne // LiveScience. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.livescience.com/41028-lice-reveal-clues-to-human-evolution.html>.
2. Barbara L. F. Head Lice [Електронний ресурс] / L.F. Barbara, A.V. Joseph // Clinical Report From the American Academy of Pediatrics. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/2/392.abstract>
3. Єфіменко Геннадій. Історія створення та автентичний зміст «воєнно-політичного союзу» між УСРР та РСФРР (березень – червень 1919 р.) // Український історичний журнал. - К: ТОВ «Імекс–ЛТД», 2014. - №1. - С.120-145.
4. Lindenmann J. Typhus vaccine developments from the First to the Second World War (on Paul Weindling's 'between bacteriology and virology...'). *Hist Philos Life Sci.* 2002;24(3-4):467-485. doi:10.1080/03919710210001714513
5. Karatepe M. I. dünya savaşı yıllarında tifüs aşısının uygulanmasında türk hekimlerinin rolü [The role of Turkish physicians in the vaccination against typhus during the years of World War I]. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(2):301-313.
6. Boodman, Carl & Wuerz, Terence & Lagacé-Wiens, Philippe. (2020). Bartonella Appendix Dec 6. *Canadian Medical Association Journal.* 192. 1723-1726. 10.1503/cmaj.201170/tab-related-content.
7. Міфи Другої світової війни Дмитро Шурхало. ПАІС Львів 2011 р.140 с.
8. Jung J. DDT Resistance Korean Body Lice and Development of Insecticide Resistance Knowledge during Korean War. *Uisahak.* 2022;31(3):757-791. doi:10.13081/kjmh.2022.31.757
9. Jaga K, Dharmani C. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int J Occup Med Environ Health.* 2003;16(1):7-20.
10. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl.* 2007;28(3):423-434. doi:10.2164/jandrol.106.001701.

11. Struciński P, Ludwicki JK, Góralczyk K, et al. Stezenia insektycydów chloroorganicznych w tkance tłuszczowej gruczołu piersiowego kobiet w Polsce w latach 1997-2001 [Levels of organochlorine insecticides in Polish women's breast adipose tissue, in years 1997-2001]. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2002;53(3):221-230.
12. Beard J; Australian Rural Health Research Collaboration. DDT and human health. *Sci Total Environ.* 2006;355(1-3):78-89. doi:10.1016/j.scitotenv.2005.02.022
13. Sholdt LL, Rogers EJ Jr, Gerberg EJ, Schreck CE. Effectiveness of permethrin-treated military uniform fabric against human body lice. *Mil Med.* 1989;154(2):90-93.
14. Amanzougaghene N, Fenollar F, Raoult D, Mediannikov O. Where are we with human lice? A review of the current state of knowledge. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:474.
15. Araújo A, Ferreira LF, Guidon N, Maues Da Serra Freire N, Reinhard KJ, Dittmar K. Ten thousand years of head lice infection. *Parasitol Today.* 2000;16:269.
16. Hatam-Nahavandi K, Ahmadpour E, Pashazadeh F, Dezhkam A, Zarean M, Rafiei-Sefiddashti R, et al. Pediculosis capitis among school-age students worldwide as an emerging public health concern: a systematic review and meta-analysis of past five decades. *Parasitol Res.* 2020;119:3125–43.
17. Patel PU, Tan A, Levell NJ. A clinical review and history of pubic lice. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1181–8.
18. Light JE, Allen JM, Long LM, Carter TE, Barrow L, Suren G, et al. Geographic distributions and origins of human head lice (*Pediculus humanus capitis*) based on mitochondrial data. *J Parasitol.* 2008;94:1275–81.
19. Izri A, Guiguen C. Pediculosis and laboratory role. *Rev Francophone Lab.* 2013;454:33–9.
20. Heukelbach J, Feldmeier H. Ectoparasites—the underestimated realm. *Lancet.* 2004;363:889–91.
21. Rózsa L, Apari P. Why infest the loved ones—inherent human behaviour indicates former mutualism with head lice. *Parasitology.* 2012;139:696–700.
22. Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet.* 2000;355:819–26.

23. Ко Сі Джей, Елстон Д.М. педикульоз. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:1–14.
24. Amanzougaghene N, Akiana J, Mongo Ndombe G, Davoust B, Nsana NS, Parra HJ та ін. Головні воші пігмеїв свідчать про наявність поворотних борелій у Республіці Конго. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0005142.
25. Sangaré AK, Doumbo OK, Raoult D. Management and treatment of human lice. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8962685.
26. Coates SJ, Thomas C, Chosidow O, Engelman D, Chang AY. Ectoparasites: pediculosis and tungiasis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:551–69.
27. Veraldi S, Scanni G, Nazzaro G. “Eczema” of the nape: a marker of pthiriasis capitis. *Parasitol Int.* 2020;75: 102026.
28. Ко CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:1–14.
29. Verma P, Namdeo C. Treatment of pediculosis capitis. *Indian J Dermatol.* 2015;60:238–47.
30. Soonwera M, Wongnet O, Sittichok S. Ovicidal effect of essential oils from Zingiberaceae plants and *Eucalytus globulus* on eggs of head lice *Pediculus humanus capitis* De Geer. *Phytomedicine.* 2018;47:93–104.
31. Sanchezruiz WL, Nuzum DS, Kouzi SA. Oral ivermectin for the treatment of head lice infestation. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:937–43.
32. Про затвердження протоколів фармацевта наказ Міністерства охорони здоров'я від 05.01.2022 р. № 7 [Інтернет]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22>
33. Salavastru CM, Chosidow O, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of pediculosis pubis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(9):1425-1428. doi:10.1111/jdv.14420
34. Woods AD, Porter CL, Feldman SR. Abametapir for the treatment of head lice: a drug review. *Ann Pharmacother.* 2022;56:352–7.
35. Bowles VM, VanLuvanee LJ, Alsop H, et al. Clinical studies evaluating abametapir lotion, 0.74%, for the treatment of head louse infestation // *Pediatr Dermatol.*, 2018; 35: 616–621.

36. Rupes V., Moravec J., Chmela J. et al. A resistance of head lice (*Pediculus capitis*) to permethrin in Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 1995; 3: 1: 30—32.
37. Vassena C.V., Mougabure Cueto G. et al. Prevalence and levels of permethrin resistance in *Pediculus humanus capitis* De Geer (Anoplura: Pediculidae) from Buenos Aires, Argentina. *J Med Entomol* 2003; 40: 4: 447—50
38. Hernandez Contreras N., Isla Garcia M., Vega Correa E. Hair infestation by *Phthirus pubis* (Anoplura: Pediculidae). *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53: 1: 63—65.
39. Woods AD, Porter CL, Feldman SR. Abametapir for the treatment of head lice: a drug review. *Ann Pharmacother.* 2022;56:352–7.
40. Bowles VM, VanLuvanee LJ, Alsop H, et al. Clinical studies evaluating abametapir lotion, 0.74%, for the treatment of head louse infestation // *Pediatr Dermatol.*, 2018; 35: 616–621.
41. Koch E, Clark JM, Cohen B, et al. Management of head louse infestations in the United States—a literature review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:466-472.
42. Stough D, Shellabarger S, Quiring J, Gabrielsen AA Jr. Efficacy and safety of spinosad and permethrin creme rinses for pediculosis capitis (head lice). *Pediatrics.* 2009;124:e389-e395.
43. Stough D, Shellabarger S, Quiring J, Gabrielsen AA Jr. Efficacy and safety of spinosad and permethrin creme rinses for pediculosis capitis (head lice). *Pediatrics.* 2009;124:e389-e395.
44. Yoon KS, Previte DJ, Hodgdon HE, et al. Knockdown resistance allele frequencies in North American head louse (*Anoplura: Pediculidae*) populations. *J Med Entomol.* 2014;51:450-457.
45. Kristensen M, Knorr M, Rasmussen AM, Jespersen JB. Survey of permethrin and malathion resistance in human head lice populations from Denmark. *J Med Entomol.* 2006;43:533-538.
46. Bowles VM, Yoon KS, Barker SC, Tran C, Rhodes C, Clark MJ. Ovicidal efficacy of abametapir against eggs of human head and body lice (*Anoplura:*



Pediculidae). *J Med Entomol.* 2017;54:167-172. Published correction appears in *J Med Entomol.* 2017;54:248.

47. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та доп. – Х. : НФаУ : Новий світ-2000, 2018. – 486 с. : іл. – (Серія "Національний підручник").

48. Mandal U.K (2016) A Review on Transdermal Spray: Formulation Aspect. *Mathews Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1), 006. [http://irep.iium.edu.my/50425/1/45.\\_Review\\_Transdermal\\_ASpray\\_MJPS.pdf](http://irep.iium.edu.my/50425/1/45._Review_Transdermal_ASpray_MJPS.pdf).

49. Panthenol (n.d.). DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11204>.

50. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 4678, Panthenol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Panthenol>.

51. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). Panthenol. <https://drugs.ncats.io/drug/WV9CM0O67Z>.

52. Glycerin. DrugBank. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09462>.

53. Choudhary, A. (2023). Pharmaceutical water. *Pharmaguideline*. <https://www.pharmaguideline.com/2012/09/pharmaceutical-water.html>

54. Чуєшов, В. І., Хохлова, Л. М., & Ляпунова, О. О., (2003). Технологія ліків промислового виробництва: Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. Харків: Видавництво НФаУ; Золоті сторінки.

55. Chauhan, H., Liu-Cordero, S., Liao, L., & Werbeck, J. (2018). The Impact of Actuator Design on Multi-Dose Nasal Spray Characteristics. In *Respiratory Drug Delivery Conference 2018* (Vol. 2, pp. 497-502). <https://www.proveris.com/wp-content/uploads/2019/06/Impact-of-Actuator-Design-on-Multi-Dose-Nasal-Spray-Characteristics-RDDTucson18.pdf>.

56. The Pharmaceutics and Pharmaceutical Compounding Laboratory. (2023). Aerosols, Foams, & Sprays. <https://pharmlabs.unc.edu/labexercises/compounding/aerosols/>

57. МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Лікарські засоби. Належна виробничча практика». Київ, Україна: МОЗ України 356 с.

58. МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Технологічний процес. Документація». Київ, Україна: МОЗ України. 42 с.

59. МОЗ України. (2016). СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Настанова «Лікарські засоби. Валідація процесів». Київ, Україна: МОЗ України(23 с).

60. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q 9). Київ, Україна: МОЗ України (35 с.).

61. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q 10)». Київ, Україна: МОЗ України (24 с.)

62. Ляльков О. О., Полова Ж. М., Шумейко М. В Профілактичні засоби в медицині екстремальних ситуацій при педикульозі/Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- с. 334-336

## ДОДАТКИ

## Додаток А

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра аптечної технології ліків  
Кафедра заводської технології ліків

# Сертифікат №267

Даний сертифікат засвідчує, що

**Ляльков О. О.**

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції

**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ  
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА



## **SUMMARY**

The qualification thesis is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of a medicinal product based on abametapir in the form of a spray for military personnel. Characterization of pediculosis, treatment methods, prevention strategies was carried out, drugs available in Ukraine for the treatment of the disease were evaluated, and promising active pharmaceutical ingredients for further development were determined. Various methods used for the assessment of ovicidal activity are highlighted. Approaches to pharmaceutical development are described, including the selection of the appropriate dosage form, drug composition, and production technology.

The qualification thesis offers a comprehensive study of the development of a pharmaceutical composition for the treatment of pediculosis, from an overview of the disease and available treatments to the rationale of a new agent.

Key words: medicinal treatment, spray, abametapir, pediculosis, military personnel