

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**Інститут (факультет) біотехнології та екологічного контролю
Кафедра біотехнології і мікробіології**

«До захисту в ЕК»
Директор інституту(декан факультету)
Наталія ГРЕГІРЧАК
(підпис) (прізвище та ініціали)

« ___ » лютого 2024 р.

«До захисту допущено»
Завідувач кафедри
Віктор СТАБНІКОВ
(підпис) (прізвище та ініціали)

« ___ » лютого 2024 р.

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА**

зі спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія»
(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми «Фармацевтична біотехнологія»
на тему: «Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих
форм лікарських засобів»

Виконав(ла): здобувачка 2 курсу, групи 2

ЮРЧУК Катерина Андріївна
(прізвище, ім'я, по батькові повністю) (підпис)

Керівник КАРЛАШ Юрій Васильович
(прізвище, ім'я та по батькові повністю) (підпис)

Консультанти _____
(прізвище та ініціали) (підпис)

(прізвище та ініціали) (підпис)

Рецензент Людмила РЕШЕТНЯК
(прізвище та ініціали) (підпис)

Я як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) недозволеної допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач(ка) _____
(підпис)

Київ – 2024 р.

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) Біотехнології та екологічного контролю

Кафедра біотехнології і мікробіології

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код і назва)

Освітньо-професійна програма «Фармацевтична біотехнологія»

(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри біотехнології і
мікробіології

Віктор СТАБНІКОВ

“ 30 ” жовтня 2023 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

ЮРЧУК Катерини Андріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих форм лікарських засобів

керівник роботи КАРЛАШ Юрій Васильович, к.т.н., доц.

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

затверджені наказом закладу вищої освіти від 06 листопада 2023 року № 914-к

2. Строк подання здобувачем роботи 05.02.2024

3. Вихідні дані до роботи продуцент: *Fusarium oxysporum* NJWW-0520 (*Fusidium coccineum* NJWW-0520); цільовий продукт: фузидова кислота

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
ВСТУП. РОЗДІЛ 1. Огляд технологій виробництва мазевих форм антибіотиків
РОЗДІЛ 2. Фузидова кислота, як АФІ для виготовлення мазевих форм ЛЗ з високою протимікробною активністю. РОЗДІЛ 3. Техніко-економічне обґрунтування виробництва субстанції для лікарського засобу (ЛЗ). РОЗДІЛ 4. Обґрунтування післяферментаційних процесів. РОЗДІЛ 5. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях. РОЗДІЛ 6. Специфікація обладнання процесу біосинтезу фузидової кислоти. РОЗДІЛ 7. Опис технологічної схеми післяферментаційного виділення і очищення субстанції для одержання ЛЗ. РОЗДІЛ 8. Контроль виробництва субстанції для ЛЗ. РОЗДІЛ 9. Обґрунтування вибору технологічної схеми одержання ЛЗ. РОЗДІЛ 10. Матеріальний баланс виробництва серії ЛЗ. РОЗДІЛ 11. Специфікація обладнання етапів отримання ЛЗ. РОЗДІЛ 12. Опис

технологічної схеми отримання ЛЗ. РОЗДІЛ 13. Опис лікарського засобу згідно АНД.

5. Перелік графічного матеріалу

Технологічна схема виробництва – 1 аркуш формату А2; апаратурна схема виробництва – 1 аркуш формату А2.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 30 жовтня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Огляд технологій виробництва мазевих форм антибіотиків	01.11.2023 – 08.11.2023	
2	Фузидова кислота, як АФІ для виготовлення мазевих форм ЛЗ з високою протимікробною активністю	08.11.2023 – 12.11.2023	
3	Техніко-економічне обґрунтування виробництва субстанції для лікарського засобу (ЛЗ)	12.11.2023 – 17.11.2023	
4	Обґрунтування післяферментаційних процесів	19.11.2023 – 23.11.2023	
5	Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях	24.11.2023 – 01.12.2023	
6	Специфікація обладнання процесу біосинтезу фузидової кислоти	02.12.2023 – 14.12.2023	
7	Опис технологічної схеми післяферментаційного виділення і очищення субстанції для одержання ЛЗ	15.12.2023 – 27.12.2023	
8	Контроль виробництва субстанції для ЛЗ	27.12.2023 – 30.12.2023	
9	Обґрунтування вибору технологічної схеми одержання ЛЗ	01.01.2024 – 03.01.2024	
10	Матеріальний баланс виробництва серії ЛЗ	04.01.2024 – 05.01.2024	
11	Специфікація обладнання етапів отримання ЛЗ	06.01.2024 – 18.01.2024	
12	Опис технологічної схеми отримання ЛЗ	09.01.2024 – 12.01.2024	
13	Опис лікарського засобу згідно АНД	13.01.2024 – 15.01.2024	
14	Оформлення пояснювальної записки	15.01.2024 – 20.01.2024	
15	Виконання графічної частини роботи	15.01.2024 – 20.01.2024	

Здобувач

_____ (підпис)

Катерина ЮРЧУК

_____ (ім'я та прізвище)

Керівник роботи

_____ (підпис)

Юрій КАРЛАШ

_____ (ім'я та прізвище)

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота присвячена технології виробництва мазі на основі фузидової кислоти, що створюється штамом *Fusarium oxysporum NJWW-0520* (*Fusidium coccineum NJWW-0520*), концентрація якого в культуральній рідині становить 4,93 г/л. Мазь застосовується для місцевого лікування інфекційних захворювань шкіри, спричинених бактеріями, чутливими до дії фузидової кислоти. Мазь застосовують при сухих ураженнях та процесах, які вже стали хронічними.

Технологія отримання мазі включає допоміжні роботи (підготовку води очищеної, вентиляційного повітря, приміщень тощо) та технологічні процеси (відокремлення біомаси, екстракція та фільтрація, концентрування, осадження, відокремлення солі та її рекристалізація)

Апаратурна схема отримання антибіотичного препарату маzewої форми включає: збірники для приготування композицій поживного середовища, ферментер об'ємом 60 м³ з коефіцієнтом заповнення 0,6.

Кваліфікаційний проєкт викладено на 174 сторінках друкованого тексту, містить 12 таблиць, 4 рисунків і складається зі вступу, тринадцяти розділів, списку використаної літератури (140) та графічної частини (2 креслень).

Ключові слова: *Fusarium oxysporum NJWW-0520*, *Fusidium coccineum NJWW-0520*, мазь, антибіотик, антибіотичний препарат, фузидова кислота, резистентність, біосинтез.

ABSTRACT

The qualification work is devoted to the technology of production of fusidic acid-based ointment produced by *Fusarium oxysporum* strain NJWW-0520 (*Fusidium coccineum* NJWW-0520), whose concentration in the culture liquid is 4.93 g/l.

The ointment is used for the topical treatment of infectious skin diseases caused by bacteria sensitive to fusidic acid.

The ointment is used for dry lesions and processes that have already become chronic.

The ointment production technology includes auxiliary works (preparation of purified water, ventilation air, premises, etc.) and technological processes (biomass separation, extraction and filtration, concentration, precipitation, salt separation and its recrystallisation).

The apparatus scheme of obtaining antibiotic preparation of ointment form includes: collectors for preparation of nutrient medium compositions, a fermenter with a volume of 60 m³ with a filling factor of 0.6.

The qualification project is set out on 174 pages of printed text, contains 12 tables, 4 figures, and consists of an introduction, thirteen chapters, a list of references (140) and a graphic part (2 figures).

Keywords: *Fusarium oxysporum* NJWW-0520, *Fusidium coccineum* NJWW-0520, ointment, antibiotic, antibiotic drug, fusidic acid, resistance, biosynthesis.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	4
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЙ ВИРОБНИЦТВА МАЗЕВИХ ФОРМ АНТИБІОТИКІВ	19
1.1. Опис технологічних процесів, устаткування, матеріалів та реагентів, які використовуються для виготовлення мазевих форм	19
1.2. Розгляд сучасних методів інгредієнтних технологій для виробництва мазей, зокрема з використанням емульгаторів, розподільників, стабілізаторів і консервантів, та їх вплив на якість та стабільність	21
1.3. Огляд антибіотиків, які використовуються для виробництва мазевих форм: дослідження антибіотиків, які застосовуються для лікування шкірних захворювань, їх хімічна структура, фізико-хімічні властивості та спектр дії	26
1.4. Огляд сучасних методів оцінки якості та стабільності мазевих форм: розгляд методів, які використовуються для оцінки якості та стабільності мазей, включаючи фізико-хімічні, біологічні та мікробіологічні методи	30
1.5. Дослідження ефективності мазей: огляд клінічних досліджень та оцінка ефективності	36
1.6. Оцінка якості та безпеки мазевих форм антибіотиків	39
1.7. Переваги та недоліки використання мазевих форм антибіотиків порівняно з іншими формами дозування	43
1.8. Вплив технологічних параметрів на якість та стабільність мазевих форм антибіотиків	43
1.9. Сучасні підходи до оптимізації властивостей мазевих форм антибіотиків	46
РОЗДІЛ 2. ФУЗИДОВА КИСЛОТА, ЯК АФІ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ МАЗЕВИХ ФОРМ ЛЗ З ВИСОКОЮ ПРОТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ	47
2.1. Загальна інформація про фузидову кислоту та її використання в медицині	47
2.2. Фармакологія та фармакокінетика	48
2.2.1. <i>Механізм дії фузидової кислоти</i>	49

2.2.2. <i>Опис фармакокінетики (абсорбція, розподіл, метаболізм та виділення) фузидової кислоти</i>	50
2.3. Використання фузидової кислоти в клінічній практиці	51
2.3.1. <i>Огляд основних індикацій для застосування фузидової кислоти</i>	51
2.4. Побічні ефекти та протипоказання	53
2.4.1. <i>Огляд побічних ефектів, що можуть виникнути під час лікування фузидовою кислотою</i>	55
2.4.2. <i>Опис протипоказань для застосування фузидової кислоти</i>	56
2.5. Перспективи застосування фузидової кислоти в медицині, включаючи нові дослідження та підходи	57
РОЗДІЛ 3. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (ЛЗ)	61
3.1. Аналіз фармакологічних властивостей цільового ЛЗ на основі обраної субстанції, галузей використання, потреби у ЛЗ (нинішня та враховуючи перспективи)	63
3.2. Обґрунтування вибору форми випуску лікарського засобу (ЛЗ)	67
3.2.1. <i>Обґрунтування форми випуску ЛЗ</i>	67
3.2.2. <i>Обґрунтування вибору первинної і вторинної упаковки ЛЗ</i>	73
3.3. Обґрунтування вибору біологічного агента та поживного середовища для його культивування	78
3.4. Розрахунок потреби у субстанції для випуску ЛЗ та розрахунок річної потреби у культуральній рідині для одержання розрахованої кількості субстанції	96
РОЗДІЛ 4. ОБҐРУНТУВАННЯ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ	100
4.1. Обґрунтування важливості післяферментаційних процесів	100
4.2. Переваги післяферментаційних методів отримання фузидової кислоти	101
4.3. Інженерні аспекти післяферментаційних процесів у виробництві фузидової кислоти	102
4.4. Порівняння різних методів післяферментації на виходи та якість фузидової кислоти	102
РОЗДІЛ 5. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПО СТАДІЯХ	105
РОЗДІЛ 6. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ПРОЦЕСУ БІОСИНТЕЗУ ФУЗИДОВОЇ КИСЛОТИ	109
РОЗДІЛ 7. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНОГО ВИДІЛЕННЯ І ОЧИЩЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛЗ	111

РОЗДІЛ 8. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ЛЗ	114
РОЗДІЛ 9. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОДЕРЖАННЯ ЛЗ	126
9.1. Розрахунок річної потужності виробництва мазі на основі фузидової кислоти та кількості серій на рік	126
9.2. Обґрунтування вибору класів чистоти виробничих приміщень (підготовки персоналу, дезінфікуючих засобів, вентиляційного повітря) ..	127
9.3. Обґрунтування вибору підготовки первинної упаковки	135
9.4. Обґрунтування вибору підготовки води	137
9.5. Вибір технологічних стадій та операцій, обладнання	140
РОЗДІЛ 10. МАТЕРІАЛЬНИЙ БАЛАНС ВИРОБНИЦТВА СЕРІЇ ЛЗ	142
РОЗДІЛ 11. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ЕТАПІВ ОТРИМАННЯ ЛЗ	146
РОЗДІЛ 12. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ЛЗ ...	148
РОЗДІЛ 13. ОПИС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЗГІДНО З АНД	154
13.1. Склад лікарського засобу Фузікутан крем 2% туба 5 г	156
13.2. Специфікація	157
13.3. Методи контролю якості	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	163

ВСТУП

Обґрунтування тематики магістерської роботи

В останні десятиліття значно збільшився інтерес до мазевих форм антибіотиків в зв'язку з високою ефективністю цих форм в боротьбі з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин. Мазеві форми антибіотиків є зручним та ефективним способом локального застосування для лікування різних захворювань шкіри та м'яких тканин.

Сьогодні існує значний потенціал у поліпшенні якості та ефективності мазевих форм антибіотиків за рахунок використання сучасних технологій виробництва та оптимізації їх властивостей. Однак це потребує ретельного вивчення впливу різних факторів на властивості мазевих форм антибіотиків та розробки нових технологій виробництва з метою отримання більш ефективних та безпечних препаратів.

Також мазеві форми антибіотиків знаходять широке застосування в лікуванні дерматологічних захворювань, як-от акне, екзема, дерматит, різні форми дерматофітів та інших. Іншим важливим аспектом є застосування мазей у ветеринарній медицині для лікування тварин.

Робота з тематики «Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих форм лікарських засобів» має практичне значення для фармацевтичної індустрії. Розробка нових технологій та вдосконалення існуючих методів виготовлення мазевих форм дозволяють підвищувати якість лікарських засобів та зменшувати витрати на їх виробництво.

Крім того, у зв'язку з ростом резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, необхідно шукати нові форми та методи застосування антибіотичних препаратів, зокрема й мазевих форм, що мають більш локальний та цільовий ефект та дозволяють уникнути системних побічних реакцій.

Таким чином, проведення досліджень у галузі сучасних технологій одержання мазевих форм антибіотичних препаратів дозволить поглибити знання у цій області та сприятимуть вдосконаленню виробництва та застосування цих лікарських засобів.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ		
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>			
<i>Розроб.</i>		<i>Юрчук К.А.</i>			<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Керівник</i>		<i>Карлаш Ю.В.</i>				8	173
<i>Н. контр.</i>					ВСТУП		
<i>Консульт</i>					Кафедра БТМ		
<i>Зав. каф.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>			9		

Анотація

Ця робота є актуальним дослідженням, яке присвячено вивченню сучасних методів виробництва мазевих форм антибіотиків. У роботі будуть проаналізовані методи виробництва мазевих форм, зокрема емульсійних, гелевих та ліпосомних, а також їхні переваги та недоліки. Дослідження також охоплює синтез та властивості антибіотиків, що використовуються для виготовлення мазей, а також технології, які дозволяють підвищити ефективність застосування мазей.

У роботі будуть використані наукові джерела, які містять інформацію про новітні технології виробництва мазевих форм антибіотиків, що дозволяє досліджувати можливості їхнього використання у клінічній практиці. Результати дослідження можуть стати корисними для розробки нових антибіотичних препаратів та для вдосконалення існуючих технологій виробництва мазевих форм антибіотиків.

Отже, магістерська робота «Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих форм лікарських засобів» є важливим дослідженням у галузі фармацевтики та може бути корисною для фармацевтів та науковців, які працюють у сфері розробки та виробництва антибіотичних препаратів.

Мета

Метою магістерської роботи на тему «Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих форм лікарських засобів» є дослідження сучасних методів та технологій отримання мазевих форм антибіотиків для покращення їх фармакотерапевтичних властивостей та ефективності лікування.

Завдання

Основними завданнями дослідження є:

- аналіз сучасних методів та технологій одержання мазевих форм антибіотиків;
- дослідження фармакологічних властивостей мазевих форм антибіотиків;
- оцінка ефективності застосування мазевих форм антибіотиків у клінічній практиці;
- аналіз та підбір найбільш ефективної технології отримання АФІ.

Актуальність теми

Впровадження використання антибіотиків породило великі сподівання щодо перспектив боротьби з хворобами, спричиненими патогенними мікроорганізмами. Нині вживання антибіотиків є дуже поширеним у багатьох сферах. У медицині, ветеринарії та рослинництві їх використовують для

боротьби з інфекційними хворобами, в тваринництві – як стимулятори для росту, навіть у харчовій промисловості – для продовження терміну зберігання деяких продуктів харчування. Але разом з цим виникла загроза розвитку набутої резистентності, що з кожним роком все більше та частіше турбує фахівців медичної сфери. Відповідно до звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо глобальної системи нагляду за резистентністю до протимікробних препаратів та їхнім застосуванням за 2022 рік, стійкість до протимікробних препаратів входить до топ-10 глобальних загроз для здоров'я людини та з кожним роком підвищується, а спектр патогенних мікроорганізмів розширюється. Стійкість бактерій до антибіотиків стає глобальною та соціально-економічною проблемою всіх сфер охорони здоров'я та пов'язаних з нею галузей. В усіх регіонах, які охоплюються наглядом Всесвітньої організації охорони здоров'я задокументовано високий рівень резистентних інфекцій до широкого спектру мікроорганізмів [1].

Також слід зазначити, що згідно зі звітом ВООЗ [1], ситуація могла погіршитися у зв'язку з пандемією COVID-19, яка вплинула на здатність звітувати та оцінювати показники антимікробної реакції у кількох патогенних комбінаціях, пов'язаних з протоколами лікування захворювання.

У зв'язку з резистентністю мікробної флори до сучасних антибіотиків важливого значення набуває виключно зважене і кваліфіковане застосування антибіотиків.

Досить актуальною є розробка клінічної апробації нових ефективних антимікробних засобів локальної дії. Пошук нових антибіотичних препаратів та можливостей поєднання декількох сполук, що будуть ефективнішими, а також оптимізація процесу їхнього отримання, на сьогодні є досить важливим та актуальним питанням, оскільки сучасна медицина та лікування багатьох хвороб залежать від ефективних протимікробних препаратів.

Антибіотикам системної дії властиві певні побічні ефекти і існують певні протипоказання до їхнього застосування. Під час перорального прийому антибіотики здатні впливати на мікрофлору травного тракту, зумовлюючи появу і розвиток у кишечнику резистентних до дії препаратів штамів мікроорганізмів або стану дисбактеріозу (дисбіозу). Враховуючи тенденцію до глобальної антибіотикорезистентності, в останні роки консолідується думка багатьох дослідників щодо раціонального застосування місцевих антибактеріальних препаратів при лікуванні обмежених патологічних процесів (захворювання порожнини рота, шкіри, прямої кишки, жіночої статевої сфери тощо) бактеріальної, вірусної чи грибової природи [17].

Місцевий спосіб застосування лікарських засобів має багато переваг порівняно з іншими способами застосування. Він має менше побічних ефектів і краще дотримання пацієнтами режиму застосування. Місцевий спосіб застосування лікарських засобів є хорошою альтернативою ін'єкціям або пероральному прийому ліків. Місцеве застосування має такі переваги, як уникнення ефекту «першого прийому», легкість і зручність самостійного застосування, загалом хороше сприйняття пацієнтами та зниження токсичності завдяки мінімальним рівням препарату в плазмі крові [3]. Застосування комбінації топічних антибактеріальних препаратів для лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри і м'яких тканин може запобігати побічним впливам на організм системних антибіотиків [2]. Топічні антибактеріальні препарати за лікарською формою поділяються на краплі, мазі, гелі, креми, суппозиторії, суспензії. Найбільш дієвими та тривалими за своєю дією серед топічних антибактеріальних препаратів є антибіотичні препарати у формі мазі.

Антибіотики для місцевого застосування [4] можна класифікувати за механізмом дії наступним чином:

- Інгібітори синтезу клітинної стінки – бацитрацин, поліміксин В та мупіроцин;
- Інгібітори функції рибосом – неоміцин, тетрациклін, меклоциклін, еритроміцин, кліндаміцин, хлорамфенікол та фузидова кислота;
- Сульфаніламідні препарати – сульфадіазин срібла та мафеніду ацетат;
- Інші – граміцидин, кліюхінол та нітрофуразон.

Підхід, методи, засоби та особливості досліджень

У цій роботі використовуються різноманітні методи та засоби, як-от аналіз літературних джерел, вивчення патентної інформації, фізико-хімічних досліджень, розроблення технологій виготовлення мазевих форм антибіотичних препаратів, їхня фармацевтична оцінка та вивчення біологічної активності.

З метою використання ефективних методів одержання мазевих форм антибіотичних препаратів використовуються такі методи, як розробка нових технологій на основі використання різних видів полімерів, розроблення методів нанокapsулювання та наночастинок, вивчення впливу різних компонентів на структуру та властивості мазевих форм.

Для дослідження фізико-хімічних властивостей та біологічної активності антибіотичних препаратів використовуються такі методи, як визначення показників якості мазевих форм, їх дізольвінгу, дослідження фармакокінетичних властивостей та інших показників. Також у роботі

використовується комп'ютерне моделювання та статистичний аналіз результатів досліджень.

У магістерській роботі «Біотехнологія антибіотичних сполук як основи сучасних мазевих форм лікарських засобів» теоретичні методи досліджень полягають у зборі, аналізі та узагальненні наукової літератури, нормативних документів, інструкцій до препаратів та патентів на нові технології виробництва мазевих форм.

Один з головних методів – систематизація наукової інформації, зокрема аналізування наукових статей та досліджень в галузі фармацевтичної технології, фармакології та медицини. Для цього будуть використані науково-пошукові бази даних, як PubMed, ScienceDirect, Google Scholar та інші, а також спеціалізовані журнали з фармацевтики та фармакології.

Іншим методом є порівняння технологій виробництва мазевих форм та оцінка їх ефективності. Для цього будуть використані дані з літератури про відмінності у складі та концентрації діючої речовини, а також різні технології виготовлення мазей, їх особливості та переваги та недоліки.

Також у роботі будуть використані методи математичного аналізу та статистики для оцінки ефективності технологій виробництва мазевих форм, порівняння різних варіантів технологій та визначення оптимальних умов.

Отже, в магістерській роботі використовуватимуться різні методи досліджень, що дозволяють визначити особливості технологій виготовлення мазей з антибіотиками, їх ефективність та переваги та недоліки.

Очікувані результати виконання роботи та їх наукова новизна

Очікується, що результатом виконання цієї магістерської роботи будуть нові знання про сучасні технології одержання мазевих форм антибіотичних препаратів, що дозволить поліпшити їх якість та ефективність лікування захворювань.

Дослідження в цій роботі будуть спрямовані на оцінку ефективності різних методів отримання мазевих форм антибіотиків, порівняння їх якості, стабільності та біодоступності. Очікується, що результати досліджень дозволять розробити оптимальні технології отримання мазевих форм антибіотиків, які будуть відповідати вимогам сучасних стандартів якості та ефективності лікування.

Однією з ключових наукових новизн цієї роботи є вивчення можливості використання нових, інноваційних методів та технологій для отримання мазевих форм антибіотиків. Такі методи можуть включати в себе використання нанотехнологій, різних видів емульгування та мікроенкапсуляції. Дослідження

таких нових методів та технологій можуть допомогти в розробці нових, більш ефективних мазевих форм антибіотиків.

Науковою новизною дослідження є розробка кремів на основі фузидової кислоти з використанням сучасних технологій та інгредієнтів, з високим ступенем стабільності та ефективною антибактеріальною активністю проти широкого спектру бактерій, зокрема тих, які викликають інфекції шкіри та м'яких тканин.

Результатом дослідження можуть бути нові формулювання кремів на основі фузидової кислоти, які можуть бути використані в клінічній практиці для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин. Крім того, результати дослідження можуть допомогти вдосконалити технології виробництва мазевих форм антибіотичних препаратів та покращити їх ефективність.

Очікується, що використання нових кремів на основі фузидової кислоти може допомогти у боротьбі зі збільшенням резистентності бактерій до існуючих антибіотиків, а також дозволити зменшити час лікування та покращити його результати.

Стан дослідження проблеми вітчизняними вченими

Незважаючи на досить високу тенденцію до розвитку стійкості мікробної флори до сучасних антибіотиків та проблему глобальної антибіотикорезистентності, в Україні дослідженнями активності та застосування місцевих антибактеріальних препаратів займається досить небагато вчених. Здебільшого це пов'язано з тим, що призначення топічних антибактеріальних препаратів є не досить частим явищем та зазвичай замінюється призначенням антибіотиків системної дії.

Також проблема стану досліджень вітчизняними вченими пов'язана з тим, що наразі на ринку немає зареєстрованих антибіотичних препаратів у формі мазей вітчизняного виробництва. Для прикладу, серед великої групи антимікробних препаратів, які рекомендуються для місцевого лікування інфекційних хвороб шкіри і підшкірної клітковини, сьогодні на українському фармацевтичному ринку зареєстровані понад півтора десятка препаратів. Із них абсолютна більшість закордонного походження, що свідчить не стільки про недостатню увагу вітчизняних вчених до розробки антибактеріальних засобів для місцевого застосування, скільки про слабкість нашої науково-технічної бази на інноваційно-конкурентному фармако-технологічному рівні [2]. Це у свою чергу, призводить до того, що клінічні дослідження з використанням мазевих форм антибіотичних препаратів вітчизняними виробниками не проводяться. Цінність таких досліджень полягає в тому, що вони могли б відобразити актуальний стан проблеми використання антибіотиків для місцевого

застосування в Україні та надати (підтвердити або спростувати) достовірні дані щодо ефективності антибіотичних препаратів у формі мазей.

Отже, мазеві форми антибіотичних препаратів не мають широкого застосування в Україні та застосовуються переважно у дерматології та хірургії. Одним із зареєстрованих в Україні антибіотичних препаратів у формі мазей є фузидова кислота.

В Україні дослідженням активності фузидової кислоти займається Національний фармацевтичний університет. Серед вчених, які займаються дослідженням цієї теми є: Байва П.П., Баранова І.І., Мартинюк Т.В., Коваленко С. М., Мамедова С.О.

Фузидова кислота широко використовується у місцевій терапії різних інфекцій очей та шкіри, спричинених стафілококами. Клінічна важливість фузидової кислоти визначається її ефективним розподілом у різних тканинах, низьким рівнем токсичності та алергічних реакцій, а також відсутністю пересічної резистентності до інших антибіотиків, які використовуються клінічно [6].

Використання фузидової кислоти не досить активно досліджується в Україні. Однак виробництво ЛЗ на основі цього АФІ має значну перспективу у розвитку, як у застосуванні для внутрішнього ринку України, так і для експорту на зовнішні ринки інших країн. Хоча виробництво ліків на основі фузидової кислоти може і бути складним та витратним процесом, цей антибіотик є важливим інструментом в боротьбі з бактеріальними інфекціями, особливо тими, що стали стійкими до інших видів антибіотиків. Також потрібно відзначити, що для локального ринку витрати на виробництво (собівартість) та реалізацію лікарських засобів українського виробництва будуть нижчими за аналогічні трати для імпортованих ЛЗ. Ніша ринку є досить великою та низько конкурентоспроможною, що підтверджується наявністю лише 3-х відносно подібних препаратів, зареєстрованих в Україні.

Стан досліджень проблеми закордонними вченими

Виробництво мазевих форм є важливим напрямком фармацевтичної промисловості в світі. Згідно зі звітом Global Topical Drug Delivery Market, опублікованого у липні 2021 року, очікується, що світовий ринок мазевих форм зросте з 94,9 мільярдів доларів у 2020 році до 128,6 мільярдів доларів у 2028 році з компаундним річним зростанням на рівні 4,2% протягом прогнозованого періоду. Очікується, що зростання ринку мазевих форм буде визначено збільшенням кількості застосувань та попиту на нові мазеві форми для лікування широкого спектру захворювань, включаючи дерматологічні, неврологічні, офтальмологічні, антимікробні та інші захворювання.

Також у звіті зазначається, що збільшення звернень до лікарів через шкірні захворювання та збільшення розповсюдження інфекційних захворювань, як-от COVID-19, може призвести до зростання попиту на антимікробні мазі та креми. Окрім того, зростання старіння населення та зростання кількості людей, що страждають від хронічних захворювань, як-от артрит і діабет, також сприятиме зростанню попиту на мазеві форми.

Отже, виробництво мазевих форм є важливою галуззю фармацевтичної промисловості в світі, і його значення зростає через збільшення кількості захворювань та попиту на нові форми лікування.

Проблема резистентності до антибіотиків є однією з найбільш важливих проблем в галузі медицини та здоров'я на сьогоднішній день. Резистентність до антибіотиків виникає, коли бактерії стають стійкими до дії антибіотиків, які раніше були ефективними в їх лікуванні. Ця проблема стала надзвичайно актуальною в останні десятиліття, оскільки бактерії набувають резистентності шляхом мутацій свого генетичного матеріалу або за допомогою передачі генетичної інформації від однієї бактерії до іншої.

Ця проблема має глобальний характер і відчувається в усіх країнах світу. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), резистентність до антибіотиків є однією з найбільших загроз для глобального здоров'я, і прогнозується, що до 2050 року ця проблема стане причиною понад 10 мільйонів смертей щорічно [40-42].

Таким чином, проблема резистентності до антибіотиків є надзвичайно актуальною і потребує негайних заходів для її розв'язання. Розробка нових антибіотиків та використання існуючих препаратів з урахуванням раціонального використання та стратегій щодо попередження розвитку резистентності є невід'ємною частиною цього процесу.

Враховуючи вищесказане, розробка мазевих препаратів на основі фузидової кислоти є досить актуальною з ряду причин. По-перше, фузидова кислота є ефективним антибіотиком проти багатьох видів бактерій, включаючи стафілококи та стрептококи, які є відповідальними за багато інфекційних захворювань. По-друге, мазі на основі фузидової кислоти мають високу ефективність та безпеку в лікуванні шкірних інфекцій та ран. Крім того, такі мазі можуть бути вироблені в різних формах, як-от крем, гель, мазь, що дозволяє вибирати оптимальну форму дозування для різних типів шкірних захворювань. Нарешті, розробка мазевих препаратів на основі фузидової кислоти є важливим кроком у боротьбі з резистентністю до антибіотиків, оскільки цей антибіотик ще не втратив своєї ефективності проти більшості бактерій.

Практична цінність для економіки та суспільства

Розробка нових кремів на основі фузидової кислоти може внести вагомий вклад у підвищення ефективності лікування бактеріальних інфекцій шкіри, які є поширеними у сучасному світі. Це може призвести до зниження часу лікування, скорочення тривалості хвороби та зменшення витрат на лікування. Крім того, це може допомогти зменшити використання широкоспектральних антибіотиків, що сприяє запобіганню розвитку антибіотикорезистентності.

Результати дослідження також можуть бути корисні для фармацевтичних компаній та виробників лікарських засобів, які зможуть використовувати нові технології для виробництва мазевих форм антибіотичних препаратів на основі фузидової кислоти.

Отже, магістерська робота може внести значний внесок у поліпшення якісної та ефективної медичної допомоги пацієнтам, а також у підвищення ефективності використання медичних ресурсів, що може мати позитивний вплив на суспільство в цілому.

Дослідження нових технологій виробництва мазевих форм антибіотичних препаратів може також мати важливе економічне значення для країни. Розвиток нових технологій та методів виробництва може сприяти зменшенню витрат на виробництво, а також збільшити конкурентоспроможність виробників антибіотиків на світовому ринку.

Крім того, розробка нових антибактеріальних препаратів може бути корисною для здоров'я тваринного світу та забезпечення продуктивності тваринництва, що в свою чергу впливає на продовольчу безпеку та економіку країни.

Отже, очікувані результати досліджень в галузі розробки нових кремів на основі фузидової кислоти можуть мати значний вплив на здоров'я людей, економіку країни та світове суспільство загалом.

Однією з головних проблем сучасної України є високий рівень захворюваності на захворювання, що потребують лікування антибіотиками. Це призводить до збільшення витрат на лікування, що негативно впливає на економіку країни та загальний рівень життя населення.

Водночас, епідемія антибіотикорезистентності стає все більш актуальною проблемою як в Україні, так і в світі. Розвиток нових м'яких форм антибіотиків, які можуть забезпечити більш ефективно та безпечно лікування захворювань, стає надзвичайно важливим завданням.

Отже, розробка нових кремів на основі фузидової кислоти може мати значний вплив на розвиток соціально-економічної системи України, зменшення витрат на лікування та підвищення якості життя населення. Також, нові м'які

форми антибіотиків можуть бути корисними для боротьби з епідемією антибіотикорезистентності, яка є актуальною проблемою для світового суспільства.

Ми також можемо отримати наступні соціальні та економічні переваги:

– Зменшення витрат на лікування інфекційних захворювань: мазеві форми антибіотиків дозволяють уникнути системних ефектів, пов'язаних з пероральним або ін'єкційним застосуванням антибіотиків. Це може знизити витрати на лікування ускладнень та скоротити термін госпіталізації.

– Збільшення конкурентоспроможності українських фармацевтичних компаній: виробництво високоякісних мазевих форм антибіотиків на вітчизняних підприємствах може збільшити експортний потенціал української фармацевтичної промисловості.

– Збільшення рівня науково-технічного розвитку України: проведення наукових досліджень та розробка нових технологій можуть збільшити потенціал науково-технічного розвитку країни та покращити інноваційний потенціал української промисловості.

Отже, можна стверджувати, що витрати на проведення наукових досліджень та розробку нових технологій в області м'яких форм ЛЗ можуть виявитися ефективними та привести до соціальних та економічних переваг. Такі дослідження допоможуть зменшити витрати на соціально економічному рівні локально в середині країни.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЙ ВИРОБНИЦТВА МАЗЕВИХ ФОРМ АНТИБІОТИКІВ

1.1. Опис технологічних процесів, устаткування, матеріалів та реагентів, які використовуються для виготовлення мазевих форм

Мазі – це зовнішні лікарські засоби, що містять одну або декілька лікарських речовин, розчинені або розподілені в основі, що має тверду чи м'яку консистенцію при температурі 20-25°C. Мазі призначені для лікування захворювань шкіри та підшкірної клітковини, запалень, а також для знеболення та зниження запалення в суглобах та м'язах [46].

Виробництво мазей є складним технологічним процесом, що включає в себе наступні етапи:

Підготовка сировини. Для виробництва мазей використовують різні сировинні компоненти, такі як рослинні екстракти, олії, воски, мінеральні та синтетичні речовини. Сировину перевіряють на якість та чистоту, при необхідності проводять її очищення та підготовку до подальшого використання [50].

Підготовка базової маси. Базова маса має залишатись рідкою протягом усього процесу виробництва, тому вона повинна бути підігрітою до відповідної температури. Зазвичай для цього використовують водяну або олійну ванну.

Додавання активних інгредієнтів. Після підготовки базової маси до неї додаються активні інгредієнти, як-от медичні препарати, рослинні екстракти або вітаміни. Для отримання рівномірного розподілу активних інгредієнтів у мазі вони можуть бути розчинені в олії або воді.

Змішування та фасування. Після додавання активних інгредієнтів базова маса з активними інгредієнтами змішується до однорідного стану. Далі мазь фасують у тару відповідного обсягу, наприклад, у туби або баночки.

Перевірка якості. Кожна партія мазі піддається контролю якості, включаючи перевірку зовнішнього вигляду, структури, кольору та запаху. Також проводять тестування на стерильність та ефективність дії мазі.

Ці процеси є основними для виробництва мазей, але виробники можуть впроваджувати додаткові етапи, щоб поліпшити якість та ефективність своїх продуктів.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
Зм	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.	Юрчук К.А.				РОЗДІЛ 1. Огляд технологій виробництва мазевих форм антибіотиків	Літера	Аркуш	Аркушів
Керівник	Карлаш Ю.В.						18	173
Н. контр.								
Консульт								
Зав. каф.	Стабніков В.П.							
						19 Кафедра БТМ		

Наприклад, деякі виробники використовують технологію «мікроемульсій», яка дозволяє отримати більш стабільні та однорідні мазі. Ця технологія полягає у тому, що різні компоненти мазі розчиняються в спеціальному розчиннику та потім емульгуються з базовою масою [47]. Такий метод найчастіше зустрічається у виробництві космецевтики.

Деякі виробники також використовують технологію наночастинок, щоб покращити поглинання активних інгредієнтів шкірою. Ця технологія полягає у тому, що активні інгредієнти розмелюються до нанорозміру та додаються до базової маси.

Для забезпечення високої якості мазей, виробники повинні дотримуватися відповідних стандартів та регуляторних вимог, таких як стандарти Європейської фармакопеї, а також використовувати обладнання та інструменти, що відповідають нормам безпеки та гігієни.

Стандартний перелік устаткування та інструментів для виробництва мазей [51]:

- Ваги для точного вимірювання складових речовин.
- Змішувачі, включно з тангенціальними і планетарними міксерами для змішування складових.
- Емульгатори для створення емульсій, які можуть включати гомогенізатори та ультразвукові змішувачі.
- Обладнання для нагрівання та охолодження, як-от водяні бани, термостати та холодильники.
- Преси для випуску готової мазі.
- Упаковувальні машини для запакування мазі у відповідні контейнери, такі як туби, банки або склянки.

Додатково до цього можуть бути необхідні інструменти та матеріали, такі як мірники, ложки, трубки, фільтри та пластикові контейнери для зберігання складових речовин. Конкретний перелік устаткування залежить від обсягу виробництва та складу мазі, яку необхідно виробити.

Перед побудовою технологічного процесу та підбору матеріалів та устаткування варто визначитися з такими параметрами та властивостями [52]:

- призначення мазі: перед вибором матеріалів необхідно визначити, для чого буде призначена мазь. Наприклад, для лікування порізів, опіків та інших травматичних ушкоджень шкіри можуть використовуватися антисептики, протизапальні засоби та регенеруючі компоненти;
- властивості складових: необхідно вивчити властивості кожного з компонентів мазі. Наприклад, жирні основи, такі як вазелін, забезпечують

зволоження шкіри та утримують активні інгредієнти на поверхні шкіри, а розчинники можуть впливати на рівень поглинання мазі [48];

– вимоги до якості: матеріали необхідно вибирати з урахуванням вимог до якості та стабільності продукту. Наприклад, якість основи може вплинути на стійкість мазі до впливу світла, температури та інших факторів.

Важливо також після підбору матеріалів провести тестування, щоб перевірити ефективність та безпеку мазі. Тестування може включати оцінку стійкості, токсичності та ефективності мазі на тваринах або людях.

Враховання всіх цих етапів допоможе підібрати матеріали для мазей, які будуть ефективними та безпечними для використання. Найчастіше використовують такі матеріали [49]:

– **Основи для мазі**, такі як вазелін, пчолиний віск, парафін, олії (олія рицинова, оливкова, кукурудзяна тощо), жирні кислоти тощо.

– **Активні інгредієнти**, такі як ліки (анальгетики, антибіотики, антисептики, кератолітики, гормони, протизапальні засоби тощо).

– **Розчинники**, які можуть допомогти змішувати складові, такі як пропіленгліколь, етанол, гліцерин.

– **Антиоксиданти**, які допомагають зберігати стабільність мазі, такі як токоферол ацетат.

– **Консерванти**, які забезпечують довший термін зберігання мазі, такі як парафін, бензиловий спирт, феноксіетанол, бензоєва кислота тощо.

– **Емульгатори**, які допомагають змішувати водні та жирні складові, такі як лецитин, гліцерилстеарат, полісорбат 80.

– **Ароматизатори**, які можуть додаватися для поліпшення запаху мазі, такі як ефірні олії.

Варто зазначити, що конкретний перелік матеріалів та реагентів залежить від складу та призначення мазі, а також від вимог до якості та стабільності продукту [53].

При розробці мазевих лікарських засобів важливо чітко визначити їхнє призначення та очікувані властивості та ефекти [54]. Вибір основи мазі є ключовим кроком у розробці, оскільки це визначає не тільки структуру та текстуру мазі, але й впливає на її ефективність та стійкість. Також потрібно розуміти, що розробка мазевих лікарських засобів вимагає відповідної експертизи та знань з різних галузей, включаючи фармацію, хімію, біологію та технологію.

1.2. Розгляд сучасних методів інгредієнтних технологій для виробництва мазей, зокрема з використанням емульгаторів,

розподільників, стабілізаторів і консервантів, та їх вплив на якість та стабільність

Мазі є одними з найбільш популярних форм фармацевтичних препаратів, які застосовуються для зовнішнього застосування. Вони можуть містити різні лікарські речовини та компоненти, які допомагають їм проникати в шкіру та діяти на потрібному рівні.

Інгредієнтні технології включають в себе різноманітні методи та процеси, які використовуються для створення, розробки та виробництва мазей. Вони дозволяють отримати мазі з різними властивостями, такими як швидкість проникнення, час вивільнення лікарських речовин та інші.

Розглянемо деякі з них з урахуванням переваг та недоліків, а також можливостей застосування для отримання мазей з різними властивостями.

Емульгування: цей метод використовується для створення стійкої суміші масла та води, що не розділяється. Для цього застосовуються емульгатори, які забезпечують стабільну емульсію. Прикладами емульгаторів можуть бути гліцерилстеарат, лецитин, ПЕГ-400, СМЕ та інші [55].

З метою забезпечення розробки оптимальної технології для виробництва мазей, що забезпечить високу якість та ефективність продукту, а також дозволить зменшити можливі ризики, важливо оцінювати переваги та недоліки методів, що плануються до використання у виробництві. Нижче наведені деякі з них [56, 57]:

Переваги:

- Простота та доступність технології
- Можливість використовувати широкий спектр різних лікарських речовин
- Забезпечення стабільності мазі за рахунок вмісту в ній емульгатора
- Зручність в дозуванні та зберіганні мазі
- Недоліки:
 - Обмежена можливість використовувати гідрофобні речовини, що не розчиняються у воді
 - Ризик розщеплення емульсії під час зберігання та транспортування
 - Обмежена можливість забезпечити однорідний розподіл речовин у мазі
 - Можливість алергічних реакцій на складники емульсії

Використання наночастинок. Цей метод використовується для підвищення біодоступності та ефективності лікарських речовин. Наночастинки дозволяють збільшити поверхню контакту між лікарськими речовинами та шкірою, що сприяє більш ефективній доставці активних інгредієнтів. Цей

процес включає різні техніки, такі як механічна обробка, високого тиску гідроліз, використання полімерів та інші методи, які можуть вплинути на властивості та розмір наночасток, щоб зменшити розмір лікарської речовини до нанорозмірів, збільшити її поверхню та забезпечити більш ефективний контакт з клітинами організму.

Переваги методу наночасток включають [58]:

1. Покращена біодоступність та ефективність: наночастки забезпечують більш ефективну доставку лікарських речовин до місця дії, зменшуючи потрібну дозу та збільшуючи час їх дії.

2. Зменшення побічних ефектів: наночастки можуть бути спрямовані до конкретних клітин або тканин, що дозволяє зменшити побічні ефекти.

3. Збільшення стійкості лікарських речовин: наночастки можуть забезпечити захист лікарських речовин від руйнування та деградації, що збільшує їх стійкість та тривалість зберігання.

4. Можливість використання різних механізмів доставки: метод наночасток може бути використаний з різними механізмами доставки лікарських речовин, такими як ліпосоми, нанокапсули та інші.

5. Підвищена розчинність і біодоступність: наночастки можуть бути зручнішими для транспортування і розподілу в організмі, тому що вони можуть проникати крізь бар'єри, які зазвичай унеможливають прохід більших частинок.

6. Збільшення часу контакту: завдяки своїм малим розмірам, наночастки можуть мати довший час контакту з тканинами, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

7. Зменшення токсичності: зменшення дози лікарського засобу, необхідної для досягнення терапевтичної ефективності, може допомогти зменшити токсичність препарату.

Недоліки методу наночасток включають [58]:

1. Високі витрати на виробництво: створення наночасток вимагає використання складних технологій та обладнання, що збільшує витрати на виробництво.

2. Необхідність стандартизації та контролю якості: відсутність стандартів та методів контролю якості може призвести до відмінностей в якості та ефективності наночасток.

3. Можливість негативного впливу на здоров'я: наночастки можуть мати негативний вплив на здоров'я, якщо вони не правильно виготовлені або застосовані.

4. Складність виготовлення: виготовлення наночасток може бути трудомістким і дорогим процесом.

5. Нестабільність: наночастки можуть бути нестабільними в умовах зберігання, що може призвести до втрати ефективності лікарського засобу.

6. Вплив на довкілля: наночастки можуть мати вплив на довкілля, особливо якщо їх викидати неправильно.

Використання ліпосомних форм. Цей метод використовується для збільшення стабільності та біодоступності лікарських речовин. Ліпосоми - це наночастинки, які складаються з фосфоліпідів та інших компонентів, що дозволяє їм ефективно доставляти лікарські речовини в клітини.

Ліпосомальні форми є перспективними засобами доставки лікарських речовин, оскільки мають такі переваги [59]:

1. Висока біодоступність. Ліпосоми забезпечують захист лікарських речовин від шкідливого впливу зовнішнього середовища та сприяють їх більш ефективному впровадженню в організм.

2. Зниження токсичності. Ліпосоми дозволяють знизити токсичність лікарських речовин шляхом їх доставки прямо до місця дії та захисту навколишніх тканин.

3. Підвищення ефективності лікування. Ліпосоми забезпечують точне впровадження лікарських речовин у певні органи та тканини, що дозволяє збільшити їх ефективність.

Проте, використання ліпосомальних форм має такі недоліки [59]:

1. Високі витрати на виробництво. Виготовлення ліпосом вимагає спеціального обладнання та складних технологій, що підвищує вартість кінцевого продукту.

2. Низька стабільність. Ліпосоми можуть бути нестабільними та швидко руйнуватись, що знижує їх ефективність.

3. Обмежена масштабованість. Виготовлення ліпосом є складним та часомірним процесом, що обмежує масштабованість виробництва.

4. Потенційна імуногенність. Ліпосоми можуть спричиняти імунну відповідь, що може викликати небажані ефекти у пацієнтів.

Використання твердих форм таких як пасти, гелі та креми. Ці форми дозволяють зберігати активні інгредієнти та забезпечують більш ефективну доставку лікарських речовин в шкіру.

Використання твердих форм при виробництві мазей є одним з підходів до створення стійких формулювань з кращою збереженістю та довшим терміном придатності. Ці формулювання містять тверді частинки, що можуть бути включені в мазі в якості дисперсної фази через гаряче та холодне змішування.

При гарячому змішуванні інгредієнти розплавляються та змішуються, що дозволяє досягти рівномірного розподілу діючих речовин у мазі. При цьому важливо контролювати температуру, щоб уникнути розкладу компонентів. Холодне змішування полягає в змішуванні інгредієнтів при кімнатній температурі з наступним розмелюванням суміші в млині. Цей метод менш енергоємний, але вимагає додаткових етапів обробки [60].

Переваги використання твердих форм включають підвищену стійкість до окислення та забруднення, зменшення транспортної втрати та збільшення терміну зберігання. Крім того, тверді форми можуть зменшувати витрати на виробництво та сприяти більш ефективному використанню активних компонентів.

Недоліками використання твердих форм можуть бути складність їх виробництва та взаємодії з іншими компонентами формулювання, що може впливати на якість та ефективність мазі. Також, розмір твердих частинок може бути обмежуючим фактором для деяких застосувань мазей.

Склад мазевих форм різноманітний та залежить від властивостей, які потрібно отримати від ЛЗ. Найчастіше підбором допоміжних речовин можна отримати бажані властивості [61]:

– Сучасні емульгатори, такі як твін 80, твін 60, цетеариловий спирт, поліоксильний стеарат та їхні похідні, використовуються для стабілізації емульсій в мазах та забезпечують однорідний розподіл активних інгредієнтів, зменшують ризик окислення та деградації активних інгредієнтів та забезпечують більшу ефективність проникнення активних інгредієнтів через шкіру.

– Розчинники, як гліцерин, пропіленгліколь та бутіленгліколь, використовуються для розчинення та розподілення активних інгредієнтів у мазах. Вони забезпечують рівномірний розподіл активних інгредієнтів в продукті, зменшують ризик відділення фаз та покращують стійкість продукту.

– Стабілізатори: карбомер, гідроксипропілметилцелюлоза (НРМС), гліцерилмоностеарат використовують для забезпечення стабільності та консистенції продукту. Вони забезпечують додаткову стабільність та роблять продукт більш ефективним.

– Консерванти – це речовини, які додають до продуктів з метою запобігання розвитку мікроорганізмів та псування продукту.

В м'яких формах найчастіше використовують такі консерванти [61-63]:

1. Парабени (метилпарабен, етилпарабен, бутилпарабен): широко використовуються як антибактеріальні та антигрибкові консерванти, здатні запобігати розвитку мікроорганізмів у мазах. Проте деякі дослідження

показали, що вони можуть викликати алергічні реакції у деяких людей та негативно впливати на ендокринну систему.

2. Феноксietанол: цей консервант також є ефективним проти бактерій та грибків, проте його використання повинно бути обмеженим, оскільки він може викликати подразнення шкіри та очей.

3. Бензоати (бензоєва кислота, бензоат натрію): ці консерванти ефективні проти грибків та бактерій, а також мають антиоксидантні властивості. Однак, вони можуть викликати подразнення шкіри та очей, а також мати негативний вплив на фарбування тканин.

4. Хлоргексидин: цей консервант є ефективним проти багатьох видів мікроорганізмів, включаючи грибки та бактерії, але його використання повинно бути обмеженим через можливість виникнення алергічних реакцій та інших побічних ефектів.

5. Формальдегід: цей консервант є дуже ефективним проти бактерій та грибків, але його використання повинно бути обмеженим через його токсичність та потенційну небезпеку для здоров'я.

6. Натрію едетат (EDTA): цей консервант не тільки ефективний у запобіганні росту мікроорганізмів, але також може використовуватися як антиоксидант.

Емульгатори, розподільники, стабілізатори та консерванти грають важливу роль у забезпеченні стабільності та якості мазі. Їхні властивості, такі як водорозчинність, стійкість до тепла та окислення, повинні бути враховані під час вибору консерванта для мазі. Зокрема, консерванти мають бути ефективними проти бактерій, грибків та інших мікроорганізмів, що можуть забруднити продукт.

Усі ці фактори повинні бути враховані при виборі форми та складу мазі для досягнення максимальної стійкості та якості продукту.

1.3. Огляд антибіотиків, які використовуються для виробництва мазевих форм: дослідження антибіотиків, які застосовуються для лікування шкірних захворювань, їх хімічна структура, фізико-хімічні властивості та спектр дії

Антибіотики є важливим класом лікарських засобів, які використовуються для боротьби з бактеріальними інфекціями. Одним з ефективних методів лікування інфекцій є застосування антибіотиків у формі мазей. Мазі з антибіотиками зазвичай мають зовнішнє застосування і призначені для лікування шкірних і м'язово-скелетних інфекцій, таких як дерматити, рани, опіки та інші [64].

Для того, щоб зрозуміти, які антибіотики підходять для виробництва мазей, потрібно враховувати не тільки їхню ефективність, але і різноманітні фактори, такі як ступінь ураження, вид інфекції та чутливість мікроорганізмів до конкретних антибіотиків. Таким чином, використання мазі з антибіотиком є важливою складовою в комплексному лікуванні бактеріальних інфекцій [64].

Антибіотики, які використовуються для виробництва мазевих форм, можна класифікувати за їхньою дією на мікроорганізми та за хімічною структурою. Найпоширеніші з них – це [65]:

1. Пеніциліни. Це група антибіотиків, які мають бета-лактамну структуру. Вони ефективні проти бактерій, що утворюють позитивну коккову флору, таких як *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*. До пеніцилінів належать амоксицилін, бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін та інші. Пеніциліни містять циклічний лактамний кільцевий фрагмент, що містить 4 атоми азоту та 1 атом кисню, який називається бета-лактамним кільцем. Цей фрагмент сприймається бактеріальною клітинною стінкою як структурна складова, інгібує її синтез та призводить до лізису (руйнування клітини).

2. Макроліди. Ця група антибіотиків включає еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин. Вони є ефективними проти грам-позитивних бактерій, таких як *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Хімічна структура макролідів включає макролідне кільце, до якого приєднані різні азотисті та кислотні залишки. Макролідне кільце складається з 14 або 16 атомів вуглецю, залежно від конкретного макроліду.

3. Тетрацикліни. Ця група антибіотиків включає тетрацилін, доксицилін та міноксицилін. Вони є ефективними проти багатьох видів бактерій, включаючи грам-позитивні та грам-негативні бактерії. Загалом, хімічна структура тетрациклінів складається з ациклічної декалінової скелетної структури, в яку входять чотири кільця, з яких одне містить кетогрупу (C=O), а інші - гідроксильні (OH) та аміногрупи (NH₂). У деяких тетрациклінах можуть бути замінені функціональні групи, наприклад, демеклоксіцилін має заміщену групу на 7-му атомі вуглецю.

4. Аміноглікозиди. Ця група антибіотиків включає гентаміцин, амікацин та тобраміцин. Вони є ефективними проти грам-негативних бактерій, таких як *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Хімічна структура аміноглікозидів складається з аміногруп та глюкозидних залишків. Аміногрупи - це групи аміно (-NH₂), які знаходяться в бічному положенні до центрального глюкозидного кільця. Глюкозидні залишки представлені різними моно- та дисахаридами.

5. Лінкозаміди: цей клас антибіотиків використовується для боротьби з бактеріальними інфекціями, такими як ангіни, бронхіти, пневмонії, а також шкірними інфекціями, такими як фурункули, інфекції ран та інші. Хімічна структура лінкозамідів складається з двох основних структурних елементів: азатидинового кільця та нейрамінового залишку. Азатидинове кільце містить азотовий атом та ациклічну частину, що містить кетоніву групу. Нейраміновий залишок містить глюкозаміновий залишок, зв'язаний з амінокислотним залишком через ефірну зв'язку.

6. Фторхінолони: цей клас антибіотиків використовується для боротьби зі збудниками різних інфекцій, таких як урогенітальні інфекції, дерматити та інші. Хінолінова кислота містить два гетероциклічних кільця, атом фтору та амінокислотну групу. Основні представники цього класу антибіотиків – це ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксіфлоксацин та інші. У них спільна структура, що складається з 6-циклічного ядра хінолінової кислоти з підвісною фторометильною групою в позиції С-6 та карбонільною групою в позиції С-4.

7. Сульфонаміди: цей клас антибіотиків використовується для боротьби з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин. Хімічна структура сульфонамідів включає в себе аміногрупу (NH₂) та сульфонілгрупу (-SO₂NH₂). Сульфонаміди можуть бути одинарними або подвійними сульфонамідами залежно від кількості сульфонілгруп у молекулі. Проте, в останні роки використання сульфонамідів в лікуванні інфекцій зменшилося, оскільки багато мікроорганізмів набули стійкості до цих антибіотиків. Таким чином, вони використовуються переважно для лікування бактеріальних інфекцій, які ще не розвинули стійкість до них.

Фузидова кислота є бактерицидним антибіотиком, який доступний у вигляді орального, ін'єкційного та 2% місцевого крему або мазі. Цей препарат виділено з ферментаційного бульйону гриба *Fusidium coccineum* і діє, перешкоджаючи синтезу бактеріального білка, головним чином запобігаючи транслокації фактора елонгації G (EF-G) з рибосом [66]. Унікальна хімічна структура фузидової кислоти, яка передбачає наявність стероїдної структури, класифікує цей препарат як стероїдний антибіотик. Незважаючи на структурну схожість зі стероїдами, фузидова кислота не має стероїдної активності, але вважається, що ця структура відповідає за високу проникаючу здатність, подібну до стероїдів, і за те, що при звичайному застосуванні не спостерігалось перехресної алергії чи перехресної резистентності [65]. Спектр дії фузидової кислоти насамперед спрямований проти грампозитивних бактерій (наприклад, MSSA, MRSA, коагулазонегативних *S. aureus*, *Enterococci*, *S. pyogenes* тощо) з

обмеженою активністю проти грамнегативних бактерій через великий розмір і ліпофільність, що запобігає транспортуванню через порини у зовнішній мембрані цих бактерій [17].

Клінічним показанням до застосування фузидової кислоти в дерматології є лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин легкого та середнього ступеня тяжкості, таких як імпетиго, фолікуліт, еритразма, фурункульоз та атопічний дерматит легкого та середнього ступеня тяжкості з наявністю вторинної інфекції. Переваги місцевого застосування фузидової кислоти при шкірних захворюваннях порівняно з іншими місцевими антибіотиками, такими як гентаміцин або мупіроцин, полягають у тому, що фузидова кислота досягає вищої антимікробної концентрації в глибоких шарах шкіри після місцевого застосування на неушкоджену або пошкоджену шкіру [18]. Було також показано, що фузидова кислота має протизапальну дію завдяки пригніченню передачі сигналів цитокінів. Крім того, фузидова кислота представляє менший ризик резистентності навіть у штамів MRSA, поширеного збудника шкірних інфекцій та інфікованого атопічного дерматиту. Показано, що комбіновані препарати фузидової кислоти з 1% гідрокортизоном або 0,1% бетаметазоном досягають чудових результатів при інфікованій екземі. Ці збагачені ліпідами склади допомагають створити додатковий зволожуючий ефект на шкірі, а розвиток стійкості до фузидової кислоти можна додатково мінімізувати, обмеживши терапію не більше ніж 14 днями [69].

Користь місцевого застосування фузидової кислоти в лікуванні гнійного гідраденіту (ГГ) обмежується описами випадків і одним проспективним когортним дослідженням. У дослідженні пацієнти з аксиллярним синдромом Херлі I стадії отримували 2% мазь фузидової кислоти, яку наносили тричі на день після миття з антибактеріальним милом. Дані продемонстрували повне загоєння пацієнтів протягом 4 тижнів лікування [70]. Однак дані не були відтворені в інших місцях, і необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності місцевого крему або мазі з фузидовою кислотою для подальшого вивчення їх ефективності у пацієнтів з гнійним гідраденітом.

Побічні ефекти під час лікування є рідкісними і обмежуються реакціями на компоненти транспортного засобу, що може призвести до подразнювального контактного дерматиту або легкої алергії [71].

Застосування антибіотиків в лікуванні інфекцій є важливою складовою сучасної медицини. Використання мазей на основі антибіотиків є ефективним способом боротьби з бактеріальними інфекціями на поверхні шкіри.

Хімічна структура антибіотиків може відрізнятися залежно від класу, до якого вони належать. Класи антибіотиків, що використовуються для

виробництва мазевих форм, включають пеніциліни, макроліди, тетрацикліни, аміноглікозиди, поліміксини та сульфонаміди.

Фузидова кислота володіє високою активністю проти багатьох штамів стафілококів, включаючи ті, що проявляють резистентність до інших антибіотиків. Застосування фузидової кислоти може бути ефективним в лікуванні різних бактеріальних інфекцій, але важливо дотримуватися рекомендацій лікаря щодо дозування та тривалості лікування.

Загалом, використання антибіотиків в мазевих формах є важливою стратегією лікування бактеріальних інфекцій на поверхні шкіри, але необхідно дотримуватися правильного використання та контролювати ризик розвитку резистентності мікроорганізмів.

1.4. Огляд сучасних методів оцінки якості та стабільності мазевих форм: розгляд методів, які використовуються для оцінки якості та стабільності мазей, включаючи фізико-хімічні, біологічні та мікробіологічні методи

Оцінка якості та стабільності мазевих форм є важливим завданням для фармацевтичної промисловості. Для цього використовуються різні методи, включаючи такі [72-73]:

1. Визначення властивостей мазі, таких як консистенція, рН, в'язкість, розмір частинок та розподіл розмірів частинок.
2. Випробування на стабільність маzewої форми, зокрема зберігання при підвищеній температурі та вологості, щоб переконатися, що мазь зберігає свої властивості та не руйнується протягом тривалого періоду.
3. Визначення розчинності діючих речовин у мазевій базі, оскільки це може вплинути на ефективність та стабільність мазі.
4. Визначення кількості діючої речовини в мазі за допомогою хроматографічних методів, таких як ВЖР або ВЖР-МС.
5. Випробування на біологічну активність, якщо мазь містить діючу речовину, яка має вплив на живі організми.
6. Визначення мікробіологічної чистоти мазі, оскільки вона може бути джерелом інфекції, якщо містить бактерії або інші мікроорганізми.

Ці методи допомагають забезпечити якість та стабільність мазевих форм, що є важливим для забезпечення ефективного та безпечного застосування лікарських засобів.

Залежно від характеристик конкретної м'якої форми, її складу та прописаних вимог до якості посилаючись на ДФУ(Державну Фармакопею України – це офіційний документ, який встановлює вимоги до якості, безпеки та ефективності лікарських засобів, що використовуються в Україні) можна

визначити, які з методів повинні бути проведеними для перевірки якості м'яких форм на кожному етапі виробництва [73].

Фізичні та фізико-хімічні методи

Потенціометричне визначення рН [73]

Метод полягає в вимірюванні потенціалу електрода в розчині зразка, який підтримується на певному рівні рН. Для цього використовуються електроди, які містять буферні розчини з певним рівнем кислотності.

Метод потенціометричного визначення рН є достатньо простим та швидким, що дозволяє використовувати його в різних сферах, включаючи фармацевтичну промисловість. Однак, він має деякі обмеження, такі як чутливість до електролітів, що можуть впливати на точність вимірювання, а також необхідність регулярної калібрування електродів.

Відносна густина [73]

Принцип методу полягає в вимірюванні густини розчину порівняно з густиною дистильованої води за допомогою відносної густини. Відносна густина - це відношення густини розчину до густини дистильованої води при тому ж температурному режимі.

Для виконання методу необхідно мати спеціальний прилад - кородкометр, який дозволяє вимірювати густину зразка та порівнювати її з густиною дистильованої води. Прилад містить скляну грушу з краном, в яку наливається дистильована вода для калібрування. Далі в грушу наливається зразок, і його густину вимірюють, порівнюючи з густиною дистильованої води.

За результатами вимірювання відносної густини можна зробити висновки про ступінь забруднення рідини, зміну її концентрації та інші параметри, які впливають на якість та стабільність мазей та інших м'яких форм.

В'язкість [73]

Метод полягає у вимірюванні опору руху маси залежно від швидкості руху. Для цього використовують віскозиметри або ротаційні віскозиметри. Вимірювання проводять при певній температурі та швидкості руху, що дозволяє отримати значення динамічної в'язкості.

Температура плавлення — метод миттєвого плавлення [73]

Для проведення вимірювання використовують спеціальний прилад - термостатний блок з кристалізаторами. До кожного кристалізатора прикріплюють зразок мазі або іншої м'якої форми, після чого розплавляють зразки, збільшуючи температуру в кристалізаторі з певною швидкістю. Під час нагрівання кристалізатора фіксують температуру та відображають її на графіку. При досягненні точки плавлення зразок змінює свою консистенцію, що

відображається на графіку зміни температури. Візуально це проявляється у вигляді різкого зниження опору, що вимірюється припливу до точки плавлення.

Для кожної м'якої форми встановлюють стандартну температуру плавлення, яку порівнюють з отриманим результатом. Якщо отримана температура плавлення відрізняється від стандартної, це може свідчити про неправильне виготовлення зразка, або про зміну складу препарату.

Тонкошарова хроматографія [73]

При ТШХ зразок розділяють на тонкому шарі стаціонарної фази (наприклад, кремнезем або алюміна) за допомогою рухомої фази (наприклад, розчин різних розчинників). За різницею взаємодії зразка з цими двома фазами відбувається розділення компонентів зразка. Для аналізу використовуються спеціальні засоби детекції, такі як флуоресцентні чи сорбційні агенти, які дозволяють визначити склад і кількість окремих речовин у зразку.

У Державній фармакопеї України метод ТШХ використовується для оцінки якості мазей шляхом визначення наявності та кількості різних складових, наприклад, для виявлення домішок, контролю чистоти та ідентифікації окремих компонентів у зразку. Однак, використання цього методу може бути обмеженим через складність підготовки зразків та обладнання для проведення аналізу.

Газова хроматографія [73]

Газова хроматографія (ГХ) є методом аналізу, який дозволяє розділяти та визначати кількість компонентів зразка на основі їх роздільної здатності в газовій фазі. Для проведення аналізу зразок розпилюють на гарячий непористий матеріал (наприклад, силікагель), де він випаровується та переходить у газову фазу. Газова фаза зразка потім проходить через колонку, яка заповнена стаціонарною фазою, і розділяється на компоненти. Детектор фіксує час проходження кожного компонента через колонку та кількість розігнувального газу, що необхідна для розгону компонента до детектора. На основі цієї інформації можна визначити наявність та кількість різних компонентів у зразку.

У ДФУ ГХ застосовується для контролю чистоти та кількості діючих речовин у мазах, кремах та гелях. Наприклад, за допомогою ГХ можна визначати вміст активних компонентів у мазах та кремах, що дозволяє забезпечити відповідну якість та ефективність продукту. Також цей метод може використовуватися для визначення залишкового вмісту розчинників та інших домішок у мазах.

Мас-спектрометрія [73]

Мас-спектрометрія (МС) – це метод аналізу хімічних речовин, що дозволяє визначати молекулярну масу та структуру складних молекул, таких як білки, полімери, лікарські засоби та інші.

Принцип МС полягає у розділенні іонів молекул за їх масою-зарядом відношенням (m/z) у магнітному полі. Молекули розчиняються у спеціальному розчиннику та піддаються іонізації, що дозволяє створити мас-спектр (графік інтенсивності відносно маси), який аналізується для визначення молекулярної маси та складу речовини.

У фармацевтичній промисловості МС використовують для дослідження складу та чистоти лікарських засобів, включаючи мазі. Метод дозволяє виявляти домішки, нечистоти, а також визначати концентрацію окремих компонентів. Для проведення МС необхідно використовувати спеціальний обладнання – мас-спектрометр, який може бути високого роздільної здатності та дозволяє визначати молекулярну масу з точністю до мільйонних долей грама.

Мас-спектрометрія може бути використана для контролю якості мазевих форм, але зазвичай вона використовується у поєднанні з іншими методами, такими як ХПЛК або газова хроматографія, для більш точної ідентифікації та визначення компонентів мазі.

Ідентифікація

Реакції ідентифікації на іони і функціональні групи [73]

Метод реакцій ідентифікації на іони і функціональні групи полягає в використанні специфічних реакцій для виявлення певних іонів або функціональних груп у зразку мазі. Цей метод базується на зміні кольору, осаду, виділенні газу або інших характеристик після додавання реагентів до зразка.

Наприклад, для ідентифікації амінокислот у мазі можна використовувати нінгідрин-реакцію. При додаванні нінгідрину до зразка амінокислоти утворюють фіолетовий комплекс, що дає змогу визначити наявність амінокислот у мазі.

Для ідентифікації катіонів можна використовувати такі реакції, як реакція з хлоридом барію, що дозволяє виявити наявність сульфатів у зразку, або реакція з нітратом срібла, що виявляє наявність хлоридів у зразку.

Ідентифікація жирних олій методом тонкошарової хроматографії [73]

Метод тонкошарової хроматографії (ТХХ) широко використовується для ідентифікації жирних олій в мазах та інших м'яких формах. ТХХ є методом хімічного аналізу, який базується на розділенні речовин у рухомій рідкій або твердій фазі на основі їх взаємодії з стаціонарною фазою та рухомою фазою.

Для ідентифікації жирних олій використовують ТХХ з використанням сорбенту на основі оксиду кремнію з додаванням флуоресцентного показника, такого як флуоресцеїн. Мазь зразок наносять на попередньо підготовлену тонку пластину з сорбентом, після чого пластину розміщують у камері, де проводиться розділення компонентів мазі. Рухома фаза, яка зазвичай складається з суміші органічних розчинників, поступово просочується через сорбент, що дозволяє окремим компонентам мазі взаємодіяти зі стаціонарною фазою та розділитися.

Після закінчення розділення пластину знімають з камери та піддають її аналізу на флуоресцентному сканері. Олії можуть бути ідентифіковані на основі їх рухомої фази, забарвлення та положення плям на пластині порівняно зі стандартами, або з допомогою порівняння їхніх спектрів флуоресценції з тими, які містяться в стандартах.

Цей метод є швидким та ефективним для ідентифікації жирних олій у мазах та інших м'яких формах.

Ідентифікація фенотіазинів методом тонкошарової хроматографії [73]

Ідентифікація фенотіазинів методом ТХХ зазвичай здійснюється на основі розділення сполук у колонці з тонким шаром силікагелю або алюмінієвого оксиду. Суміш розчинів, що містять фенотіазини, наносять на тонкий шар матеріалу, а потім розділяють за допомогою руху розчинів по колонці. Розділені сполуки можна визначити за допомогою забарвлення, що відбувається під час розділення.

Для ідентифікації фенотіазинів методом ТХХ можна використовувати різноманітні системи елюентів та різні детектори. Найчастіше використовуються елюенти на основі розчинників, таких як хлороформ, етанол або етанол-вода. Для детекції можна використовувати ультрафіолетову або видиму спектроскопію, що дозволяє отримати інформацію про хімічний склад розділених сполук.

Таким чином, метод ТХХ є ефективним інструментом для ідентифікації фенотіазинів та може бути використаний в якості одного з методів контролю якості мазевих форм, що містять ці сполуки.

Визначення запаху [73]

Визначення запаху – це метод оцінки якості, який використовується для визначення аромату або запаху речовини. Запах може бути визначений органолептично (через відчуття запаху людиною) або за допомогою приладів, які здатні реєструвати і аналізувати склад запаху.

Для визначення запаху мазей використовуються органолептичні методи, тобто методи, які базуються на сприйнятті запаху людиною. Зазвичай,

процедура проводиться шляхом нанесення малої кількості мазі на чистий шматок тканини і піднесення його до носа. Фахівці з оцінки якості мазей оцінюють запах, записують їхні спостереження і порівнюють зі стандартами запаху, які встановлені для кожного виду мазі.

Біологічні випробування

Стерильність [73]

Стерильність може бути визначена за допомогою різних методів, таких як метод визначення мікробного забруднення, метод стерилізації та метод визначення кількості мікроорганізмів.

Для мазевих форм зразки розсіюють у поживному середовищі та вимірюють кількість видів мікроорганізмів через певні проміжки часу.

Мікобактерії [73]

Згідно з методом ДФУ, для визначення мікобактерій необхідно використовувати середовище Левенштейна-Йенсена. Для того, щоб забезпечити стерильність середовища, його необхідно підготувати перед використанням та автоклавувати.

Далі на підготовленому середовищі зразок, який підлягає аналізу, розбавляють до певної концентрації та наносять на петрівку з середовищем. Петрівки закривають та інкубують при певній температурі та вологості протягом 21 дня. Після цього виконують оцінку результатів та визначають наявність мікобактерій.

Важливою складовою цього методу є дотримання правил асептики та стерильності при проведенні аналізу, що дозволяє отримати точні та надійні результати.

Пірогени [73]

Для визначення пірогенів у м'яких формах застосовують тест-системи на основі гель-коагуляції з використанням специфічних антитіл до пірогенів.

Згідно з ДФУ, метод має наступні вимоги:

- Використовується тест-система, що містить лімфоцитарний агар із золотистим кокосовим маслом, який дозволяє виявити пірогени в межах концентрацій 0,1-1 ЕД50/мл;
- Зразок має бути очищеним від білків шляхом протравлення з розчином трихлороуксусної кислоти;
- Тест-система має бути калібрована за допомогою стандартних препаратів пірогенів;
- Вимірювання результатів проводяться через 3-4 години інкубації при 37 °С.

Контроль якості мазевих форм є важливим етапом у виробництві фармацевтичних препаратів, який забезпечує їх безпеку та ефективність. Використання різних методів дозволяє отримати комплексну інформацію про якість та стабільність мазевих форм, що забезпечує високу якість фінального продукту.

Для кожної конкретної мазевої форми виробник повинен визначити необхідний перелік методів контролю, який враховуватиме особливості складу та технології виробництва. Крім того, необхідно враховувати вимоги ДФУ та інших відповідних нормативних документів, що регулюють виробництво та контроль якості фармацевтичних препаратів.

1.5. Дослідження ефективності мазей: огляд клінічних досліджень та оцінка ефективності

Дослідження ефективності мазей проводяться, щоб визначити, наскільки добре вони працюють для лікування певного захворювання або симптомів. Зазвичай такі дослідження проводяться на людях або на тваринах, які хворіють на аналогічне захворювання, що і люди.

Дослідження мазей можуть бути ретроспективними або проспективними. Ретроспективне дослідження полягає в аналізі існуючих даних про ефективність мазі, що були зібрані раніше. Процес проспективного дослідження зазвичай займає деякий час і може включати випробування мазі на великій групі пацієнтів зі схожими симптомами.

У процесі дослідження вимірюють показники ефективності мазі, зменшення болю, запалення або покращення рухливості. Дослідники також оцінюють побічні ефекти та безпеку мазі.

Дослідження мазей проводиться відповідно до міжнародних стандартів, таких як належні клінічні практики (Good Clinical Practice – GCP). Ці стандарти забезпечують захист прав і безпеки пацієнтів та допомагають збирати надійні дані про ефективність мазей.

Після проведення дослідження ефективності мазі, результати можуть бути опубліковані в наукових журналах і використані для покращення лікування пацієнтів зі схожими захворюваннями.

Для прикладу розглянемо клінічні дослідження фузидової кислоти та її дію на різні групи мікроорганізмів. Фузидова кислота високоактивна до широкого кола грампозитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium minutissimum* и *Propionibacterium acnes*), зокрема і стафілококи, стійкі до дії пеніциліну, стрептоміцину, левоміцетину, еритроміцину та інших антибіотиків. Незважаючи на наявність тетрациклінової системи, фузидани не виявляють будь-якої гормональної активності. Крім того,

фузидани мають однакову бічну систему, яка містить карбонову кислоту, що приєднана до кільцевої системи у положенні С-17 за рахунок подвійного зв'язку, та ацетатну групу у положенні С-16 [8].

Відомо, що мікробіологічна ефективність фузидової кислоти до *Staphylococcus aureus* становить 100%. Альтернативність зовнішнього лікування запальних виявляється у наявності даних про відсутність резистентності до *P. Acnes* [7].

Антибактеріальна активність фузидової кислоти полягає у блокуванні білкового синтезу бактерій. Вона вміщується у кінцеву ступінь цього синтезу – на фазі транслокації амінокислот у рибосомах та дає бактерицидну дію на стафілококи *in vitro* у концентрації 1-2 мкг/мл. Фузидова кислота у високих концентраціях діє на патогенний мікроорганізм, і антибактеріальний ефект настає відразу після нанесення засобів з цією речовиною. У разі пошкодженого рогового шару при одноразовому використанні засобу з фузидовою кислотою концентрація препарату досягає 100–150 мкг/мл, в не пошкодженого на глибині 2,4 мм – 0,8 мкг/мл. Кількість фузидової кислоти, яка може бути видалена з поверхні шкіри після 16-годинної аплікації, становить 80%, а 10-20% проникає до шкіри [8].

У 2014 році група дослідників проблематики у складі П.П. Байви, І.І. Баранової та Т.В. Мартинюк розробили та запатентували вітчизняний препарат у формі гелю місцевої дії, що містить фузидову кислоту та пантенол [9]. Фузидова кислота, ферментації *Fusidium coccineum*, на сьогоднішній день є перспективною субстанцією для лікування вугрової хвороби. Це найбільш сильний антибіотик серед фузиданових речовин, який єдиним знайшов клінічне використання при лікуванні інфекційних захворювань. Разом із пантенолом – провітамін В5, похідний кальцію пантотенату (компонента коферменту А), сприяє відновленню пошкоджених тканин, відновлює клітинний обмін речовин, зміцнює колагенові волокна, має протизапальну дію, високу ефективність при загоюванні ран, виразках та при сухих запальних ураженнях шкіри.

Використання двох активних речовин – фузидової кислоти і пантенолу дозволяє підвищити ефективність лікування вугрів порівняно з прототипом, де використовують одну активну речовину – фузидову кислоту.

Доклінічні і клінічні дослідження підтвердили, що гель має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, зручний і простий у застосуванні, не викликає побічних явищ, внаслідок чого забезпечується максимальна безпека застосування препарату, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання створення високоефективного засобу.

Однак, цей препарат не був зареєстрованим на ринку. Причини призупинення виведення на ринок, на жаль, не зазначаються в офіційних джерелах, та ми можемо висувати лише припущення пов'язані зі складністю технології виробництва ліків на основі фузидової кислоти. Нижче наведені деякі з основних аспектів, які ускладнюють процес:

1. Фузидова кислота має складну хімічну структуру, яка ускладнює її синтез і очищення;
2. Фузидова кислота виробляється за допомогою грибів роду *Fusidium*, які дуже чутливі до навколишнього середовища і можуть легко змінити свою метаболічну активність, що може призвести до зміни якості та кількості продукту;
3. Температура зберігання субстанції складає 2-8 °C, що потребує підтримання холодого ланцюга на всіх стадіях виробництва, зберігання, транспортування та реалізації;
4. Виробництво ліків на основі фузидової кислоти потребує високої кваліфікації технічного персоналу, наявності системи контролю якості та виробництва високоякісних продуктів. Також важливо враховувати, виробництво ліків на основі фузидової кислоти може бути досить витратним процесом (залежить від обраного процесу культивування);
5. Зберігання фузидової кислоти також може бути проблемою, оскільки вона має тенденцію до швидкого розкладу і втрати своєї активності. Це означає, що ліки на основі фузидової кислоти повинні зберігатися за особливими умовами, щоб забезпечити їхню ефективність та стабільність.

Ще однією причиною чому цей препарат не було зареєстровано може слугувати наявність етанолу у складі – засіб містить значну кількість етанолу 96% (20%). Сучасний ринок націлений на виробництво безспиртових засобів. Тому через вміст спирту, а тим паче етилового, цей засіб навряд буде мати високу популярність на ринку. А також через високий вміст етанолу препарат може мати шкідливий вплив на функціональний стан сальних залоз.

Також виробництво ліків на основі фузидової кислоти потребує дотримання стандартів та регуляторних вимог, які встановлюються в країнах, де вони виробляються та де вони будуть використовуватися. Наприклад, для того, щоб ліки на основі фузидової кислоти могли бути продані в США, вони повинні бути зареєстровані в Федеральному управлінні з питань харчових продуктів та лікарських засобів (FDA), що може бути складним та тривалим процесом, а в процесі реєстрації лікарських засобів на основі фузидової кислоти в Європі можуть бути застосовані додаткові вимоги, пов'язані з характером і застосуванням цієї речовини. Наприклад, може знадобитися додаткова

документація, що стосується виробництва, стабільності та інші технічні характеристики лікарського засобу на основі фузидової кислоти [10].

З позитивних аспектів потрібно відзначити [11-15]:

1. Ефективність: фузидова кислота має широкий спектр дії проти бактерій, зокрема вона ефективна проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Це означає, що вона може бути використана для лікування широкого спектру бактеріальних інфекцій.

2. Низький рівень резистентності: незважаючи на те, що фузидова кислота використовується вже досить довго, рівень резистентності до неї залишається низьким. Це означає, що фузидова кислота залишається ефективною проти багатьох видів бактерій, що стали стійкими до інших антибіотиків.

3. Не має великої кількості побічних ефектів: фузидова кислота зазвичай добре переноситься пацієнтами, що дозволяє її використовувати для лікування людей з різними захворюваннями, включаючи тих, хто має інші супутні проблеми зі здоров'ям.

4. Можливість використання у комбінації з іншими антибіотиками: фузидова кислота може бути використана в комбінації з іншими антибіотиками для підвищення ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

5. Швидкий початок дії: фузидова кислота починає діяти досить швидко, що дозволяє пацієнту отримати швидкий та ефективний результат лікування.

З огляду на проведені клінічні дослідження можна стверджувати, що мазі є ефективним засобом лікування різноманітних захворювань шкіри, включаючи інфекційні та запальні процеси. Зокрема, фузидова кислота, яка входить до складу багатьох антибактеріальних мазей, є ефективним засобом лікування бактеріальних інфекцій шкіри. Вона добре переноситься пацієнтами, має низький ризик розвитку побічних ефектів та дозволяє досягти стійкої клінічної відповіді.

Найбільш ефективними виявилися комбіновані мазі, які містять фузидову кислоту в поєднанні з іншими антибактеріальними компонентами, що дозволяє більш ефективно боротися з бактеріальною інфекцією та запальними процесами.

Загалом результати клінічних досліджень свідчать про високу ефективність фузидової кислоти в лікуванні інфекцій шкіри та її безпечність та добру переносимість пацієнтами.

1.6. Оцінка якості та безпеки мазевих форм антибіотиків

Оцінка якості та безпеки мазевих форм антибіотиків є важливою складовою процесу розробки та виготовлення лікарських засобів. Для забезпечення якості та безпеки мазевих форм антибіотиків необхідно виконувати наступні дії [76-77]:

Перевірка якості вихідних компонентів. Для виготовлення мазевих форм антибіотиків використовуються різні компоненти, такі як базові масла, емульгатори, консерванти та інші допоміжні речовини. Кожен з компонентів має відповідати стандартам якості та безпеки.

Основні методи перевірки якості вихідних компонентів мазевих форм антибіотиків:

1. Візуальна перевірка. Кожен компонент перевіряється на зовнішній вигляд, колір, запах та текстуру.
2. Хімічний аналіз. Для визначення складу та вмісту речовин у вихідних компонентах використовуються хімічні методи, такі як спектрофотометрія, хроматографія та інші.
3. Фізико-хімічні тести. Для визначення властивостей вихідних компонентів використовуються фізико-хімічні тести, такі як розчинність, температура плавлення та інші.
4. Мікробіологічні тести. Для перевірки безпеки вихідних компонентів використовуються мікробіологічні тести, такі як тести на наявність бактерій, грибів та інших мікроорганізмів.
5. Тести на стабільність. Для перевірки стабільності вихідних компонентів проводять тести на зберігання при різних температурах та вологості.

Після проведення перевірки якості вихідних компонентів, вони можуть бути використані у виготовленні мазевих форм антибіотиків. Важливо зазначити, що якість та безпека вихідних компонентів має безпосередній вплив на якість та безпеку кінцевого продукту.

Проведення відповідних тестів на стабільність. Мазеві форми антибіотиків повинні бути стабільними протягом тривалого часу зберігання. Процес перевірки мазевих форм складаються з таких етапів [73]:

- Визначення умов зберігання продукту. Умови зберігання продукту включають температуру, вологість, світло та інші параметри, які можуть вплинути на стабільність продукту. Умови зберігання можуть бути визначені згідно з вимогами фармакопеї або внутрішніми протоколами компаній.
- Відбір зразків. Для тестів на стабільність відбирають зразки продукту, які виготовлені з використанням різних хімічних речовин, різних технологій виробництва або з різних партій.

– Проведення тестів на стабільність. Тести на стабільність можуть включати визначення фізико-хімічних властивостей продукту, наприклад, рН, в'язкість, концентрацію діючої речовини, а також визначення часу розпаду інгредієнтів продукту. Тести можуть бути проведені протягом різних термінів зберігання продукту.

– Аналіз результатів тестів. Результати тестів на стабільність оцінюються згідно з вимогами фармакопеї або внутрішніми протоколами компаній. Якщо продукт відповідає вимогам, то його термін придатності може бути продовжено. Якщо продукт не відповідає вимогам, то виробник має відкликати продукт з ринку та врахувати всі зауваження.

Тести на стабільність допомагають виробникам забезпечити якість та безпеку продукту, а також визначити його термін придатності. Відповідно до результатів тестів можуть бути прийняті рішення про продовження терміну придатності продукту або його відкликання з ринку.

Визначення активності антибіотика. Мазеві форми антибіотиків мають виявляти достатню активність проти мікроорганізмів, що викликають інфекційні захворювання.

Одним з найбільш поширених методів визначення активності антибіотика є дискова дифузія. У цьому методі на чашку петрі з агаром наносять спеціальний зразок мікроорганізмів, який зазвичай представляється відносно однорідною культурою бактерій. На поверхню агару вміщують диски, на які наносять певну кількість антибіотика. Після інкубації культури бактерій на петрівській пляшці з'являються зони інгібування - зони, де ріст бактерій був інгібований антибіотиком. Розмір зон інгібування вказує на ступінь активності антибіотика проти конкретної інфекції [73].

Іншим методом визначення активності антибіотика є мікробіологічна ферментна аналіз. Цей метод використовується для визначення концентрації антибіотика, необхідної для інгібування росту бактерій. Це досягається шляхом змішування різних концентрацій антибіотика з культурою бактерій та вимірювання ступеню інгібування росту бактерій [73].

Для проведення тестів на визначення активності антибіотика використовуються стандартні протоколи та методи, які розроблені Міжнародною організацією з стандартизації (ISO) та іншими організаціями, такими як Європейська агенція з лікарських засобів (EMA) та Американська агенція з контролю за продуктами та лікарськими засобами (FDA). Ці стандарти та методи дозволяють забезпечити консистентність та надійність результатів визначення активності антибіотиків, що є важливим для забезпечення ефективності та безпеки лікування.

Виконання тестів на безпеку та токсичність. Мазеві форми антибіотиків мають бути безпечними для пацієнтів, тому необхідно проводити відповідні тести на токсичність та інші показники безпеки. Для цього використовують різні методи, зокрема, проведення *in vitro* та *in vivo* на тваринах.

In vitro (лат. *in vitro*) – це дослідження, яке проводиться у штучних умовах, зокрема, у лабораторії. Для проведення *in vitro* досліджень використовують клітини, тканини або органи, які вивчають в різних умовах для визначення їх поведінки та взаємодії з іншими речовинами. До переваг *in vitro* досліджень можна віднести їх високу швидкість та ефективність, а також можливість зменшення використання тварин [76].

In vivo на тваринах (лат. *in vivo*) - це дослідження, яке проводиться на живих організмах, зокрема, на тваринах. Ці дослідження можуть допомогти визначити рівень токсичності та безпеки препарату в організмі, а також ефективність лікування. Однак, використання *in vivo* на тваринах має свої моральні та етичні аспекти, тому для проведення таких досліджень потрібно дотримуватися відповідних етичних стандартів [76].

Відповідність мазевих форм антибіотиків вимогам фармакопейних стандартів. Мазеві форми антибіотиків мають відповідати встановленим фармакопейним стандартам щодо якості, безпеки та ефективності. Вибір методів відбувається на основі властивостей та показників яким повинен відповідати ЛЗ.

Для виготовлення мазевих форм антибіотиків існують різноманітні стандарти та рекомендації, які регулюють процес виробництва та контролю якості продукту. Найважливіші з них [76]:

1. Фармакопейні стандарти. Фармакопеї – це державні документи, які містять стандарти та опис методів аналізу для фармацевтичних продуктів. У різних країнах існують різні фармакопеї, наприклад, Європейська фармакопея, Фармакопея США, Британська фармакопея та інші. Вони містять вимоги щодо якості та безпеки продуктів, а також описують методи аналізу та контролю якості.

2. Стандарти ISO. Міжнародна організація зі стандартизації (ISO) розробляє стандарти, що встановлюють вимоги щодо якості, безпеки та ефективності продуктів. Серія стандартів ISO 9000 визначає вимоги до систем управління якістю, які можуть бути застосовані в фармацевтичній галузі.

3. Стандарти GMP. Стандарти Доброї Виробничої Практики (GMP) встановлюють вимоги до якості та безпеки фармацевтичних продуктів. Вони

регулюють процес виробництва, контроль якості, зберігання та транспортування продуктів.

4. Стандарти GLP. Стандарти Належної Лабораторної Практики (GLP) встановлюють вимоги до якості та точності лабораторних досліджень, які проводяться в процесі розробки та контролю якості фармацевтичних продуктів.

5. Дотримання цих стандартів та рекомендацій є важливим елементом забезпечення якості та безпеки мазевих форм.

1.7. Переваги та недоліки використання мазевих форм антибіотиків порівняно з іншими формами дозування

Мазеві форми – це ліки, які застосовуються зовнішньо на шкіру для лікування різних захворювань або для зменшення симптомів, таких як біль, запалення, свербіж і т.д. Деякі з переваг та недоліків використання мазевих форм наведені нижче [78].

Переваги:

- Ліки у формі мазі швидко вбираються шкірою та можуть проникати глибоко в тканини, що може призвести до швидкого полегшення симптомів.
- Мазі можуть бути більш безпечними для організму, оскільки не всі активні речовини потрапляють в кровообіг, що зменшує ризик побічних ефектів.
- Мазеві форми зручні в застосуванні, так як їх можна наносити безпосередньо на проблемну ділянку тіла.

Що до недоліків варто відзначити наступні [78]:

Перш за все, мазеві форми можуть бути менш ефективними, ніж інші форми ліків, такі як таблетки або ін'єкції. Це може бути пов'язано з тим, що активні речовини, що містяться у мазях, можуть мати складний механізм проникнення в організм через шкіру, що призводить до менш ефективного лікування захворювання.

Другий недолік пов'язаний з тим, що мазеві форми можуть бути не дуже зручними в застосуванні на великих поверхнях тіла або на важкодоступних місцях, що може складати деякі труднощі при застосуванні ліків.

Третім недоліком використання мазевих форм може бути ризик алергічної реакції на деякі складові мазей. Це може призвести до погіршення стану здоров'я пацієнта та змусити його зупинити лікування.

Нарешті, важливо зазначити, що мазеві форми можуть бути дорогими порівняно з іншими формами ліків, що може становити проблему для пацієнтів, особливо для тих, хто потребує тривалого лікування.

1.8. Вплив технологічних параметрів на якість та стабільність мазевих форм антибіотиків

Якість та стабільність мазевих форм антибіотиків залежать від різних технологічних параметрів, таких як [8]:

1. Вибір бази (основи) для мазі: використовувана база має важливе значення для якості та стабільності маzewої форми антибіотика. Мазь повинна бути стабільною, не містити інших активних речовин та мати достатню розподільну здатність.

2. Вибір антибіотика: використовуваний антибіотик повинен бути стабільним, не втрачати свої властивості при дії температури та інших умовах виробництва мазі.

3. Спосіб додавання антибіотика: додавання антибіотика до мазі може впливати на якість та стабільність маzewої форми. Необхідно додавати антибіотик під час розтоплення мазі за температури, що не перевищує температуру деградації антибіотика.

4. Розмір частинок: розмір частинок антибіотика у мазі може впливати на його розподіл та ефективність. Менші частинки забезпечують рівномірніший розподіл антибіотика.

5. Рівень змішування: якість та стабільність маzewої форми можуть залежати від рівня змішування компонентів. Недостатнє змішування може призвести до нерівномірного розподілу антибіотика у мазі.

6. Умови зберігання: стабільність маzewої форми антибіотика може залежати від умов зберігання, таких як температура, вологість та світло. Необхідно зберігати мазь у сухому, темному місці за температури, яка не перевищує температуру деградації антибіотика.

7. Упакування: упакування має важливе значення для зберігання маzewої форми антибіотика. Мазь повинна бути упакована в контейнер з мінімальною проникністю повітря та світла, щоб забезпечити її стабільність.

8. Стерильність: у випадках, коли мазь повинна бути стерильною, процес стерилізації може впливати на стабільність антибіотика. Наприклад, підвищена температура під час стерилізації може призвести до деградації антибіотика.

9. Перевірка якості: регулярна перевірка якості мазі з антибіотиком допоможе виявити будь-які проблеми з якістю та стабільністю. Необхідно проводити тестування на активність антибіотика, а також на рівень забруднення та стерильність мазі.

Для забезпечення якості та стабільності маzewої форми антибіотика, необхідно дотримуватися відповідних технологічних параметрів, які забезпечать рівномірний розподіл антибіотика та його стабільність під час зберігання та застосування. Дані параметри прописуються на етапі розробки

лікарських форм і прописуються в досьє на лікарський засіб та протоколах серії з по стадійним контролем під час всього процесу виробництва.

Параметри, які піддаються контролю при отриманні активної речовини методом культивування [79-80]:

– Культуральний середовище: відповідне поживне середовище для росту і розвитку мікроорганізмів повинно містити всі необхідні живильні речовини та забезпечувати оптимальні умови для розвитку.

– Температура: оптимальна температура залежить від типу мікроорганізму, проте для більшості мікроорганізмів оптимальна температура знаходиться в діапазоні від 25 до 37 градусів Цельсія.

– рН середовища: рН середовища також є важливим параметром для культивування мікроорганізмів, і його варіації можуть впливати на ріст та розвиток мікроорганізмів. Оптимальний рН зазвичай знаходиться в діапазоні від 6,5 до 7,5.

– Час культивування: тривалість культивування повинна бути достатньою для отримання максимальної кількості активної речовини.

– Інтенсивність аерації: аерація відіграє важливу роль в процесі культивування, забезпечуючи необхідну кількість кисню для мікроорганізмів.

– Постійний або періодичний агітаційний рух: агітаційний рух допомагає розподілити мікроорганізми та живильні речовини у культуральному середовищі та забезпечує рівномірний ріст.

– Контроль за забрудненням: культивування мікроорганізмів повинно здійснюватися у стерильних умовах, щоб уникнути забруднення мікроорганізмів іншими мікроорганізмами або іншими чужорідними речовинами, що може негативно впливати на отримання активної речовини.

– Контроль за концентрацією кисню: у культуральному середовищі має бути достатня кількість кисню, щоб забезпечити нормальний ріст і розвиток мікроорганізмів. Однак надмірна концентрація кисню може бути небезпечною для деяких типів мікроорганізмів.

– Контроль за концентрацією глюкози: концентрація глюкози повинна бути достатньою, щоб забезпечити необхідну енергію для росту і розвитку мікроорганізмів.

– Контроль за концентрацією азоту і фосфору: ці макроелементи є необхідними для синтезу білків і нуклеїнових кислот, і їх концентрація повинна бути достатньою для забезпечення нормального розвитку мікроорганізмів.

Крім того, при отриманні активної речовини методом культивування необхідно контролювати також ряд параметрів, що відносяться до самої

активної речовини, такі як її властивості, чистота та активність. Контроль за цими параметрами може здійснюватися за допомогою різних аналітичних методів, таких як газова та рідкісна хроматографія, спектроскопія та електрофорез.

1.9. Сучасні підходи до оптимізації властивостей мазевих форм антибіотиків

Мазі з антибіотиками є важливим засобом для лікування різноманітних інфекцій шкіри та м'яких тканин. Однак, властивості мазевих форм, як-от стабільність, ефективність та приємність в застосуванні можуть бути вдосконалені за допомогою сучасних методів оптимізації.

Одним з підходів є використання нових полімерних матеріалів, які забезпечують кращу стабільність та розподіл активних компонентів у мазевій формі. До таких матеріалів належать поліетиленоксид, гідроксипропілметилцелюлоза та полівінілпіролідон [81].

Інший підхід – це використання наночастинок, які можуть покращити розподіл та поглинання активних компонентів, а також забезпечити кращу стабільність та контроль за випуском препарату. Наночастинки можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як золото, срібло, оксид цинку та ін. [82].

Також використання емульсій та мікрокапсулювання можуть покращити стабільність та ефективність мазевих форм. Емульсії можуть забезпечити краще розподілення та контроль за випуском активних компонентів, а мікрокапсули можуть забезпечити кращу стабільність та захист від руйнування під впливом зовнішніх факторів [83-84].

РОЗДІЛ 2. ФУЗИДОВА КИСЛОТА, ЯК АФІ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ МАЗЕВИХ ФОРМ ЛЗ З ВИСОКОЮ ПРОТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ

2.1. Загальна інформація про фузидову кислоту та її використання в медицині

Фузидова кислота є антибіотиком, який використовується для лікування інфекцій, спричинених бактеріями, зокрема, грампозитивними бактеріями, такими як *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*. Вона діє на бактерії, перешкоджаючи їх розмноженню та знижуючи їх життєздатність [26].

Фузидова (фузидова) кислота є стероїдною, її кільцева конформація відрізняється від конформації природних стероїдів, оскільки вона характеризується як конформація «стілець-човен-крісло» (рис. 1 А, В). [17]

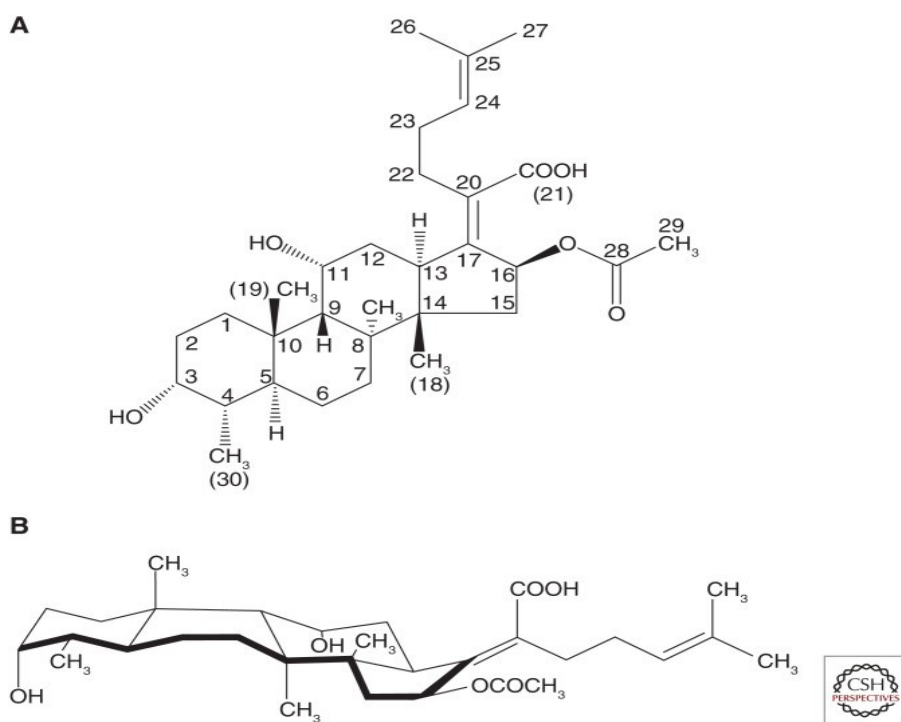


Рис. 1. Структурна формула фузидової кислоти. (А) Стероїдна конформація. (В) Конформація «стілець-човен-крісло» [17]

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	РОЗДІЛ 2. Фузидова кислота, як АФІ для виготовлення мазевих форм ЛЗ з високою протимікробною активністю	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Юрчук К.А.</i>						46	173
<i>Керівник</i>	<i>Карлаш Ю.В.</i>							
<i>Н. контр.</i>								
<i>Консульт</i>								
<i>Зав. каф.</i>	<i>Стабніков В.П.</i>					Кафедра БТМ ⁴⁷		

Фузидова кислота може бути використана для лікування різних інфекцій, включаючи шкірні інфекції, такі як фурункули та імпетиго, а також респіраторні інфекції, такі як бронхіт та пневмонія. Вона також може бути використана для лікування інфекцій м'яких тканин, лімфаденіту.

Фузидова кислота зазвичай приймається у вигляді таблеток або капсул. Частота та тривалість застосування залежить від типу та тяжкості інфекції. Відомо, що фузидова кислота є безпечною та добре переносимою, і вона може бути призначена для лікування інфекцій у дітей та дорослих [86].

Як і будь-який інший антибіотик, фузидова кислота може мати певні побічні ефекти. Зазвичай це невеликі шлункові розлади, як-от запаморочення, блювота та діарея. Рідко можуть виникнути серйозні алергічні реакції та інші побічні ефекти, тому важливо дотримуватись рекомендацій лікаря та повідомляти його про будь-які небажані реакції на ліки.

Загалом фузидова кислота є ефективним та безпечним антибіотиком, але вона має деякі обмеження в застосуванні. Наприклад, вона не ефективна проти бактерій грам-негативних видів, таких як *Escherichia coli*. Крім того, деякі штами бактерій можуть бути стійкими до фузидової кислоти, тому для лікування деяких інфекцій може бути необхідно використовувати інші антибіотики.

Фузидова кислота також може взаємодіяти з іншими ліками, тому важливо повідомляти лікаря про всі ліки, які ви приймаєте, включаючи без рецепту придбані препарати та дієтичні добавки [86].

Крім того, фузидова кислота не повинна бути використана для лікування інфекцій, які можуть бути ефективно лікувані іншими антибіотиками. Застосування антибіотиків взагалі, включаючи фузидову кислоту, може призвести до розвитку резистентності бактерій до цих ліків, що ускладнює їх лікування у майбутньому.

Загалом, фузидова кислота є важливим антибіотиком для лікування бактеріальних інфекцій, особливо тих, які спричиняються грам-позитивними бактеріями. Проте важливо використовувати її тільки за призначенням лікаря та дотримуватись всіх рекомендацій щодо дозування та тривалості курсу лікування, щоб максимально ефективно боротись з інфекцією та запобігти небажаним наслідкам.

2.2. Фармакологія та фармакокінетика

Мазь фузидової кислоти є антибіотиком з макролідної групи, який використовується для лікування бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин. Фузидова кислота має високу активність проти ряду бактерій, зокрема

проти стафілококів, що є основною причиною багатьох бактеріальних інфекцій шкіри.

Фармакокінетика мазі фузидової кислоти полягає у місцевому застосуванні на шкіру та м'які тканини. Після нанесення мазі на шкіру, фузидова кислота проникає в епідерміс та дерма шляхом дифузії. Вона високо зв'язується з білками плазми крові, тому що вона має високу ліпофільність та слабку гідрофільність [87].

Фузидова кислота ефективно бореться з інфекціями шкіри, так як вона діє безпосередньо на бактерії на місці застосування. Це дозволяє уникнути системних побічних реакцій та мінімізувати ризик розвитку резистентності бактерій до антибіотиків. Однак, мазь фузидової кислоти не призначена для лікування системних бактеріальних інфекцій, таких як пневмонія чи сепсис [87].

Загалом, мазь фузидової кислоти є ефективним і безпечним лікарським засобом для лікування бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин. Однак, перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем для підтвердження діагнозу та визначення оптимального режиму дозування та тривалості лікування.

2.2.1. Механізм дії фузидової кислоти

Синтез білка включає ініціацію, елонгацію, транслокацію та вивільнення. Фузидова кислота зв'язується з EF-G-GDP, який зв'язаний з рибосоною, і пригнічує синтез білка шляхом інгібування транслокації зростаючого поліпептиду, а також рециркуляції рибосомальних субодиниць, коли досягається стоп-кодон на мРНК [88].

EF-G – це трансляційна ГТФ-аза, що каталізує два різних етапи синтезу. По-перше, EF-G необхідний для транслокації тРНК і мРНК щодо субодиниці рибосоми 30S, щоб зробити новий кодон мРНК доступним для декодування. По-друге, EF-G діє разом із фактором рециркуляції рибосом (RRF) у розщепленні рибосомального посттермінаційного комплексу. На обох цих етапах гідроліз GTP EF-G використовується як джерело енергії, і в обох випадках фузидова кислота запобігає вивільненню EF-G з рибосоми після гідролізу GTP. Оскільки фузидова кислота блокує EF-G у визначеному стані з GDP на рибосомі, препарат також використовувався як інструмент у структурних дослідженнях комплексів рибосома-EF-G за допомогою кріоелектронної мікроскопії та кристалографії [89].

Фузидова кислота зв'язується з EF-G у рибосомі в поєднанні з неактивним GDP або активним GTP, і пригнічує функцію GTP-ази EF-G, запобігаючи подальшій елонгації і блокує завершення транслокації та будь-

якого подальшого рибосомного циклу (рис. 2). Антибактеральна властивість фузидової кислоти полягає в тому, що в прокаріотів, фактором елонгації є лише EF-2, який є чутливим до препарату, а в еукаріотичних клітинах є й інші фактори елонгації такі як EF-Tu і EF-1, які можуть виконувати функції EF-2 в наслідок чого інгібування фузидовою кислотою не відбувається [17, 23]. Деякі мітохондрії тварин містять білки типу EF-G, але вони є стійкими до дії фузидової кислоти. У високих концентраціях Було також показано, що фузидова кислота пригнічує зв'язування аміноацил-тРНК на рибосомах [90].

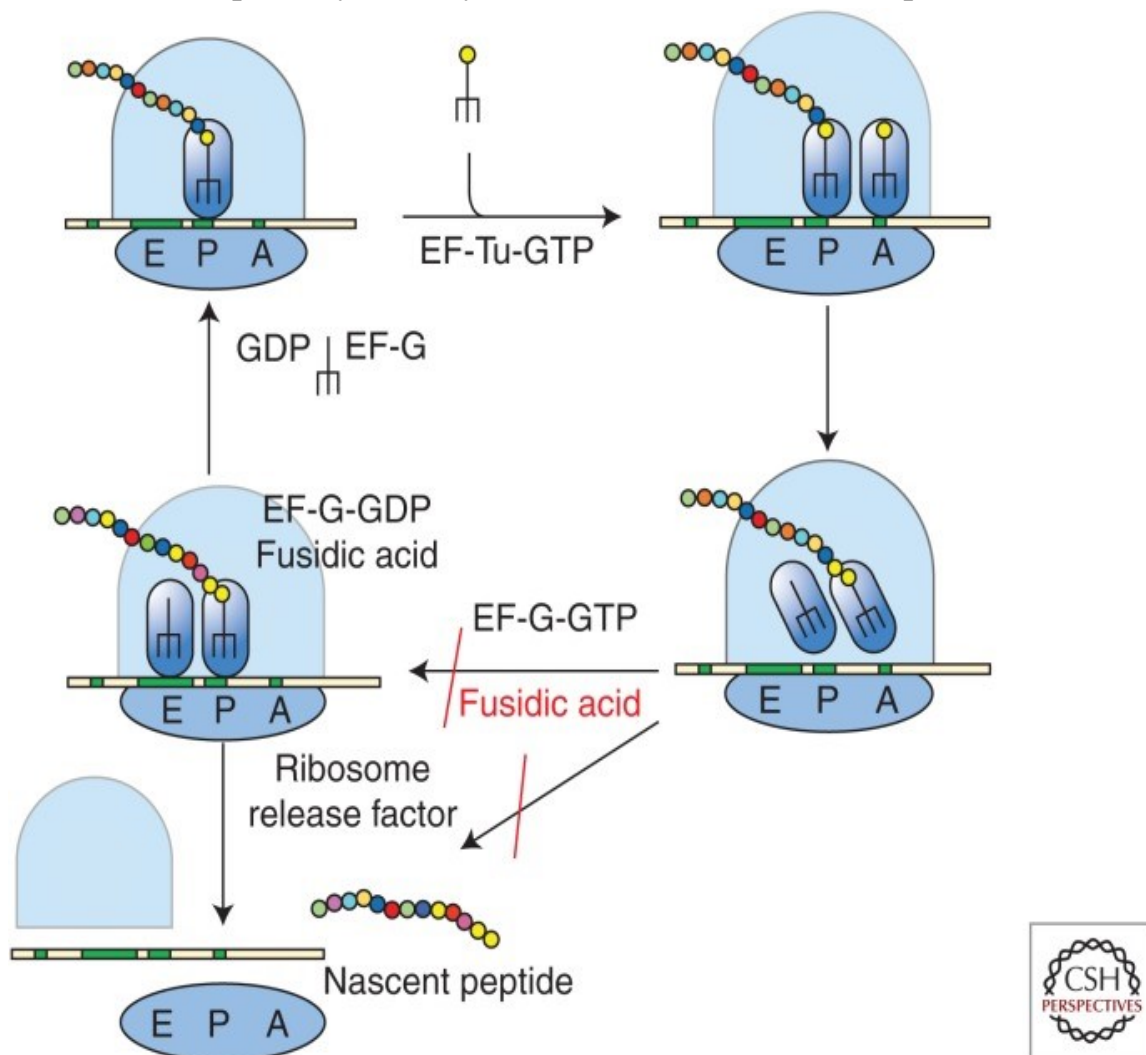


Рис. 2. Два етапи, на яких фузидова кислота блокує синтез пептидів шляхом зв'язування з комплексом EF-G-GDP [17]

2.2.2. Опис фармакокінетики (абсорбція, розподіл, метаболізм та виділення) фузидової кислоти

Фузидова кислота може бути введена в організм як у вигляді таблеток, так і у вигляді місцевих препаратів (мазей та кремів).

Абсорбція фузидової кислоти після прийому таблеток в організм залежить від одночасного прийому їжі. Якщо таблетки були прийняті на

голодний шлунок, то абсорбція відбувається швидше. Максимальна концентрація фузидової кислоти в крові досягається через 2-3 години після прийому таблеток [49].

Фузидова кислота має низьку розподільну здатність в організмі. Вона в основному знаходиться у плазмі крові, а також в тканинах, що мають добру проникність для лікарських речовин, таких як шкіра, м'язи та органи екскреції.

Фузидова кислота метаболізується в печінці, але цей процес має незначний вплив на її фармакокінетику. Головним шляхом виділення фузидової кислоти є нирки, де вона виводиться в основному у вигляді незміненої речовини.

Термін напіврозпаду фузидової кислоти становить близько 5-6 годин. Це означає, що після прийому таблеток її концентрація в крові повільно зменшується з часом, і через кілька годин після прийому таблеток її концентрація стає недостатньою для того, щоб забезпечити терапевтичну ефективність. Тому таблетки з фузидовою кислотою зазвичай призначаються у діагностованій формі бактеріальних інфекцій на тривалий термін (до 10 діб) [92].

Метаболізм фузидової кислоти є незначним і не має великого впливу на фармакокінетику препарату. Більшість фузидової кислоти виводиться з організму незміненою шляхом виділення через нирки. У разі порушень функції нирок може збільшуватися час виведення фузидової кислоти з організму, що може впливати на дозування препарату у пацієнта.

2.3. Використання фузидової кислоти в клінічній практиці

2.3.1. Огляд основних індикацій для застосування фузидової кислоти

Фузидова кислота – це антибіотик, який використовується для лікування різноманітних інфекцій, спричинених бактеріями. Він належить до групи макролідів і має широкий спектр дії проти різних видів бактерій, зокрема стафілококів і стрептококів. Фузидова кислота зазвичай використовується для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин, респіраторних інфекцій, а також інших видів бактеріальних інфекцій. Вона може бути доступна як мазь, таблетки або ін'єкційний розчин.

Фузидова кислота є єдиним комерційно доступним представником групи антибіотиків фузиданового ряду. Протягом багатьох років фузидова кислота використовувалась як антибіотик для лікування дерматологічних захворювань, спочатку у вигляді таблеток у 1962 році, потім у вигляді суспензії в 1963 році, мазі в 1965 році та крему в 1982 році [25].

Показано, що фузидова кислота ефективна у лікуванні первинних і вторинних шкірних інфекцій, особливо спричинених *Staphylococcus aureus* [27],

зокрема вона ефективна проти бета-лактамазо продукуючих і метицилін-резистентних штамів [26, 28], а також проти штамів резистентних до пеніциліну, ампіциліну та клоксациліну [18]. Зазвичай *Staphylococcus epidermidis*, включно з метицилін-резистентними штамми, також дуже чутливі до фузидової кислоти. Грамнегативні бактерії зазвичай є стійкими до фузидової кислоти. *S. Pneumoniae* частково резистентний до фузидової кислоти, грампозитивні коки, як-от *Peptococcus* and *Peptostreptococcus* spp. є чутливими, те саме стосується і Грампозитивних аеробних та анаеробних бактерій, як-от *Corynebacterium diphtheriae*, інших коринебактерій, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* та інші види *Clostridium*, включаючи *Clostridium difficile*.

Фузидова кислота має структуру подібну до стероїдів та відрізняється від інших антибіотиків, через що фузидова кислота має низький потенціал перехресної реактивності. Також, незважаючи на свою подібність до стероїдів, фузидова кислота не має побічних ефектів стероїдів, протизапальних чи імуносупресивних властивостей. На відміну від інших антибіотиків (наприклад, неоміцину, гентаміцину, мупіроцину, беталактамів, макролідів), експерименти *in vivo* та *in vitro* показали, що фузидова кислота легко проникає як через пошкоджену, так і неушкоджену шкіру, що призводить до дієвої антимікробної концентрації фузидової кислоти в глибоких шарах епідермісу або дерми [28, 29].

Фузидова кислота є антибіотиком місцевої дії першої лінії при лікуванні інпетіго, оскільки це захворювання характеризується як поверхнева інфекція, вона частіше за все лікується місцевими антибіотиками ніж системною терапією. Через те, що збудником інпетіго у 80% випадків є *Staphylococcus aureus*, який є високочутливим до фузидової кислоти, вона проявляє гарну ефективність у лікуванні цього захворювання. Було проведено достатньо досліджень, зосереджених на ефективності фузидової кислоти в лікуванні інпетіго, і вони довели високу ефективність та низьку кількість побічних реакцій при використанні цього препарату як вибору терапії [29-32].

Відповідно до рекомендацій Національного інституту досконалості охорони здоров'я та медичного обслуговування, Сполученого Королівства [33] антибіотиком першого вибору для місцевого застосування у дорослих, молодих людей і дітей із вторинною бактеріальною інфекцією екземи є 2% фузидова кислота (у вигляді крему або мазі). Місцеві, а не пероральні антибіотики, є доцільнішими, якщо у людини немає загального захворювання, а інфекція локалізована та неважка. Так, в інших джерелах для лікування атопічного дерматиту (екземи) фузидова кислота застосовується в поєднанні зі стероїдними препаратами – фузидова кислота 2% + гідрокортизону ацетат 1% (Fucidin H®) і

фузидова кислота 2% + бетаметазон 17-валерат 0,1% (FuciBet®). Дослідження показали, що окремо фузидова кислота чи стероїдні препарати не були такими ж ефективними, як їх поєднання [28, 34, 40].

Також, фузидова кислота використовується в якості лікування гострого бактеріального кон'юнктивіту у форму гелю, мазі та крапель для очей. Вона є гарним вибором антибіотику першої лінії для кон'юнктивіту, що спричинений грампозитивними бактеріями, але оскільки кон'юнктивіт інколи може бути спричинений і грампозитивними бактеріями, які є стійкими проти фузидової кислоти, то в таких випадках фузидова кислота не буде мати ефективності [26].

Перелік захворювань лікування яких можна проводити з використанням фузидової кислоти [93]:

1. Фурункули, абсцеси, імпетиго та інші бактеріальні інфекції шкіри, спричинені стафілококами та іншими грампозитивними бактеріями.
2. Респіраторні інфекції, такі як бронхіт, пневмонія та синусит, спричинені грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами та стрептококами.
3. Мастит у вагітних жінок, спричинений грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами.
4. Остеомієліт, спричинений грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами.
5. Кон'юнктивіт, спричинена грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами.
6. М'язовий туберкульоз, спричинений грампозитивними бактеріями, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*.
7. Бактеріальний ендокардит, спричинений грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами.

Фузидова кислота проявляє антибактеріальну активність проти G+ бактерій та сильну антибактеріальну активність проти 95% метицилін-резистентних золотистих стафілококів (MRSA, одне з трьох найсерйозніших інфекційних захворювань у світі) без перехресної резистентності. Фузидова кислота рекомендована як препарат першого вибору для лікування стафілококових інфекцій, включно з MRSA [94].

Значущими особливостями фузидової кислоти є її спроможність діяти на стафілококові палички (включно з метицилінорезистентними) з неймовірно високою активністю, а також належність до класу стероїдної структури. Зважаючи на широкий спектр дії та ефективність, фузидова кислота отримує все більшу актуальність як ефективний антибіотичний препарат.

2.4. Побічні ефекти та протипоказання

Фузидова кислота є безпечним та добре переносимим препаратом. Однак, як і будь-який лікарський засіб, вона може мати деякі побічні ефекти та протипоказання.

Побічні ефекти фузидової кислоти можуть включати [95]:

- Головний біль
- Нудоту та блювання
- Зниження апетиту
- Діарею
- Понос
- Алергічну реакцію
- Збільшення показників печінкових ферментів

Протипоказання до вживання фузидової кислоти [95]:

- Первинний амліодоз
- Гостра та хронічна печінкова недостатність
- Важке порушення ниркової функції
- Дитячий вік до 6 місяців
- Індивідуальна непереносимість до фузидової кислоти або будь-якого з її компонентів.

Що стосується м'яких форм фузидової кислоти, потрібно відзначити наступні побічні реакції: свербіж, легке печіння, відчуття поколювання, дерматит, включаючи контактний та екзематозний, шкірні висипання, еритема, біль у місці нанесення, реакції у місці нанесення, реакції підвищеної чутливості (подразнення шкіри, печіння, кон'юнктивіт, переорбітальний набряк, ангіоневротичний набряк, кропив'янка). Протипоказання гіперчутливість до фузидової кислоти або до інших компонентів препарату, інфекції шкіри та м'яких тканин, нечутливі до препарату (*Pseudomonas aeruginosa*) [95].

Перед початком вживання фузидової кислоти необхідно звернутися до лікаря та повідомити йому про всі ваші медичні проблеми та алергічні реакції на ліки. Також необхідно уважно ознайомитися з інструкцією до препарату та дотримуватися рекомендацій лікаря щодо дозування та прийому.

Побічні реакції були зареєстровані при використанні фузидової кислоти в таблетованій формі чи у вигляді ін'єкційного розчину [23, 35].

При застосуванні фузидової кислоти як місцевого антибіотика у вигляді мазі, були зареєстровані лише легкі або середнього ступеня важкості реакції свербіння, висипання та сухості, які зустрічаються досить рідко. При цьому, було показано, що лікування інфекцій м'яких тканин та шкірних захворювань

фузидовою кислотою має низьку частоту побічних реакцій порівняно з іншими місцевими та системними антибактеріальними препаратами [23].

Важливим фактором при виборі терапії та відання переваги фузидовій кислоті як препарату лікування є наявність резистентності. Найбільшу резистентність до фузидової кислоти було зареєстровано у *S. aureus* та *Staphylococcus epidermidis*. Вважається, що резистентність набувається шляхом горизонтальної передачі генів у штамів *Staphylococcus*. Довгий час основним механізмом резистентності проти фузидової кислоти була мутація в гені *fusA*. Проте також була продемонстрована резистентність до фузидової кислоти яка опосередкована плазмідами та були ідентифіковані гени, мутації в яких також спричиняють резистентність. Ці гени, відомі як *fusB*, *fusC* і *fusD*, дуже поширені серед кількох видів стафілококів [36, 37, 38].

2.4.1. Огляд побічних ефектів, що можуть виникнути під час лікування фузидовою кислотою

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату з фузидовою кислотою у період вагітності або годування груддю рекомендується тільки у тих випадках, коли очікувана користь для матері переважає можливу шкоду для плода/дитини [96].

Період годування груддю.

Під час застосування препарату у період годування груддю слід уникати потрапляння препарату на шкіру грудей. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Фузидова кислота не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами [96].

Спосіб застосування та дози

Гель необхідно наносити дорослим та дітям віком від 1 місяця тонким шаром на уражені ділянки шкіри 2-3 рази на добу протягом 7 діб. Лікування вугрів необхідно проводити протягом 14 днів. Можна застосовувати Фузідерм® гель під пов'язку – у даному випадку лікарський засіб Фузідерм® можна застосовувати рідше (1-2 рази на добу). При наявності некротичних мас, перед застосуванням препарату їх необхідно видалити [96].

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 1 місяця. Передозування Передозування є малоймовірним. Якщо немає підвищеної чутливості до фузидової кислоти або до будь-якої з допоміжних речовин, випадкове проковтування препарату навряд чи може завдати шкоди. Загальна кількість фузидової кислоти зазвичай не перевищує затверджену загальну добову дозу при пероральному прийомі препаратів, що містять фузидову кислоту, за

винятком дітей віком до 1 року і вагою ≤ 10 кг. Хоча в даному випадку дитина цієї конкретної вікової групи навряд чи зможе проковтнути цілу тубу препарату. Концентрація допоміжних речовин є занадто низькою, щоб створювати ризики щодо безпеки [96].

Побічні реакції

З боку імунної системи – реакції гіперчутливості.

З боку органів зору – кон'юнктивіт.

З боку шкіри та підшкірної тканини – дерматит (в тому числі контактний дерматит, екзема), висип*, свербіж, еритема, ангіоневротичний набряк, переорбітальний набряк, кропив'янка, пухирці. *Повідомлялося про різні види висипань, такі як: еритематозні, пустулярні, везикулярні, макулопапульозні і папульозні. Також спостерігався генералізований висип.

Загальні порушення та реакції у місці нанесення — біль у місці нанесення (включаючи відчуття печіння шкіри), реакції у місці нанесення, свербіж, відчуття поколювання. Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей, будуть такими самими, як у дорослих [96].

2.4.2. Опис протипоказань для застосування фузидової кислоти

Фузидову кислоту призначають в якості монотерапії або в комбінації із системною терапією, для лікування первинних або вторинних інфекцій шкіри та м'яких тканин, спричинених чутливими штамами мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, та *Corynebacterium minutissimum*), у тому числі: імпетиги, фолікуліт, пароніхії, сикоз шкіри у ділянці бороди, еритразма, вугрові висипання, інфіковані рани та опіки, інфікований контактний дерматит, інфікований екземоподібний дерматит. Проте інструкцією з використання описано ряд протипоказань до застосування таких як гіперчутливість до фузидової кислоти або до інших компонентів препарату, інфекції шкіри та м'яких тканин, нечутливі до препарату, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* [95].

Індивідуальна чутливість до фузидової кислоти може бути обумовлена генетичними особливостями пацієнта, що призводять до відмінностей у фармакокінетиці та фармакодинаміці препарату в організмі та може бути причиною протипоказань. Остаточне рішення про призначення ЛЗ завжди приймає лікар оцінюючи співвідношення користі та ризику для пацієнта.

2.5. Перспективи застосування фузидової кислоти в медицині, включаючи нові дослідження та підходи

Фузидова кислота має потенційні перспективи застосування в лікуванні різноманітних захворювань. Наприклад, на сьогодні вона успішно використовується для лікування інфекційних захворювань, таких як

бактеріальні шкірні і м'язові інфекції, риніт, бронхіт, пневмонія, абсцеси та інші [98].

Крім того, проводяться дослідження з використанням фузидової кислоти для лікування імунодефіцитних станів, таких як ВІЛ-інфекція та імунодефіцити, пов'язані з лікуванням раку [100].

Також досліджуються перспективи застосування фузидової кислоти в якості імуномодулюючого засобу та протизапального препарату при різних захворюваннях [99].

Проте необхідні додаткові дослідження для розуміння повного потенціалу фузидової кислоти та її можливостей в лікуванні інших захворювань.

Фузидова кислота (FA) є одним із найбільш широко використовуваних антибіотиків у лікуванні кількох шкірних та очних інфекцій, у 2017 році в Англії було призначено понад 1 мільйон одиниць FA для лікування шкірних інфекцій. FA комерційно доступний у формі крему, мазі або очних крапель. Однак клінічне застосування місцевих FA може призвести до неоптимальної терапевтичної ефективності через фармацевтичні обмеження, пов'язані з їх низькою розчинністю у воді та поганим проникненням через шкіру в переважних інфекційних зонах звичайних місцевих лікарських форм [101,102]. У зв'язку зі зростанням кількості FA-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* (FRSA) стає обов'язковим вивчити нові стратегії формулювання, щоб підвищити ефективність FA, антибіотика, який все ще викликає клінічний інтерес на нових ринках, де він не зареєстрований [97].

Було розроблено кілька композицій на основі нанотехнологій для місцевого застосування на шкірі, таких як ліпосоми, ніосоми, нанокапсули, наночастинки твердих ліпідів, наноемульсії та інші [103-107]. Повідомлялося, що ці нанокомпозиції мають багато переваг перед звичайними місцевими композиціями, такими як підвищена розчинність препарату у воді, більше утримання активних речовин у шкірі та контрольоване вивільнення ліків, що призводить до зменшення частоти місцевого застосування [108-110]. Однак більшість із вищезгаданих нанокомпозицій страждають від низької ефективності захоплення інкапсульованих лікарських засобів, обмеженої проникності, хімічних проблем, пов'язаних із розкладанням шляхом гідролізу та/або окислення та місцевого подразнення допоміжними речовинами, які використовуються в цих композиціях, особливо великою кількістю поверхнево-активних речовин. З цих причин небагато нанопрепаратів ефективно долають шкірний бар'єр, наприклад дендритні наночастинки [111].

На відміну від наноносіїв, для яких сама наночастинка повинна проникнути через біологічну мембрану, щоб доставити завантажений препарат, нанокристали (НК) просто дифундують через утворення перенасиченого розчину, що робить їх дуже перспективним засобом доставки. Незважаючи на те, що технологія нанокристалів виявилася дуже успішною в косметичній сфері, було проведено дуже мало досліджень для розширення такого застосування у фармацевтичному секторі. Дermalне застосування НК обмежено водорозчинних діючих речовин також приваблює простотою їх приготування, максимальною лікарською здатністю (100%), стабільністю, більш глибоким проникненням у шари шкіри, низькою частотою побічних ефектів за рахунок виключення допоміжних речовин, відтворюваність і вартість виготовлення [111].

Досліджень, присвячених доставці ФА через шкіру за допомогою наноносіїв, багато [111]; однак ті, що стосуються нанокристалів (НК), є рідкісними, і лише деякі з них пов'язують оптимізацію складу з шкірною доставкою активної речовини [111]. Пасивна дифузія є найпоширенішим способом проникнення ліків через шкіру при нанесенні на шкіру лікарської форми [111]. НК досягає вищої концентрації вільного лікарського засобу у водній фазі дермального препарату та/або в середовищі шкіри, що призводить до вищих швидкостей дифузії в результаті збільшення градієнта концентрації (ΔC) над роговим шаром (SC), коли порівняно зі звичайними препаратами. Також НК характеризуються підвищеною адгезивністю до поверхонь за рахунок великої площі контакту зі шкірою, що робить їх кращими перед мікронізованими порошками [111].

Висновки

Мазі є одними з найбільш популярних форм фармацевтичних препаратів, які використовуються для зовнішнього застосування.

Для того, щоб зрозуміти, які антибіотики підходять для виробництва мазей, потрібно враховувати не тільки їхню ефективність, але і різноманітні фактори, як-от ступінь ураження, вид інфекції та чутливість мікроорганізмів до конкретних антибіотиків. Таким чином, використання мазей з антибіотиком є важливою складовою в комплексному лікуванні бактеріальних інфекцій.

Дослідження ефективності мазей проводяться, щоб визначити, наскільки добре вони працюють для лікування певного захворювання або симптомів. Зазвичай такі дослідження проводяться на людях або на тваринах, які хворіють на аналогічне захворювання, що і люди.

Для забезпечення якості та стабільності маzewої форми антибіотика необхідно дотримуватися відповідних технологічних параметрів, які

забезпечать рівномірний розподіл антибіотика та його стабільність під час зберігання та застосування. Дані параметри прописуються на етапі розробки лікарських форм і прописуються в досьє на лікарський засіб та протоколах серії з по стадійним контролем під час всього процесу виробництва.

Мазь фузидової кислоти є антибіотиком з макролідної групи, який використовується для лікування бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин. Фузидова кислота має високу активність проти ряду бактерій, зокрема проти стафілококів, що є основною причиною багатьох бактеріальних інфекцій шкіри.

Синтез фузидової кислоти є альтернативним методом отримання цієї речовини. Цей метод дозволяє отримувати фузидову кислоту з високою чистотою, що підвищує її ефективність та дозволяє використовувати її у більш широкому спектрі застосування. Крім того, застосування синтетичної фузидової кислоти може допомогти зменшити залежність від природних джерел та забезпечити стабільне постачання речовини на ринку.

Отримання фузидової кислоти є складним і трудомістким процесом. На сьогодні існують різні методи синтезу, які включають в себе використання різних реагентів та реакційних умов. Одним з основних методів є синтез з використанням 3-гідроксиметилглутарової кислоти як стартової речовини. Під час процесу синтезу важливо дотримуватись правильної послідовності додавання реагентів та умов реакції, щоб отримати максимальний вихід продукту.

У сучасному світі все більша увага приділяється розробці мікробіологічних методів отримання біологічно активних речовин. Фузидова кислота не є винятком. Вона отримується з культур *Bacillus subtilis* і *Fusidium coccineum*.

Культури бактерій для отримання фузидової кислоти почали використовувати відносно недавно, і це стало можливим завдяки високим технологіям мікробіологічної ферментації. Такий метод виготовлення фузидової кислоти має декілька переваг, серед яких можна виділити високу чистоту та поживність продукту, а також зниження витрат на виробництво.

Незважаючи на те, що мікробіологічний метод отримання фузидової кислоти став можливим не так давно, він має великий потенціал для майбутніх досліджень у галузі фармацевтики та медицини. Він може бути застосований для отримання нових лікарських засобів на основі фузидової кислоти з покращеними властивостями, а також для вирішення питань збереження довкілля та зниження витрат на виробництво фармацевтичних продуктів.

На сьогодні м'які форми фузидової кислоти (ФК) є високоефективними засобами лікування бактеріальних інфекцій, зокрема, шкірних та м'яких тканин. До складу м'яких форм ФК входять гель, крем та мазь, які містять від 2% до 5% діючої речовини.

Результати досліджень показали, що м'які форми ФК мають високу ефективність в лікуванні шкірних та м'яких тканинних інфекцій, зокрема, спричинених золотистим стафілококом та стрептококом. Крім того, застосування м'яких форм ФК може знизити ризик розвитку резистентності бактерій до антибіотиків.

Інші дослідження показали, що ФК може бути ефективним засобом лікування імунодефіцитних станів, таких як ВІЛ-інфекція та імунодефіцити, пов'язані з лікуванням раку. Однак, додаткові дослідження необхідні для остаточної оцінки ефективності та безпеки ФК в цих застосуваннях.

Отже, м'які форми ФК є ефективними та безпечними засобами лікування бактеріальних інфекцій, зокрема, шкірних та м'яких тканинних інфекцій. Фузидова кислота (ФК) має потенційно високу перспективу використання в медичній практиці. Зокрема, її ефективність виявлена при лікуванні бактеріальних інфекцій, а також у складних станах, таких як сепсис та імунодефіцити. Крім того, дослідження показали, що ФК може бути корисною у лікуванні деяких видів раку, таких як меланома та гепатоцеллюлярна карцинома.

Розробка лікарських засобів на основі фузидової кислоти (ФК) є перспективним напрямком у фармацевтичній індустрії з кількох причин.

По-перше, ФК має широкий спектр дії проти бактерій, включно з тими, що стали резистентними до інших антибіотиків. Це робить її цінним інструментом у лікуванні інфекційних захворювань, зокрема, бактеріальних шкірних і м'яких тканинних інфекцій, пневмоній, сепсису та інших.

По-друге, ФК є безпечною та добре переносимою речовиною, що дозволяє її використовувати у пацієнтів з різними хворобами та станами імунної системи.

По-третє, відсутність хімічної структури ФК у класі бета-лактамних антибіотиків, які широко використовуються у клінічній практиці, робить її особливо цінною в лікуванні інфекцій у пацієнтів з алергією на бета-лактами.

Таким чином, розробка лікарських засобів на основі фузидової кислоти має великий потенціал у лікуванні бактеріальних інфекцій та може стати ефективним засобом в боротьбі з антибіотикорезистентними штамми бактерій.

РОЗДІЛ 3. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (ЛЗ)

Ця робота описує дослідження з метою оцінки потенційного використання фузидової кислоти у медицині. У роботі надано огляд літератури з питань фармакологічних властивостей фузидової кислоти, її механізмів дії та фармакокінетики. Розглянуто потенційні застосування фузидової кислоти у лікуванні різних захворювань, як-от інфекційні захворювання, онкологічні захворювання та запальні захворювання. У роботі також сформульовано висновки та рекомендації щодо подальших напрямків досліджень фузидової кислоти в медицині.

Проблема резистентності до антибіотиків

Впровадження використання антибіотиків породило великі сподівання щодо перспектив боротьби з хворобами, спричиненими патогенними мікроорганізмами. Нині вживання антибіотиків є дуже поширеним у багатьох сферах. У медицині, ветеринарії та рослинництві їх використовують для боротьби з інфекційними хворобами, в тваринництві – як стимулятори для росту, навіть у харчовій промисловості – для продовження терміну зберігання деяких продуктів харчування. Але разом з цим виникла загроза розвитку набутої резистентності, що з кожним роком все більше та частіше турбує фахівців медичної сфери. Відповідно до звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо глобальної системи нагляду за резистентністю до протимікробних препаратів та їхнім застосуванням за 2022 рік, стійкість до протимікробних препаратів входить до топ-10 глобальних загроз для здоров'я людини та з кожним роком підвищується, а спектр патогенних мікроорганізмів розширюється. Стійкість бактерій до антибіотиків стає глобальною та соціально-економічною проблемою всіх сфер охорони здоров'я та пов'язаних з нею галузей. В усіх регіонах, які охоплюються наглядом Всесвітньої організації охорони здоров'я задокументовано високий рівень резистентних інфекцій до широкого спектру мікроорганізмів [1].

Також слід зазначити, що згідно зі звітом ВООЗ [1], ситуація могла погіршитися у зв'язку з пандемією COVID-19, яка вплинула на здатність звітувати та оцінювати показники антимікробної реакції у кількох патогенних комбінаціях, пов'язаних з протоколами лікування захворювання.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>	<i>Юрчук К.А.</i>				РОЗДІЛ 3. Техніко- економічне обґрунтування	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Керівник</i>	<i>Карлаш Ю.В.</i>						60	173
<i>Н. контр.</i>						Кафедра БТМ ⁶¹		
<i>Консульт</i>								
<i>Зав. каф.</i>	<i>Стабніков В.П.</i>							

У зв'язку з резистентністю мікробної флори до сучасних антибіотиків важливого значення набуває виключно зважене і кваліфіковане застосування антибіотиків. Нижче наведений об'єм споживання антибіотиків в 2020 році в 26 країнах світу [1], лідерами використання являються Єгипет та Іран, які перейшли межу в 1300 тон.

Таблиця 1. Об'єм споживання антибіотиків в 26 країнах світу у 2020 році

CTAs	Tonnes
Benin	92.2
Burkina Faso ^a	242.0
Côte d'Ivoire	74.9
Ethiopia ^b	122.6
Gabon	16.5
Mali ^b	102.2
Uganda ^c	1528.6
United Republic of Tanzania ^b	1101.9
Colombia	698.6
Peru	173.8
Egypt	1355.4
Iran (Islamic Republic of)	1635.6
Jordan	115.6
Tunisia ^b	166.2
Belgium	80.1
Cyprus	8.9
Denmark	43.2
Germany ^d	228.2
Sweden	53.9
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland ^c	372.0
Bhutan ^e	3.4
Maldives ^b	3.4
Nepal ^a	357.8
Brunei Darussalam	1.2
Lao People's Democratic Republic	76.0
Mongolia	95.2

^a Data from 2018.

^b Data from 2019.

^c Only public sector reported.

^d Only community consumption reported.

^e Only hospital consumption reported.

Досить актуальною є розробка клінічної апробації нових ефективних антимікробних засобів локальної дії. Пошук нових антибіотичних препаратів та можливостей поєднання декількох сполук, що будуть ефективнішими, а також оптимізація процесу їхнього отримання, на сьогодні є досить важливим та актуальним питанням, оскільки сучасна медицина та лікування багатьох хвороб залежать від ефективних протимікробних препаратів.

Антибіотикам системної дії властиві певні побічні ефекти і існують певні протипоказання до їхнього застосування. Під час перорального прийому антибіотики здатні впливати на мікрофлору травного тракту, зумовлюючи появу і розвиток у кишечнику резистентних до дії препаратів штамів мікроорганізмів або стану дисбактеріозу (дисбіозу). Враховуючи тенденцію до глобальної антибіотикорезистентності, в останні роки консолідується думка багатьох дослідників щодо раціонального застосування місцевих антибактеріальних препаратів при лікуванні обмежених патологічних процесів (захворювання порожнини рота, шкіри, прямої кишки, жіночої статеві сфери тощо) бактеріальної, вірусної чи грибової природи [2].

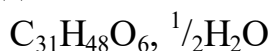
З огляду на такі вражаючі темпи зростання антибіотикорезистентності, зокрема до стафілококів, що є досить серйозним інфекційним захворюванням та важко піддається лікуванню, одним із перспективних напрямів у місцевій терапії бактеріальних інфекцій шкіри може бути використання препаратів на основі *фузидової кислоти*.

Фузидова кислота є найбільш яскравим представником класу антибіотиків фузиданового типу, який є невеликим класом стероїдної структури, і представлений фузидовою кислотою, гелвокальною кислотою та цефалоспорином P₁. Фузидова кислота проявляє антибактеріальну активність проти G⁺ бактерій та сильну антибактеріальну активність проти 95% метицилін-резистентних золотистих стафілококів (MRSA, одне з трьох найсерйозніших інфекційних захворювань у світі) без перехресної резистентності. Фузидова кислота рекомендована як препарат першого вибору для лікування стафілококових інфекцій, включно з MRSA [5].

Значущими особливостями фузидової кислоти є її спроможність діяти на стафілококові палички (включно з метицилінорезистентними) з неймовірно високою активністю, а також належність до класу стероїдної структури. Таким чином, фузидова кислота отримує все більшу актуальність як ефективний антибіотичний препарат.

3.1. Аналіз фармакологічних властивостей цільового ЛЗ на основі обраної субстанції, галузей використання, потреби у ЛЗ (нинішня та враховуючи перспективи)

КИСЛОТА ФУЗИДОВА/ФУЗИДИНОВА (Acidumfusidicum), ент-(17Z)-16 α -(ацетокси)-3 β ,11 β -дигідрокси-4 β ,8,14-триметил-18-нор-5 β ,10 α -холеста-17(20),24-дієн-21-оїк кислота.



Мол. м. 525,7

АФІ мікробіологічного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у спирті. $[\alpha]_D^{20}$ від +11,0° до + 13,0°(у метанолі). Зберігають у щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці, при температурі 2-8 °С.

Ідентифікують фузидову кислоту за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ. Кількісно визначають алкаліметрично в середовищі спирту (індикатор — фенолфталеїн).

Фармакологічна група. D06A X01; D09A A02; J01XC01; S01A A13 — антибіотики для місцевого застосування.

Фармакологічні ефекти. Порушує синтез білка в мікробній клітині, залежно від дози діє бактеріостатично або бактерицидно. Чинить значну антибактеріальну дію на широкий спектр грампозитивних мікроорганізмів — *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium minutissimum* і *Propionibacterium acnes*, зокрема, на стафілококи, стійкі до дії пеніциліну, стрептоміцину, хлорамфеніколу, еритроміцину та інших антибіотиків.

Застосування. Інфекції шкіри і м'яких тканин, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: імпетиго, абсцес, фурункул, карбункул, флегмона, інфіковані рани, гідраденіт, фолікуліт, пароніхій, сикоз, еритразма [114].

Аналіз ринку

Україна має розвинений ринок антибіотиків, включаючи препарати на основі фузидової кислоти. Фузидова кислота доступна в Україні в формах: гель, мазь, крем. Препарати на основі фузидової кислоти доступні в більшості аптечних мереж та можуть бути придбані без рецепту лікаря.

Фузидова кислота згідно з реєстром ЛЗ представлена в Україні у формі кремів та гелю.

Таблиця 2. Перелік зареєстрованих ЛЗ, в складі яких знаходиться фузидова кислота [115]

№ РП	Термін дії з/до	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
<u>UA/10307/01/01</u>	необмежений з 21.11.2019	ФУЗІКУТАН® крем 2 % по 5 г, 10 г, 15 г або 30 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці	1 г крему містить: 20 мг кислоти фузидової (у вигляді фузидової кислоти гемігідрату)	мібе ГмбХ Арцнаймігтель, Німеччина	ТОВ «МІБЕ Україна», Україна
<u>UA/10307/02/01</u>	необмежений з 21.11.2019	ФУЗІКУТАН® мазь 2 % по 5 г, 15 г або 30 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці	1 г мазі містить 20 мг кислоти фузидової (у вигляді фузидової кислоти гемігідрату)	мібе ГмбХ Арцнаймігтель, Німеччина	ТОВ «МІБЕ Україна», Україна
<u>UA/19564/01/01</u>	29.07.2022-29.07.2027	БАКТАФУЗ крем по 20 мг/г, по 15 г у тубі у картонній упаковці	1 г крему містить кислоти фузидової 20 мг	Енк'юб Етікалз Пвт. Лтд., Індія	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія
<u>UA/3093/01/01</u>	необмежений з 15.06.2020	ФУЗІДЕРМ® мазь, 20 мг/г по 15 г в алюмінієвій тубі; по 1 тубі у картонній коробці	1 г мазі містить натрію фузидату 20 мг	Фарма Інтернешенал Компані, Йорданія	Фарма Інтернешенал Компані, Йорданія
<u>UA/3093/02/01</u>	необмежений з 13.04.2020	ФУЗІДЕРМ® крем, по 20 мг/г, по 15 г в алюмінієвій тубі; по 1 тубі в картонній коробці	1 г крему містить фузидієвої кислоти 20 мг	Фарма Інтернешенал Компані, Йорданія	Фарма Інтернешенал Компані, Йорданія
<u>UA/3093/03/01</u>	необмежений з 06.02.2020	ФУЗІДЕРМ® гель 2 %, по 15 г	1 г гелю містить	Фарма Інтернешенал	Фарма Інтернешенал

		в алюмінієвій тубі; по 1 тубі в картонній коробці	фузидієвої кислоти 20 мг	Компані, Йорданія	Компані, Йорданія
--	--	---	--------------------------	-------------------	-------------------

Представлення ринку лише імпортними лікарськими засобами (ЛЗ) може мати як позитивні, так і негативні наслідки. З одного боку, імпорт ЛЗ може забезпечити доступ до ефективних та новітніх препаратів, яких немає на внутрішньому ринку. Крім того, такий підхід може дозволити швидко вирішувати проблеми з постачанням та запобігати дефіциту ліків, особливо в екстрених ситуаціях.

З іншого боку, залежність від імпорту ЛЗ може створювати значні ризики для національної економіки та здоров'я нації. Перш за все, це може призвести до збільшення витрат на здоров'я, оскільки імпортні ЛЗ зазвичай коштують дорожче, ніж вітчизняні аналоги. Крім того, такий підхід може призвести до технологічного відставання в національній фармацевтичній галузі, оскільки більшість імпортних ЛЗ виробляється за кордоном.

З урахуванням цих факторів, важливо розвивати внутрішню виробництво лікарських засобів та створювати сприятливі умови для розвитку національної фармацевтичної галузі. Також необхідно підтримувати наукові дослідження та інноваційні проекти, що спрямовані на розробку нових ефективних ЛЗ в Україні. Все це може забезпечити більш стабільну та ефективну систему охорони здоров'я в країні.

Постачальники субстанції

Постачання якісної та досить дешевої субстанції фузидової кислоти має велике значення для фармацевтичної індустрії. На цей момент у світі існує багато компаній, які займаються виробництвом та постачанням лікарських засобів фузидової кислоти. Проте постачальників субстанції як виявилось не так вже й багато. Нижче наведені основні з них.

- Merck Life Science, Індонезія (концентрація $\geq 90\%$);
- Sigma-Aldrich Chemie GmbH-Schnelldorf, Німеччина (концентрація $\geq 98\%$);
- OJSZ “BIOSINTEZ”, росія (інформація не використовується).

Для українського ринку доступні лише перші два постачальники. Під час аналізу сертифікатів наданих на сайтах закупівлі лише у одного постачальника доступна сировина з високою чистотою та концентрацією вище 98%. Використання субстанції з нижчою концентрацією є економічно не вигідною і потребує додаткових затрат сировини для отримання відповідного дозування в ЛЗ.

На підставі аналізу ринку доступності субстанції фузидової кислоти в Україні можна зробити висновок, що кількість постачальників є не достатньою, все ж таки існує деякий ризик недостачі цієї субстанції через можливі труднощі з її виробництвом та поставками.

Крім того, стабільність цін на фузидову кислоту для українських фармацевтичних компаній може бути під загрозою через зміну валютних курсів та державну політику щодо лікарських засобів.

Отже, при виробництві фармацевтичні компанії повинні бути готові до можливих труднощів у постачанні субстанції фузидової кислоти, і вживати заходів для забезпечення стабільності виробництва та регулярних поставок лікарських засобів на ринку.

3.2. Обґрунтування вибору форми випуску лікарського засобу (ЛЗ)

3.2.1. Обґрунтування форми випуску ЛЗ

Мазеві форми – це ліки, які застосовуються зовнішньо на шкіру для лікування різних захворювань або для зменшення симптомів, таких як біль, запалення, свербіж і т.д. Деякі з переваг та недоліків використання мазевих форм наведені нижче [78].

Переваги:

– Ліки у формі мазі швидко вбираються шкірою та можуть проникати глибоко в тканини, що може призвести до швидкого полегшення симптомів.

– Мазі можуть бути більш безпечними для організму, оскільки не всі активні речовини потрапляють в кровообіг, що зменшує ризик побічних ефектів.

– Мазеві форми зручні в застосуванні, оскільки їх можна наносити безпосередньо на проблемну ділянку тіла.

Що до недоліків варто відзначити наступні [78]:

Перш за все, мазеві форми можуть бути менш ефективними, ніж інші форми ліків, такі як таблетки або ін'єкції. Це може бути пов'язано з тим, що активні речовини, що містяться у мазях, можуть мати складний механізм проникнення в організм через шкіру, що призводить до менш ефективного лікування захворювання.

Другий недолік пов'язаний з тим, що мазеві форми можуть бути не дуже зручними в застосуванні на великих поверхнях тіла або на важкодоступних місцях, що може складати деякі труднощі при застосуванні ліків.

Третім недоліком використання мазевих форм може бути ризик алергічної реакції на деякі складові мазей. Це може призвести до погіршення стану здоров'я пацієнта та змусити його зупинити лікування.

Нарешті, важливо зазначити, що мазеві форми можуть бути дорогими порівняно з іншими формами ліків, що може становити проблему для пацієнтів, особливо для тих, хто потребує тривалого лікування.

Інгредієнтні технології включають в себе різноманітні методи та процеси, які використовуються для створення, розробки та виробництва мазей. Вони дозволяють отримати мазі з різними властивостями, такими як швидкість проникнення, час вивільнення лікарських речовин та інші.

Розглянемо деякі з них з урахуванням переваг та недоліків, а також можливостей застосування для отримання мазей з різними властивостями.

Емульгування: цей метод використовується для створення стійкої суміші масла та води, що не розділяється. Для цього застосовуються емульгатори, які забезпечують стабільну емульсію. Прикладами емульгаторів можуть бути гліцерил стеарат, лецитин, ПЕГ-400, СМЕ та інші [55].

З метою забезпечення розробки оптимальної технології для виробництва мазей, що забезпечить високу якість та ефективність продукту, а також дозволить зменшити можливі ризики, важливо оцінювати переваги та недоліки методів, що плануються до використання у виробництві. Нижче наведені деякі з них [56, 57]:

Переваги:

- Простота та доступність технології;
- Можливість використовувати широкий спектр різних лікарських речовин;
- Забезпечення стабільності мазі за рахунок вмісту в ній емульгатора;
- Зручність в дозуванні та зберіганні мазі.

Недоліки:

- Обмежена можливість використовувати гідрофобні речовини, що не розчиняються у воді;
- Ризик розщеплення емульсії під час зберігання та транспортування
- Обмежена можливість забезпечити однорідний розподіл речовин у мазі;
- Можливість алергічних реакцій на складники емульсії.

Використання наночастинок. Цей метод використовується для підвищення біодоступності та ефективності лікарських речовин. Наночастинки дозволяють збільшити поверхню контакту між лікарськими речовинами та шкірою, що сприяє більш ефективній доставці активних інгредієнтів. Цей процес включає різні техніки, як-от механічна обробка, високого тиску гідроліз, використання полімерів та інші методи, які можуть вплинути на властивості та розмір наночастинок, щоб зменшити розмір лікарської речовини до нанорозмірів,

збільшити її поверхню та забезпечити більш ефективний контакт з клітинами організму.

Переваги методу наночасток включають [58]:

1. Покращена біодоступність та ефективність: наночастки забезпечують більш ефективну доставку лікарських речовин до місця дії, зменшуючи потрібну дозу та збільшуючи час їх дії.

2. Зменшення побічних ефектів: наночастки можуть бути спрямовані до конкретних клітин або тканин, що дозволяє зменшити побічні ефекти.

3. Збільшення стійкості лікарських речовин: наночастки можуть забезпечити захист лікарських речовин від руйнування та деградації, що збільшує їх стійкість та тривалість зберігання.

4. Можливість використання різних механізмів доставки: метод наночасток може бути використаний з різними механізмами доставки лікарських речовин, такими як ліпосоми, нанокапсули та інші.

5. Підвищена розчинність і біодоступність: наночастки можуть бути зручнішими для транспортування і розподілу в організмі, тому що вони можуть проникати крізь бар'єри, які зазвичай унеможливають прохід більших частинок.

6. Збільшення часу контакту: завдяки своїм малим розмірам, наночастки можуть мати довший час контакту з тканинами, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

7. Зменшення токсичності: зменшення дози лікарського засобу, необхідної для досягнення терапевтичної ефективності, може допомогти зменшити токсичність препарату.

Недоліки методу наночасток включають [58]:

1. Високі витрати на виробництво: створення наночасток вимагає використання складних технологій та обладнання, що збільшує витрати на виробництво.

2. Необхідність стандартизації та контролю якості: відсутність стандартів та методів контролю якості може призвести до відмінностей в якості та ефективності наночасток.

3. Можливість негативного впливу на здоров'я: наночастки можуть мати негативний вплив на здоров'я, якщо вони не правильно виготовлені або застосовані.

4. Складність виготовлення: виготовлення наночасток може бути трудомістким і дорогим процесом.

5. Нестабільність: наночастки можуть бути нестабільними в умовах зберігання, що може призвести до втрати ефективності лікарського засобу.

6. Вплив на довкілля: наночастки можуть мати вплив на довкілля, особливо якщо їх викидати неправильно.

Використання ліпосомних форм. Цей метод використовується для збільшення стабільності та біодоступності лікарських речовин. Ліпосоми – це наночастинки, які складаються з фосфоліпідів та інших компонентів, що дозволяє їм ефективно доставляти лікарські речовини в клітини.

Ліпосомальні форми є перспективними засобами доставки лікарських речовин, оскільки мають такі переваги [59]:

1. Висока біодоступність. Ліпосоми забезпечують захист лікарських речовин від шкідливого впливу зовнішнього середовища та сприяють їх більш ефективному впровадженню в організм.

2. Зниження токсичності. Ліпосоми дозволяють знизити токсичність лікарських речовин шляхом їх доставки прямо до місця дії та захисту навколишніх тканин.

3. Підвищення ефективності лікування. Ліпосоми забезпечують точне впровадження лікарських речовин у певні органи та тканини, що дозволяє збільшити їх ефективність.

Проте, використання ліпосомальних форм має такі недоліки [59]:

1. Високі витрати на виробництво. Виготовлення ліпосом вимагає спеціального обладнання та складних технологій, що підвищує вартість кінцевого продукту.

2. Низька стабільність. Ліпосоми можуть бути нестабільними та швидко руйнуватись, що знижує їх ефективність.

3. Обмежена масштабованість. Виготовлення ліпосом є складним та часомірним процесом, що обмежує масштабованість виробництва.

4. Потенційна імуногенність. Ліпосоми можуть спричиняти імунну відповідь, що може викликати небажані ефекти у пацієнтів.

Використання твердих форм, як-от пасти, гелі та креми. Ці форми дозволяють зберігати активні інгредієнти та забезпечують більш ефективну доставку лікарських речовин в шкіру.

Використання твердих форм при виробництві мазей є одним з підходів до створення стійких формулювань з кращою збереженістю та довшим терміном придатності. Ці формулювання містять тверді частинки, що можуть бути включені в мазі в якості дисперсної фази через гаряче та холодне змішування.

При гарячому змішуванні інгредієнти розплавляються та змішуються, що дозволяє досягти рівномірного розподілу діючих речовин у мазі. При цьому важливо контролювати температуру, щоб уникнути розкладу компонентів. Холодне змішування полягає в змішуванні інгредієнтів при кімнатній

температурі з наступним розмелюванням суміші в млині. Цей метод менш енергоємний, але вимагає додаткових етапів обробки [60].

Переваги використання твердих форм включають підвищену стійкість до окислення та забруднення, зменшення транспортної втрати та збільшення терміну зберігання. Крім того, тверді форми можуть зменшувати витрати на виробництво та сприяти більш ефективному використанню активних компонентів.

Недоліками використання твердих форм можуть бути складність їх виробництва та взаємодії з іншими компонентами формулювання, що може впливати на якість та ефективність мазі. Також розмір твердих частинок може бути обмежуючим фактором для деяких застосувань мазей.

Склад мазевих форм різноманітний та залежить від властивостей, які потрібно отримати від ЛЗ. Найчастіше підбором допоміжних речовин можна отримати бажані властивості [61]:

– Сучасні емульгатори, такі як твін 80, твін 60, цетеариловий спирт, поліоксильний стеарат та їхні похідні, використовуються для стабілізації емульсій в мазях та забезпечують однорідний розподіл активних інгредієнтів, зменшують ризик окислення та деградації активних інгредієнтів та забезпечують більшу ефективність проникнення активних інгредієнтів через шкіру.

– Розчинники, як гліцерин, пропіленгліколь та бутіленгліколь, використовуються для розчинення та розподілення активних інгредієнтів у мазях. Вони забезпечують рівномірний розподіл активних інгредієнтів в продукті, зменшують ризик відділення фаз та покращують стійкість продукту.

– Стабілізатори: карбомер, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), гліцерилмоностеарат використовують для забезпечення стабільності та консистенції продукту. Вони забезпечують додаткову стабільність та роблять продукт більш ефективним.

– Консерванти – це речовини, які додають до продуктів з метою запобігання розвитку мікроорганізмів та псування продукту.

У м'яких формах найчастіше використовують такі консерванти [61, 62, 63]:

1. Парабени (метилпарабен, етилпарабен, бутилпарабен): широко використовуються як антибактеріальні та антигрибкові консерванти, здатні запобігати розвитку мікроорганізмів у мазях. Проте деякі дослідження показали, що вони можуть викликати алергічні реакції у деяких людей та негативно впливати на ендокринну систему.

2. Феноксietанол: цей консервант також є ефективним проти бактерій та грибків, проте його використання повинно бути обмеженим, оскільки він може викликати подразнення шкіри та очей.

3. Бензоати (бензоєва кислота, бензоат натрію): ці консерванти ефективні проти грибків та бактерій, а також мають антиоксидантні властивості. Однак, вони можуть викликати подразнення шкіри та очей, а також мати негативний вплив на фарбування тканин.

4. Хлоргексидин: цей консервант є ефективним проти багатьох видів мікроорганізмів, включаючи грибки та бактерії, але його використання повинно бути обмеженим через можливість виникнення алергічних реакцій та інших побічних ефектів.

5. Формальдегід: цей консервант є дуже ефективним проти бактерій та грибків, але його використання повинно бути обмеженим через його токсичність та потенційну небезпеку для здоров'я.

6. Натрію едетат (EDTA): цей консервант не тільки ефективний у запобіганні росту мікроорганізмів, але також може використовуватися як антиоксидант.

Емульгатори, розподільники, стабілізатори та консерванти грають важливу роль у забезпеченні стабільності та якості мазі. Їхні властивості, такі як водорозчинність, стійкість до тепла та окислення, повинні бути враховані під час вибору консерванту для мазі. Зокрема, консерванти мають бути ефективними проти бактерій, грибків та інших мікроорганізмів, що можуть забруднити продукт.

Усі ці фактори повинні бути враховані при виборі складу мазі для досягнення максимальної стійкості та якості продукту.

Порівняльна характеристика форм

Порівняючи м'які форми кремів з іншими методами подачі лікарських засобів, можна визначити деякі важливі відмінності та переваги:

Порівняно з таблетками і капсулами:

Застосування: Таблетки і капсули призначені для прийому перорально і переважно використовуються для системного впливу на організм. М'які креми застосовуються локально.

Точне дозування: М'які креми дозволяють точно дозувати кількість лікарського засобу на шкіру, тоді як таблетки та капсули мають фіксовану дозу.

Швидкість дії: Таблетки та капсули можуть потребувати часу на розчинення та поглинання, тоді як креми можуть почати діяти швидше, оскільки лікарський засіб поглинається через шкіру.

Порівняно з ін'єкціями:

Застосування: Ін'єкції вимагають введення лікарського засобу внутрішньо або підшкірно, що може бути болючим та потребувати навичок. М'які креми застосовуються ззовні, що дозволяє уникнути введення голки.

Побічні ефекти: Ін'єкції можуть супроводжуватися більшим ризиком системних побічних ефектів, в той час як м'які креми зазвичай діють локально і мінімізують системний вплив.

Порівняно з сиропами і розчинами:

Застосування: Сиропи і розчини призначені для перорального прийому і призначені для системного впливу на організм. М'які креми застосовуються локально.

Дозування і точність: Сиропи та розчини мають фіксовану дозу, і точне дозування для окремих потреб може бути складнішим.

Порівняно з аерозолями:

Застосування: Аерозолі розпилюються у вигляді туману і можуть бути легко вдихнуті. М'які креми застосовуються на шкіру або поверхні.

Точне дозування: М'які креми дозволяють точно дозувати лікарський засіб, тоді як аерозолі можуть потребувати додаткової уваги до дозування.

Висновки

М'які форми кремів та мазей, як-от у тубах чи гелі, є популярними та ефективними методами подачі лікарських засобів. Вони відзначаються рядом переваг, які важливі як для споживачів, так і для виробників. Ці переваги включають зручність застосування, точне дозування, локальний вплив на шкіру або інші поверхні, швидкий початок дії та мінімізацію системних побічних ефектів.

М'які креми дозволяють користувачам легко та з точністю наносити лікарські засоби на шкіру, що особливо важливо при догляді за шкірою чи лікуванні захворювань поверхневих тканин. Але найголовнішою перевагою при виборі цієї форми є збереження стабільності активних компонентів: м'які креми допомагають зберігати стабільність активних компонентів, захищаючи їх від дії світла, вологості та інших негативних факторів, що можуть знизити ефективність лікарського засобу. У випадку фузидової кислоти, яка піддається швидкій дії навколишнього середовища, це надважлива перевага, як в процесі виробництва, зберігання так і споживання протягом всього терміну придатності ЛЗ.

3.2.2. Обґрунтування вибору первинної і вторинної упаковки ЛЗ

Виробництво і упаковка лікарських засобів – невід'ємна частина фармацевтичної промисловості, яка прагне поєднати науковий підхід з максимальною зручністю та безпекою для пацієнтів. У цьому контексті вибір типу упаковки для лікарських засобів визначається не тільки естетичними аспектами, але й враховує наукові дослідження і практичний досвід.

Первинна упаковка

Однією з найпопулярніших і науково обґрунтованих форм упаковки для ЛЗ є туби. Цей метод упаковки відзначається численними перевагами, які підтверджуються результатами наукових досліджень та практичними перевірками.

Розглянемо найважливіші функції туб.

– *Захист від зовнішнього впливу*: Туби надійно захищають лікарський засіб від зовнішнього впливу, такого як світло, повітря та волога, які можуть призвести до окислення або розкладу активних інгредієнтів. При виборі форми ЛЗ та тари для фузидової кислоти цей параметр був найважливішим так як АФІ є нестійкою і легко піддається розпаду, що в свою чергу впливає на концентрацію діючої речовини в кремні.

– *Дозування і зручність використання*: Туби дозволяють дозувати лікарський засіб, згідно до вимог діапазону дозування та точності використання описаних в медичних стандартах. Завдяки наявності алюмінію в складі сплаву металів в тарі, крем легко піддається механічному тиску. Легке стискання туби дозволяє легко видаляти лікарський засіб та застосовувати його.

– *Захист при зберіганні та транспортуванні*: Туби забезпечують герметичне зберігання лікарського засобу, запобігаючи забрудненню та зменшуючи ризик інфекції. Наявність металів в складі тари (а саме забезпечення міцності) полегшує транспортування ЛЗ м'яких форм по різних регіонах країни.

Після проведеного аналізу літератури вважаю за доцільно випускати крем фузидової кислоти в алюмінієвих тубах. Туби виготовляють у двох варіантах: звичайні і з подовженим носиком. Тут вибір, на мою думку, буде залежати від загального об'єму крему. Для дозування від 5 г до 10 г ефективніше використовувати тубу з подовженим і звуженим носиком, а для великих об'ємів звичайні алюмінієві туби. Внутрішня поверхня туб обов'язково має бути покрита захисним шаром лаку, оскільки сам по собі алюміній має схильність до окислення, а шар лаку не дозволить проходити процесам окиснення і взаємодії з компонентами крему. Зовнішню поверхню потрібно покривати декоративною стійкою емаллю, на яку наносять маркування. Саме вона допоможе зберегти інформативний характер тексту маркування до закінчення всього терміну зберігання і не дозволить обсіпатися чи стертися під час використання.

Вторинна упаковка

Вимоги, яким повинна відповідати вторинна упаковка:

– *Ідентифікація та маркування*: усі пачки повинні бути чітко ідентифіковані та позначені маркуванням, яке включає в себе назву ЛЗ, активні

інгредієнти, дозування, номер партії, дату виготовлення та термін придатності до використання.

– *Захист від зовнішнього впливу*: пачки повинні забезпечувати захист вмісту від зовнішнього впливу, включаючи світло, вологу, температурні зміни і механічні пошкодження.

– *Герметичність та надійність*: пачки повинні бути герметичними, щоб запобігти забрудненню та зберігати якість ЛЗ.

– *Інструкції для користувачів*: інструкції щодо використання ЛЗ повинні бути розміщені на пачці чи вкладені до неї.

– *Безпека і зберігання*: пачки повинні бути безпечними для користувачів і забезпечувати відповідне зберігання ЛЗ.

– *Легкість ідентифікації та відслідковуваність*: пачки повинні мати унікальний ідентифікаційний номер партії для відслідковуваності та контролю якості.

– *Упаковка відповідно до виду ЛЗ*: вимоги до упаковки можуть змінюватися залежно від виду ЛЗ

– *Дотримання правил і стандартів*: пачки повинні відповідати вимогам фармацевтичних стандартів і регулювань, які розроблені національними та міжнародними організаціями.

Базуючись на цих вимогах, підбір коробки буде здійснюватися з наступними параметрами: білий картон з одностороннім зовнішнім ламінуванням, товщина картону 250-310 мкм, з подвійними лініями згину, рівними гладкими кінцями закриття упаковки, одностороння проклеїка бокової сторони пачки, з нанесенням клею чітко по полосі склейки. Розміри упаковки 3,0x2,5x7,0 см.

Коробки повинні відповідати ДСТУ 7276:2012 «Пачки з картону, паперу та комбінованих матеріалів. Загальні технічні умови».

Транспортна упаковка

Картонна тара широко застосовується для упаковки багатьох продовольчих і непродовольчих товарів, ЛЗ. Вона володіє невеликою питомою масою по відношенню до продукції. Виготовляють таку тару з пресованого, литого або склеєного картону, для виробництва якого використовують деревину і її відходи, целюлозу, макулатуру згідно ДСТУ 7276:2012 «Пачки з картону, паперу та комбінованих матеріалів. Загальні технічні умови».

Найбільш поширеним видом транспортної картонної тари є коробки. Їх виготовляють з цілісного листа плоского або гофрованого картону. Дно і кришка ящика утворюються чотирма клапанами, стики яких заклеюють скотчем.

Картонні ящики роблять складними, що спрощує їх зберігання і транспортування в порожньому вигляді. Основна їх функція захист вторинного пакування та продукції від механічного впливу.

Маркування готових лікарських засобів

Кожний ГЛЗ має певне оформлення: етикетку, яка наклеєна безпосередньо на транспортну коробку, друковану пачку з маркуванням, інструкцію, , в яких вказаний спосіб застосування ГЛЗ.

Маркування лікарських засобів в Україні повинно відповідати ГСТУ 64-7—2000 «Графічне оформлення лікарських засобів. Загальні вимоги».

До графічного оформлення пакування висуваються такі **вимоги**:

- інформаційна функція пакування повинна бути забезпечена чітким і контрастним друком, інформація має легко читатися;
- пакування має естетично впливати на споживача;
- пакування повинно забезпечувати високий художній і технологічний рівень маркування.

Сучасне маркування пакування ГЛЗ в Україні регламентується Наказом МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. зі змінами, які внесені наказами МОЗ України № 536 від 11.09.2007 р. та № 543 від 25.09.2008 р.

Згідно з Наказом МОЗ України № 536 від 11.09.2007 р. на **вторинному пакуванні** лікарського засобу, а за його відсутності — на **первинному пакуванні** вказуються такі відомості:

- 1) штрих-код лікарського засобу;
- 2) назва лікарського засобу, яка супроводжується зазначенням міжнародної непатентованої або, у разі її відсутності, загальноприйнятої назви (коли препарат містить лише одну діючу речовину); якщо назва лікарського засобу може застосовуватися в кількох лікарських формах та/або мати різну силу дії, то необхідно вказати лікарську форму та/або силу дії із зазначенням того, чи призначений цей лікарський засіб для дітей віком до 1 року, старше 1 року або дорослих;
- 3) зазначення діючих речовин у якісному та кількісному вираженні, з вказанням їхнього вмісту в одиниці дози або, залежно від способу застосування, в одиниці об'єму чи маси, з використанням їх міжнародних непатентованих або загальноприйнятих назв;
- 4) лікарська форма із зазначенням маси, об'єму або кількості одиниць дозування, що містяться в пакуванні;
- 5) перелік допоміжних речовин, стосовно яких відомо, що вони спричиняють певну дію або ефект і їх назви вказуються разом з

формулюванням: «Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування».

Однак на пакуванні мають бути вказані всі допоміжні речовини, якщо лікарський засіб використовується парентерально, або в офтальмологічній практиці, або для місцевого застосування (нашкірні та трансдермальні препарати, лікарські засоби для інгаляцій, для ротової порожнини, назальні, ректальні та вагінальні лікарські засоби, тобто такі, що мають місцеву або трансдермальну дію);

б) спосіб, а за необхідності і шлях введення лікарського засобу;

7) особливі застереження відносно того, чи слід зберігати лікарський засіб у недоступному для дітей місці і за необхідності — поза полем зору дітей;

8) дата закінчення терміну придатності (місяць/рік);

9) за необхідності — особливі вказівки відносно того, що робити з невикористаним лікарським засобом або відходами, які залишаються після використання такого препарату, а також, за бажанням заявника, посилання на будь-яку придатну систему збирання відходів на місці;

10) назва та місцезнаходження виробника та/або заявника і за необхідності — назва представництва, призначеного цим заявником;

11) реєстраційний номер;

12) номер серії лікарського засобу, присвоєний виробником; 1

3) якщо лікарський засіб призначений для самосійного лікування, інформація для його застосування;

14) за необхідності особливі застереження стосовно лікарського засобу;

15) за необхідності особливі умови зберігання.

Обов'язкове маркування вторинного пакування готового лікарського засобу має містити таку інформацію українською мовою:

а) назва каїни;

б) назва підприємства-виробника, його товарний знак, адреса;

в) найменування лікарського засобу;

г) лікарська форма;

д) кількість лікарського засобу, доза;

е) якісна та кількісна характеристика активних інгредієнтів;

є) спосіб введення;

ж) умови зберігання;

з) термін придатності;

и) номер серії;

і) реєстраційний номер;

к) штрих-код.

У разі відсутності відповідної площі на пакуванні для нанесення повної інформації обов'язково наносяться дані, перелічені в підпунктах «б», «в», «г», «е», «з», «и», «к» за умови наявності листка-вкладиша.

На вторинному пакуванні можуть бути також вміщені символи або піктограми, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів, які сприяють просуванню цього препарату на ринку.

Висновки

Під час дослідження, присвяченого обґрунтуванню вибору первинної і вторинної упаковки для лікарського засобу (ЛЗ), було виявлено ряд ключових факторів, які впливають на цей важливий процес у виробництві та подальшому використанні ЛЗ. Аналізуючи наукові дані та літературні джерела, вдалося визначити та обґрунтувати критерії для вибору оптимальної первинної та вторинної упаковки, які враховують як технічні, так і фармацевтичні аспекти.

Перш за все, встановлено, що первинна упаковка повинна бути завершеною та надійною, забезпечуючи захист ЛЗ від шкідливого впливу світла, вологості, температурних змін, а також зберігати його стабільність та ефективність протягом всього терміну придатності. Крім того, важливо враховувати особливості самого ЛЗ, як-от його фізико-хімічні властивості, форма дозування та рекомендований спосіб застосування.

Другим важливим аспектом є вибір вторинної упаковки, яка має відповідати вимогам безпеки, інформативності та комфорту для пацієнта. Це охоплює використання належних маркувальних засобів, забезпечення зручного способу відкриття та використання ЛЗ, а також надання необхідної інформації щодо правильного застосування та зберігання.

Зазначені обґрунтування вибору первинної та вторинної упаковки ЛЗ мають велике практичне значення в фармацевтичній промисловості, а також для забезпечення безпеки та задоволення потреб пацієнтів. Дослідження в цьому напрямку внесе вагомий внесок та сприяння у покращення якості та ефективності фармацевтичних продуктів.

3.3. Обґрунтування вибору біологічного агента та поживного середовища для його культивування

Детальний аналіз проблеми біосинтезу фузидової кислоти виявив декілька ключових проблем, що впливають на ефективність та економічну придатність цього процесу.

Низька вихідна концентрація фузидової кислоти та висока витратність сировини, енергоресурсів є викликами, які можуть обмежувати виробництво

цієї речовини. Додатково, недостатня стабільність процесу та недостатня висока концентрація синтезованої речовини ускладнюють досягнення оптимальних результатів.

Також є проблеми пов'язані з виділенням та очищенням фузидової кислоти з біологічних матриць та накопиченням вторинної сировини під час процесу біосинтезу. Генетична нестабільність деяких штамів мікроорганізмів, використовуваних у процесі, може бути суттєвою проблемою.

Усі ці фактори показують необхідність подальшого дослідження та оптимізації біосинтезу фузидової кислоти, включаючи покращення стабільності процесу, ефективного використання сировини та енергоресурсів, вдосконалення виділення та очищення продукту та вивчення генетичної стабільності штамів мікроорганізмів. Це допоможе підвищити виробництво фузидової кислоти з високою якістю й ефективністю.

Переваги біосинтезу фузидової кислоти включають:

1. Екологічна стійкість: Біосинтез фузидової кислоти зазвичай має менший вплив на довкілля порівняно з традиційними методами синтезу, які можуть використовувати хімічні реагенти та продукти, що шкодять навколишньому середовищу.

2. Відновлюваність сировини: Біосинтез фузидової кислоти може бути здійснений з використанням відновлюваних сировинних матеріалів, таких як рослинні олії, промислові відходи або біомаса. Це сприяє зменшенню залежності від обмежених ресурсів та розвитку стійкого виробництва.

3. Селективність: Біосинтез дозволяє впливати на властивості продукту шляхом використання певних штамів мікроорганізмів або генетично модифікованих організмів. Це дозволяє досягати більшої вибіркості та виробляти фузидову кислоту з бажаними характеристиками.

4. Біорозкладання: Фузидова кислота, отримана шляхом біосинтезу, може бути біологічно розкладена в природних умовах. Це сприяє зменшенню негативного впливу на довкілля та можливості використання її в біологічних застосуваннях.

5. Економічна ефективність: Біосинтез може бути більш економічним порівняно з традиційними методами синтезу фузидової кислоти.

Гриб *Fusidium coccineum* є основним джерелом фузидової кислоти. Він є хорошим продуцентом цього антибіотика і був використаний для комерційного виробництва фузидової кислоти протягом тривалого часу.

1. Дані для порівняння штамів наведені в таблиці 3:

- *Fusarium oxysporum*:

– Концентрація фузидової кислоти: 4,93 г/л

- Тривалість культивування: 216 годин
- Кількість утвореної фузидової кислоти за годину: 43,80 г/год
- Вартість 1 л середовища: 50,04 грн/л
- Вартість 1 г цільового продукту: 10,15 грн/г

- *Fusidium coccineum* ATCC 14700:

- Концентрація фузидової кислоти: 3,11 г/л
- Тривалість культивування: 151 година
- Кількість утвореної фузидової кислоти за годину: 48,49 г/год
- Вартість 1 л середовища: 103,85 грн/л
- Вартість 1 г цільового продукту: 33,35 грн/г

- *Fusidium SIA06-05-201*:

- Концентрація фузидової кислоти: 6,93 г/л
- Тривалість культивування: 264 години
- Кількість утвореної фузидової кислоти за годину: 38,11 г/год
- Вартість 1 л середовища: 145,31 грн/л
- Вартість 1 г цільового продукту: 20,98 грн/г

2. Економічний аспект:

– З точки зору вартості поживного середовища, штам *Fusarium oxysporum* має найнижчу вартість - 50,04 грн/л. Це може бути важливим фактором для промислового виробництва.

– Щодо вартості цільового продукту, найбільш економічно вигідним варіантом є штам *Fusarium oxysporum* з вартістю 10,15 грн/г.

3. Продуктивність:

– Штам *Fusidium SIA06-05-201* має найвищу концентрацію фузидової кислоти - 6,93 г/л. Це може бути важливим фактором для отримання високої якості цільового продукту.

– Штам *coccineum* ATCC 14700 має найвищу кількість утвореної фузидової кислоти за годину - 48,49 г/год. Це означає, що штам може бути ефективним з точки зору продуктивності і швидкості синтезу.

4. Тривалість культивування:

– Штам *Fusidium SIA06-05-201* має найбільшу тривалість культивування - 264 години. Це може вплинути на загальну продуктивність та швидкість виробництва.

– *Fusidium coccineum* ATCC 14700 має найнижчу тривалість культивування - 151 годину.

Таблиця 3. Особливості одержання на суміші ростових субстратів

Біологічний агент	Склад поживного середовища:		Тривалість культивування, год	Концентрація, г/л	Особливості процесу біосинтезу	Використана література
	компонент	концентрація, г/л				
1	2	3	4	5	6	7
Fusarium oxysporum NJWW-0520 (Fusidium coccineum NJWW-0520)	Середовище КПК для відбору найефективніших штамів: Глюкоза Пептон Ядерний гідролізат Лактоза (NH ₄) ₂ C ₆ H ₆ O ₇ NaH ₂ PO ₄ KH ₂ PO ₄ MgSO ₄ · 7H ₂ O Агар Вода: Насіннєве живильне середовище: Глюкоза:	20 г 10 г 5 г 5 г 2г 1г 0,5г 0,5г 20г до 1 літра (за необхідністю коригування рН)	Приготування посівної рідини – 77 год Інокуляція посівний розчин 30 год Ферментація: Бродіння і накопичення 8 днів Сумарно – 299 год	4932 мкг/мл	Метод складається з наступних етапів: високоврожайний штам фузидової кислоти вносять в насіннєве живильне середовище першого етапу, культивують при 27 ° С протягом 72±5 годин, а потім переносять в середовище розширення другого ступеня відповідно до кількості інокуляції 1% і культивують при 25 ° С протягом 25± 5 год, потім 10% посівного матеріалу переносять в середовище бродіння, і культивували при 27 °С протягом 7-8 днів, отримували цільовий продукт - рідину для	Патент № CN109468233A Дата публікації 2019-03-15 Автор GAO JIAN; HUANG WEIWEI; XU HONG; LI JUN; ZHANG LI; XUE FENG; NI HAO; XIONG LULU Назва Високопродуктивний штам фузидієвої кислоти, спосіб розмноження та його застосування Джерело

	Пептон рибного борошна Дріжджовий порошок KH_2PO_4 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Кукурудзяний сироп CaCO_3 Вода Середовище вторинного розширення: Глюкоза Пептон рибного борошна Дріжджовий порошок: KH_2PO_4 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Кукурудзяний сироп CaCO_3 Вода Середовище бродіння:	2,5 г 1,0 г 0,2 г 0,1 г 0,05 г 4,0 г 0,2 г до 1000 мл РН: $5,9 \pm 0,1$ 2,5 г 1,0 г 0,2 г 0,1 г 0,05 г 4,0 г 0,2 г до 1000 мл			бродіння фузидієвої кислоти, виділяли і очищали до отримання фузидієвої кислоти.	
--	---	---	--	--	--	--

	Сахароза: Порошок клейковини Дріжджовий порошок Кукурудзяний сироп Порошок соєвої макухи KН ₂ РO ₄ MgSO ₄ · 7H ₂ O СаСО ₃ Вода	РН: 5,9 ± 0,1 10,0 г 0,5 г 2,0 г 1,0 г 0,5 г 0,1 г 0,05 г 0,3 г до 1000 мл РН: 5,9 ± 0,1				
Fusidium coccineum ATCC 14700	Композиція посівного середовища: Глюкоза соєвий порошок (NH ₄) ₂ SO ₄ KН ₂ РO ₄ NaCl Склад ферментаційного	20 г 4 г 4 г, 0,4 г, 0,1 г, рН 7,0	Приготування посівної рідини – 48 год Інокуляція посівний розчин 5–8 днів Ферментація: Бродіння 72 год Накопичення 6	3114 мкг/мл.	(1) Використання Fusidium coccineum для приготування посівної рідини; (2) Ферментаційне середовище стерилізується, і розчинений кисень DO доводиться до 0% під час процесу стерилізації;	Патент № CN101812498A Дата публікації 2010- 08-25 Автори LEILEI CONG; YI HU; XIAOJUN JI; LI JUN; YONGMING SU Назва

	<p>середовища:</p> <p>Сахароза гліцерин порошок бавовняної макухи соєве борошно (NH₄)₂SO₄ KH₂PO₄ MgSO₄ · 7H₂O FeCl₃ · 6H₂O</p>	<p>20 г 5 г 20 г 1 г 1 г 0,2 г, 0,01 г, 0,01 г рН 7,0</p>	<p>днів</p> <p>Сумарно – 456 год</p>	<p>(3) Посівний розчин, приготований на етапі (1), інокують у стерилізоване ферментаційне середовище в кількості 10% (об'єм/об'єм) для ферментації протягом 5–8 днів для отримання фузидової кислоти. Під час процесу інокуляції температура культурального середовища ферментації становить від 25 до 28 °С, рН контролюється від 6,0 до 8,0, а розчинений кисень DO доводиться до 100%; Під час процесу бродіння, до 72 годин, потік повітря становить 0,6-0,8vvm, швидкість перемішування 260-340rpm, а DO контролюється на рівні</p>	<p>Fermentation production method of fusidic acid</p> <p><u>Джерело</u></p>
--	--	--	--	--	---

					<p>50-80%; через 72 години потік повітря становить 0,2-0,4 об/хв, а швидкість перемішування становить 340-360 об/хв. Розчинений кисень DO контролюється на рівні 30 ~ 40%; тим часом, коли концентрація залишкового цукру буде нижчою за 5 г/л під час процесу бродіння, почніть додавати 80 ~ 100 г/л і контролюйте концентрацію залишкового цукру в ферментері в діапазоні 4 ~ 6 г/л.</p> <p>Спосіб приготування посівної рідини на етапі (1) полягає в наступному: готують спорову суспензію <i>Fusidium coccineum</i>, переносять у посівну</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					<p>пляшку з кількістю інокуляції 106/мл і струшують на платформі при 25-28 °С, 48 год, швидкість шейкера 200 об / хв; коли посівна пляшка інтенсивно росте, внесіть 5% (об'єм/об'єм) кількості інокуляції в 50-літровий резервуар для насіння першого етапу, 25 ~ 28 °С, 0,4 ~ 0,5 об./м, перемішайте та провітрюйте, Культивуйте протягом 60 годин; потім переносять у 500-літровий резервуар для вторинного посіву, перемішують при 25-28 °С, 0,4-0,5 об./хв і культивують протягом 48 годин, щоб отримати розчин ферментованого посіву.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>Метод стерилізації, описаний на етапі (2), полягає у високотемпературній стерилізації при 121 °С і 0,12 МПа протягом 30 хвилин.</p> <p>Сприятливий ефект: Процес отримання фузидової кислоти шляхом багатоступеневої ферментації досягає мети виробництва антибіотика фузидової кислоти шляхом біологічної ферментації, операція проста.</p> <p>Контролюючи об'єм вентиляції, швидкість перемішування та розчинений кисень на різних стадіях бродіння. Після бродіння титр фідієвої кислоти знаходиться на високому</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>рівні, що забезпечує можливість промислового виробництва.</p> <p>Спори змивали зі схилу PDA фізіологічним розчином, готували суспензію спор і інокулювали у 250 мл колбу для струшування, що містила 50 мл посівного середовища, і кількість інокуляції становила 106/мл. У шейкері при температурі 26 ° С і швидкості обертання 200 об/хв струшують культуру протягом 48 год. а потім отримують 5% (об'єм/об'єм) кількості інокуляції в 50-літровий резервуар для посіву першого ступеня при 26</p>	
--	--	--	--	--	---	--

				<p>°C. 0,4 ~ 0,5 об'єму об'єму перемішують і вентилують, культивують протягом 60 годин, а потім переносять у резервуар для вторинного посіву об'ємом 500 л при 26 °C, 0,4 ~ 0,5 vvm перемішують і вентилують і культивують протягом 48 годин; виходить ферментований розчин насіння.</p> <p>Процес бродіння фузидової кислоти поділяється на дві стадії росту міцелію та накопичення фузидової кислоти. Стадія росту міцелію - це перші 72 години процесу бродіння. Ця стадія вимагає великої</p>	
--	--	--	--	---	--

					<p>кількості кисню. Початкова циркуляція повітря становить 0,7 об/хв, швидкість перемішування 300 об/хв, а рівень DO контролюється на рівні 60%. Стадія накопичення фузидової кислоти знаходиться на пізній стадії бродіння. Коли кількість бактерій у ферментері відносно велика, він переходить до стадії низького споживання кисню. Через високу в'язкість ферментаційного бульйону швидкість кисню та масообміну буде знижена, а висока швидкість перемішування призведе до механічного пошкодження бактерій. На цій стадії потік</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>повітря був відрегульований до 0,3 vvm, швидкість перемішування становила 350 об/хв, а рівень розчиненого кисню контролювався приблизно на рівні 40%.</p> <p>Після періоду адаптації бактерії переходять у фазу логарифмічного росту. Коли поживні речовини будуть спожиті, а концентрація залишкового цукру буде нижчою за 5 г/л, почніть додавати 90 г/л глюкози та керуйте прискоренням нижнього потоку з концентрацією залишкового цукру в бульйоні для бродіння, щоб концентрація залишкового цукру в резервуар для бродіння</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					контролюється до діапазону 4-6 г / л протягом 6 днів. Кінцевий титр фузидової кислоти становив 3114 ОД/мл.	
Fusidium СПА06-05- 201	Посівне середовище: Глюкоза, соєвий порошок / (NH ₄) ₂ SO ₄ KN ₂ PO ₄ NaCl розчинник вода Ферментаційне середовище: сахароза гліцерин порошок бавовняної макухи соєвий порошок	15-20 г 4-5 г 3-4 г 0,4-0,5 г 0,1-0,3 г До рН 6,5 ~ 7,0; 25 г 6 г 20 г	Приготування посівної рідини – 80 год Інокуляція посівний розчин 52 години Ферментація: Бродіння до 11 днів Сумарно – 396 год	6927 мкг/мл	Етапи культури струшування колби цього винаходу включають: Підготувати суспензію спор і інокулювати її в колбу, що містить живильне середовище для насіння, при температурі культури 25-30°C і культивувати протягом 66-80 годин до отримання розчину для культури насіння; час культивування 44-52 год, отримують розчин культури з насінням.	Патент № CN101818186A Дата публікації 2010-09-01 Автори LEILEI CONG; YI HU; XIAOJUN JI; LI JUN; YONGMING SU Назва Culture medium for producing fusidic acid by fermentation method <u>Джерело</u>

	<p>(NH₄)₂SO₄ KH₂PO₄ MgSO₄ · 7H₂O FeCl₃ · 6H₂O розчинник вода</p>	<p>1,5 г 2 г 0,2 г 0,02 г 0,02 г До рН 8,0.</p>			<p>Бажано, щоб температура культури в колбі становила 27±1°C.</p> <p>Переважно суспензію спор інокулювати в середовище колби в кількості 105-107/мл, бажано, щоб кількість інокуляції становила 106/мл.</p> <p>Бродіння включає наступні етапи: перенесення розчину культури з ємності для насіння в резервуар для бродіння культури, температура бродіння 25-30° С., а період бродіння 7-11 днів. Температура культури становила 27±1°C.</p> <p>Тиск в баку становив 0,04-0,05МПа.</p>	
--	---	--	--	--	---	--

Таблиця 4. Вартість поживних середовищ для культивування продуцентів фузидової кислоти (ферментація)

Продуцент	Компонент поживного середовища	Концентрація у ПС, г/л	Ціна компонента, грн/кг	Вартість компонента	Джерело інформації
				(грн) на 1 л середовища	(1, 2, 3)*
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>Fusarium oxysporum</i>	Сахароза	10	3764,46	37,6446	1
	Порошок клейковини	0,5	68	0,034	2
	Дріжджовий порошок	2	2984,28	5,96856	3
	Кукурудзяний сироп	1	80	0,08	4
	Порошок соєвої макухи	0,5	12000	6	5
	KH ₂ PO ₄	0,1	2680	0,268	6
	MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,05	1003	0,05015	7
	CaCO ₃	0,3	6	0,0018	8
Вартість 1 л середовища – 50,04 грн					
<i>Fusidium coccineum</i> ATCC 14700	Сахароза	20	3764,46	75,2892	1
	гліцерин	5	90	0,45	9
	порошок бавовняної макухи	20	250	5	10
	соєве борошно	1	82	0,082	11
	(NH ₄) ₂ SO ₄	1	22500	22,5	12
	KH ₂ PO ₄	0,2	2680	0,536	6
	MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,01	43,5	0,000435	7
	FeCl ₃ · 6H ₂ O	0,01	140	0,0014	13
Вартість 1 л середовища – 103,85 грн					
<i>Fusidium SIIA06-05-201</i>	Сахароза	25	3764,46	94,1115	1
	гліцерин	6	90	0,54	9
	порошок бавовняної макухи	20	250	5	10
	соєве борошно	1,5	82	0,123	11
	(NH ₄) ₂ SO ₄	2	22500	45	12
	KH ₂ PO ₄	0,2	2680	0,536	6
	MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,02	43,5	0,00087	7
	FeCl ₃ · 6H ₂ O	0,02	140	0,0028	13
Вартість 1 л середовища – 145,31 грн					

Примітка. * – Ціни наведено станом на травень 2023 р.

- 1 - <https://shop.hlr.ua/saharoza-cukroza-1-kg-232848.html>
- 2 - <https://megachem.com.ua/ua/pshenichnaya-klejkovina.html>
- 3 - <http://ua.priorityherb.com/plant-extract/yeast-extract.html>
- 4 - <https://rozetka.com.ua/ua/211490185/p211490185/>
- 5 - <https://agrobiz.net/ua/tsina-sovoi-makuhi.html>
- 6 - <https://fresh.co.ua/product-7234594210>
- 7 - <https://agriks.com.ua/uk/mineralnoe-udobrenie-sulfat-magniya-mgso47h2o-25-kg-yara.html>
- 8 <https://flagma.ua/uk/caco3-karbonat-kalc iya-99-99-o8778043.html>
- 9 https://novohim.com.ua/ru/catalog/promyshlennaya-khimiya-i-syre/glicerin/?utm_medium=googleads&utm_source=mobile&utm_campaign=183482184&utm_content=58862474052&source=%7Bsource_type%7D&device=%7Bdevice_type%7D&gclid=CjwKCAjwhJukBhBPEiwAniIcNc3zKeThyn7SSICk6F2COd0LSvPrceePf1QSA_IWIRgUrdleebpkpRoCNEwQAvD_BwE
- 10 <https://kyiv.ukrboard.com.ua/ru/board/m-1332823/shrot-khlopkovyj-tostirovannyj/>
- 11 <https://rozetka.com.ua/ua/299557938/p299557938/>
- 12 <https://autoland.rv.ua/sulfat-amoniju-nh42so4-n-s-21-24-nh42so4>
- 13 <https://radiokomponent.com.ua/ua/product/khlornoe-zhelezo-shestivodnoe-fecl36h2o-500gramm/>

Таблиця 5 . Умовна вартість 1 г фузидової кислоти, синтезованих на суміші ростових субстратів

Біологічний агент	Концентрація фузидової кислоти, г/л	Тривалість культивування, год	Кількість утвореної фузидової кислоти за годину, г/год	Вартість 1 л середовища, грн/л	Умовна вартість 1 г цільового продукту, грн/г
1	2	3	4	5	6
<i>Fusarium oxysporum</i>	4,93	216,00	43,80	50,04	10,15
<i>Fusidium coccineum</i> ATCC 14700	3,11	151,00	48,49	103,85	33,35
<i>Fusidium</i> SIIA06-05-201	6,93	264,00	38,11	145,31	20,98

На цьому етапі, найбільш економічно доцільним для використання в промислових масштабах є *Fusarium oxysporum*:

- Висока концентрація утвореної фузидової кислоти (4,93 г/л), що свідчить про високу продуктивність.
- Хороша ефективність виробництва:
 - З точки зору вартості поживного середовища, цей штам має найнижчу вартість, а саме – 50,04 грн/л. Це є важливим фактором для промислового виробництва.
 - Щодо вартості цільового продукту, найбільш економічно вигідним варіантом також є штам *Fusarium oxysporum* з вартістю 10,15 грн/г.

3.4. Розрахунок потреби у субстанції для випуску ЛЗ та розрахунок річної потреби у культуральній рідині для одержання розрахованої кількості субстанції

Фузидова кислота може бути отримана за допомогою різних методів, включаючи [43-45, 128-131]:

1. Ферментація *Fusidium coccineum*: фузидова кислота є продуктом метаболічної активності мікроорганізму *Fusidium coccineum*. Цей метод включає ферментацію у спеціальному середовищі з наступною екстракцією та очищенням фузидової кислоти з культуральної рідини.

2. Біосинтез: фузидова кислота може бути біосинтезована шляхом використання генетично модифікованих мікроорганізмів або клітинних ліній, які виробляють фузидову кислоту.

3. Хімічний синтез: хімічний синтез фузидової кислоти використовує хімічні реакції для створення фузидової кислоти з доступних хімічних сполук. Цей метод може бути складним і вимагати спеціальних хімічних реагентів та умов.

4. Перетворення фузидану: фузидан є натуральним прекурсором фузидової кислоти. Застосування хімічних реакцій та обробка фузидану можуть призвести до отримання фузидової кислоти.

Ці методи можуть варіювати за складністю, вартістю та ефективністю виробництва фузидової кислоти. Вибір конкретного методу залежить від багатьох факторів, як-от доступність сировини, економічність, масштаб виробництва та інші технічні обмеження.

На сьогодні при ферментаційному методі отримання фузидової кислоти в якості продуцентів використовують [132-134]:

– *Fusidium coccineum*: цей гриб є основним продуцентом фузидової кислоти і широко використовується в ферментаційних процесах її отримання.

– *Fusidium giganteum*: інший вид *Fusidium*, який також може бути використаний для ферментаційного виробництва фузидової кислоти.

У цій роботі ми розглянемо ферментаційний метод отримання фузидової кислоти з метаболічної активності мікроорганізму *Fusidium coccineum*.

Широкий спектр використання фузидової кислоти свідчить про її високу ефективність та універсальність. Згідно з інструкцією для використання Фузікутан крем 2% відзначають такі показання до застосування фузидової кислоти:

Для лікування первинних або вторинних інфекцій шкіри та м'яких тканин, що спричинені чутливими штамми мікроорганізмів (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium minutissimum* та *Propionibacterium acnes*), зокрема: імпетиго, фолікуліт, пароніхії, сикоз шкіри в ділянці бороди, еритразма, вугрові висипання, інфіковані рани та опіки, інфікований контактний дерматит, інфікований екземоподібний дерматит (в якості монотерапії або в комбінації з системною терапією). Мазь застосовувати при сухих ураженнях та при хронічних процесах. Крем швидко всмоктується і рекомендується на етапі загоювання і при мокнучі рани.

Підрахунок проведемо на прикладі лікування *вугрового висипання*. Акне відносять до найбільш поширених дерматозів у світі. З кожним роком збільшується динаміка звернення пацієнтів з цією патологією до спеціалістів. Згідно з даними статистики, вугрова хвороба (ВХ) вражає [126]:

- блтзько 85 % молодих людей віком від 12 до 24 років;
- близько 8 % людей віком від 25 до 34 років;
- приблизно 3 % – у віком від 35 до 44 років.

За даними понад 10% населення землі страждає на вугрові хвороби [126]. Тож підрахуємо кількість необхідної ЛФ для лікування 10% населення України в рік. Візьмемо до уваги, що лікування цієї хвороби відбувається не лише з використанням фузидової кислоти, але й ця АФІ не використовується лише для лікування акне, тому будемо вважати що різниця між необхідністю в інших ліках та використанням фузидової кислоти при інших захворюваннях будуть нівелюватися.

Згідно з даними Державної служби статистики України станом на 1 лютого 2022 року чисельність населення країни складала 41 130 432 особи [127].

Якщо врахувати середню захворюваність на ВХ 10%, то для 4 113 043 осіб можна призначати ЛЗ на основі фузидової кислоти. На ринку присутні 6 імпортованих препаратів-аналогів. На долю одного припадає 685 506 осіб, з яких кожному 8-му назначають фузидову кислоту. Середній розмір тюбика з врахування призначення (2-3 рази на день протягом 7 днів) складе 15 г. Вміст 1 г крему/мазі містить 20 мг кислоти фузидової. Для тюбика – це $15 \times 20 = 300$ мг.

Потреба для населення України на рік складе:

$$300 \times 685\,506 / 8 / 1\,000\,000 = 25,7 \text{ кг}$$

(100% субстанції фузидової кислоти, або в перерахунку на 98% субстанцію 25,2 кг)

Згідно з патентними даними [135] найбільш продуктивним та відносно недорогим є штам продуцента фузидової кислоти *Fusarium oxysporum* NJWW-0520, який продукує $R_{кр} = 4,93$ г/л фузидової кислоти за 192 годин культивування.

- Приготування посівної рідини – 77 год
- Інокуляція посівний розчин 30 год
- Ферментація 192 год

Час циклу дорівнює часу культивування 192 год та час підготовки ферментера (5-8 годин)

$$T_{цк} = 192 + 5 = 197 \text{ годин}$$

Також враховуємо можливість нестерильних операцій (коефіцієнт запасу від 10 до 50%), прийmemo $K_z = 1,2$.

Тоді кількість циклів (партій) протягом року складе:

$$N_{цк} = 1,2 (330 \times 24 / 197) = 48,2 \text{ цикли. Округлюємо до 49}$$

Кількість субстанції фузидової кислоти за цикл складе

$$G_{цк} = 25,2 / 49 = 0,51 \text{ кг/цикл}$$

Об'єм культуральної рідини за цикл складе

$$V_{кр} = G_{цк} / R_{кр} (1 - E_{вт}) = 0,51 / 4,93 \cdot 10^{-3} \text{ кг/м}^3 (1 - 0,3) = 72,4 \text{ м}^3$$

При заданому $K_3 = 0,6$ геометричний об'єм одиничного ферментера становить:

$$V_{гф} = V_{кр} / K_3 = 72,4 / 0,6 = 120 \text{ м}^3$$

Для отримання такої кількості КР необхідно використовувати одночасно два ферментери, оскільки максимальний об'єм ферментера становить 100 м^3 .

$$120 / 100 = 1,2 \text{ або } 2 \text{ шт ферментерів (по } 60 \text{ м}^3 \text{ кожен).}$$

РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ

До основних післяферментаційних процесів біосинтезу АФІ належать:

- Виділення продукту: Після завершення ферментації, продукт часто потрібно виділити від мікроорганізмів або ферментаційного середовища. Що може включати в себе фільтрацію, центрифугування або інші методи виділення.
- Очищення: Очищення продукту від імпуриностей та непотрібних речовин. Це може бути хімічним або фізичним процесом.
- Концентрація: Збільшення концентрації корисних речовин у продукті, часто шляхом випарювання рідини.
- Додаткова біохімічна обробка: Деякі продукти можуть вимагати додаткових біохімічних операцій, таких як гідроліз, окиснення, ферментація другого типу, щоб отримати кінцевий продукт з бажаними властивостями.
- Фінальна обробка: Зазвичай, післяферментаційні процеси включають в себе фінальну обробку продукту для підготовки його до використання або зберігання, таку як фільтрація, стерилізація, упаковка тощо.

4.1. Обґрунтування важливості післяферментаційних процесів

Фузидова кислота є природнім антибіотиком, що добре вивчена і використовується в медицині для боротьби з грампозитивними бактеріями. Основною джерело отримання фузидової кислоти є ферментаційний процес, під час якого дріжджі роду *Fusarium* виділяють фузидин. Після ферментації, необхідні післяферментаційні операції для очищення та виділення фузидової кислоти.

Важливість післяферментаційних процесів:

- Очищення від домішок: після ферментації сировина містить численні домішки та інші компоненти. Післяферментаційні операції, як-от фільтрація та видалення осаду, дозволяють видалити ці домішки і отримати чистий продукт.
- Концентрація фузидину: післяферментаційні операції можуть включати концентрацію фузидину для підвищення його концентрації у виробленій кислоті. Це підвищує ефективність та економічну вигідність виробництва.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	РОЗДІЛ 4. Обґрунтування післяферментаційних процесів	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		Юрчук К.А.					99	173
<i>Керівник</i>		Карлаш Ю.В.						
<i>Н. контр.</i>								
<i>Консульт</i>								
<i>Зав. каф.</i>		Стабніков В.М.				Кафедра БТМ ¹⁰⁰		

– Дегідратація та кристалізація: однією з ключових операцій є дегідратація, яка допомагає отримати кристалічну форму фузидової кислоти. Це покращує її зберігання та стабільність.

– Дослідження та контроль якості: після ферментаційні операції також включають дослідження та контроль якості фузидової кислоти, що гарантує відповідність стандартам і її безпечність для пацієнтів.

Приклади інновацій:

З огляду на постійний прогрес у біотехнологіях і хімічних технологіях, набули поширення інноваційні методи післяферментаційної обробки для отримання фузидової кислоти. Наприклад, застосування мембранних технологій дозволяє ефективно відділяти фузидин від інших компонентів. Також сучасні методи кристалізації дозволяють отримувати фузидову кислоту в більш чистому та стабільному виді.

Подальші дослідження:

Дослідження в галузі післяферментаційних процесів для отримання фузидової кислоти залишаються актуальними і обіцяють подальший розвиток. Підвищення виходу, поліпшення методів очищення та оптимізація процесів кристалізації є завданнями, які вимагають додаткових досліджень. Крім того, дослідження в галузі екологічної безпеки та сталого виробництва фузидової кислоти також заслуговують на увагу, оскільки це сприятиме зменшенню негативного впливу виробництва на навколишнє середовище.

4.2. Переваги післяферментаційних методів отримання фузидової кислоти

Ферментаційний метод отримання фузидової кислоти відрізняється високою екологічною дружністю порівняно з хімічними процесами. У процесі ферментації використовуються мікроорганізми, які природно виділяють фузидову кислоту як продукт обміну речовин. Це сприяє зменшенню викидів шкідливих хімічних речовин у навколишнє середовище, а отже і процес доочистки не потребує великих затрат часу, ресурсів, енергії.

Ферментаційний метод може забезпечити високий вихід фузидової кислоти. Мікроорганізми, які беруть участь у ферментації, можуть бути оптимізовані для максимального виробництва цієї сполуки. Це робить ферментаційний метод економічно вигідним та продуктивним, а постферментаційний період проходить з отриманням високоякісної і чистої фузидової кислоти без значних домішок в її природній формі, що зменшує потребу в подальших очисних процесах.

Ферментаційний метод отримання фузидової кислоти є перспективним напрямком для фармацевтичної та косметичної промисловості, а також

наукових досліджень. Він відзначається екологічною дружністю, високою кількісною та якісною характеристикою продукції.

4.3. Інженерні аспекти післяферментаційних процесів у виробництві фузидової кислоти

Оптимізація процесу виділення фузидової кислоти

Після завершення ферментації фузидова кислота має бути відокремлена від культур мікроорганізмів та інших складових субстрату. Оптимізація процесу виділення включає в себе вибір методів очищення, видалення домішок, концентрації і фінального очищення фузидової кислоти. Інженери повинні розробити ефективні технологічні схеми та процеси для досягнення високої якості продукції.

Контроль та моніторинг процесу

Інженери мають розробити системи контролю та моніторингу для постійного відстеження процесу ферментації та післяферментаційних процесів. Це включає в себе вимірювання параметрів, як температура, рН, концентрація кислоти, а також виявлення несправностей або змін у процесі, що можуть впливати на якість продукції.

Використання біотехнологічних рішень

Впровадження біотехнологічних рішень, як-от іммобілізовані ферментні системи та біореактори з мембранами, може поліпшити виробництво фузидової кислоти. Ці технології дозволяють збільшити продуктивність, скоротити час виробництва та спростити процес виділення.

Управління відходами

Після ферментаційних процесів виникають відходи, які потрібно відповідно управляти та утилізувати. Інженери мають розробити ефективні системи обробки відходів, які дозволять зменшити негативний вплив на довкілля та максимізувати використання ресурсів або відновлення сполук для повторного або подальшого використання у післяферментаційних процесах.

4.4. Порівняння різних методів післяферментації на виходи та якість фузидової кислоти

Технічний прогрес не стоїть на місці, саме тому з кожним роком з'являються все нові й нові методи, обладнання, прийоми в післяферментаційних процесах. Для прикладу, розділення мікроорганізмів від культуральної рідини можна здійснити декількома способами:

1) центрифугування: центрифугування полягає в застосуванні великої обертової сили для розділення твердих частинок (мікроорганізмів) від рідини. Цей метод дозволяє ефективно видаляти мікроорганізми з культуральної рідини і отримувати концентровану культуру або рідину.

2) Фільтрація: фільтрація використовується для видалення мікроорганізмів з культуральної рідини за допомогою фільтрів з різними порами. Цей метод може бути використаний для розділення більших частинок, таких як бактерії чи дріжджі, від рідини.

3) Седиментація: седиментація використовує принцип осідання важких частинок (мікроорганізмів) у деннику контейнера після тривалого стояння. Цей метод може бути використаний для видалення великих та важких мікроорганізмів.

На прикладі концентрації фузидину, який є цінним продуктом у фармацевтиці та косметичній промисловості, можна використовувати різні методи, включно з:

1) Вакуумна дистиляція: цей метод використовує вакуум для зниження тиску над культуральною рідиною, що допомагає випаровувати розчинений фузидин при нижчій температурі, зберігаючи при цьому його якість і запобігаючи розкладанню при підвищених температурах.

2) Фільтрація та ультрафільтрація: ці методи можуть використовуватися для видалення рідини та води з культуральної рідини, залишаючи залишки фузидину в більш концентрованому стані.

3) Екстракція: метод екстракції може бути використаний для виділення фузидину з рідини за допомогою розчинників, які відокремлюють його від інших компонентів.

4) Сорбція: використання сорбентів або резинових частинок для адсорбції фузидину з рідини може допомогти в концентрації цього сполуку.

5) Хроматографія: хроматографія може бути використана для розділення фузидину від інших компонентів культуральної рідини та збереження його в концентрованому стані.

6) Евапорація: цей метод включає в себе випаровування рідини для залишення фузидину в концентрованому стані. Евапоратори різного типу можуть бути використані для цього завдання.

Вибір конкретного методу концентрації фузидину буде залежати від конкретних вимог процесу та робочого середовища. Комбінація кількох методів також може бути використана для досягнення оптимального результату.

Висновки

Післяферментаційні процеси у виробництві фузидової кислоти не лише забезпечують високу якість та чистоту продукту, але й підвищують ефективність та конкурентоспроможність виробництва антибіотика, який є важливим інструментом у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Досягнення в цій галузі відкриває перспективи для покращення лікувальних можливостей та забезпечення безпеки пацієнтів.

Інженерні аспекти післяферментаційних процесів у виробництві фузидової кислоти грають ключову роль у забезпеченні якості та ефективності процесу. Оптимізація процесу виділення, контроль та моніторинг, використання біотехнологічних рішень та управління відходами є важливими компонентами успішного виробництва фузидової кислоти. Додаткові дослідження та розвиток інженерних рішень можуть сприяти подальшому вдосконаленню цього процесу.

Кроки, які можна виконати для правильного вибору методу:

- Аналіз продукту та початкових умов: по-перше, необхідно з'ясувати характеристики продукту і початкові умови, такі як розчинність фузидової кислоти, наявність домішок, температурні та тискові обмеження.

- Цілі процесу: визначити, які конкретні цілі ви прагнете досягнути за допомогою концентрації фузидової кислоти. Це може включати в себе досягнення певної концентрації, забезпечення якості продукту або збільшення виходу.

- Технічні можливості: розгляньте технічні можливості вашого обладнання і доступні методи, які ви можете використовувати. Враховуйте якість обладнання, обсяг виробництва та інші технічні обмеження.

- Ефективність та витрати: оцініть ефективність різних методів та пов'язані з ними витрати, включаючи витрати на реагенти, енергію, робочу силу та обслуговування обладнання.

- Запити щодо якості та безпеки: враховуйте вимоги щодо якості продукту і вимоги щодо безпеки виробництва. Деякі методи можуть бути більш ефективними для забезпечення високої якості та безпеки.

- Управління відходами та екологічний вплив: враховуйте способи управління відходами та екологічний вплив різних методів на навколишнє середовище.

- Пілотні експерименти: здійсніть пілотні експерименти, якщо це можливо, для оцінки роботи різних методів на практиці та визначення їхньої ефективності.

- Аналіз витрат і користі: після всіх вищезазначених етапів зробіть аналіз витрат і користі для кожного методу, щоб визначити найкращий спосіб ведення процесу.

Вибір конкретного методу фільтрації, екстракції чи концентрації фузидину буде залежати від конкретних вимог процесу та робочого середовища. Комбінація кількох методів також може бути використана для досягнення оптимального результату.

РОЗДІЛ 5. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПО СТАДІЯХ

**Підбір технологічного обладнання для післяферментаційних стадій з
врахуванням матеріальних потоків по стадіях.**

Вихідні дані:

1. Об'єм культуральної рідини з однієї ферментації ($V_{кр}$) = 72,4 м³;
2. Концентрація фузидової кислоти у культуральній рідині ($C_{фуз}$) = 4,93 г/л;
3. Концентрація біомаси *Fusarium oxysporum* в культуральній рідині ($C_{біом}$) = 5,6 г/л;
4. Втрати на стадіях виділення і очищення С ($W_{втрат}$) = 20,7 %.

Таблиця 6. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях

№ з/п	Назва стадії (операції)	Матеріальні потоки на стадії	Кількість по стадіям			Необхідне обладнання
			Надійшло	Втрати (разом 20,7 %)	Вийшло	
1	2	3	4	5	6	7
ТП 6 Зберігання культуральної рідини						
1	ТП 6 Зберігання культуральної рідини	Культуральна рідина	72,4 м ³	-	72,4 м ³	2 збірники для культуральної рідини об'ємом 40м ³
ТП 7 Відокремлення біомаси від рідкої фази						
2	ТП 7.1 Фільтрування культуральної рідини	Культуральна рідина	72,4 м ³	-	20,8 м ³	Перекачується за допомогою відцентрового насосу продуктивністю 80 л/хв до збірника об'ємом 21 м ²
		Біомаса	-	-	405,19 кг	На утилізацію

НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ				
Зм	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата
Розроб.		Юрчук К.А.		
Керівник		Карлаш Ю.В.		
Н. контр.				
Консульт				
Зав. каф.		Стабніков В.П.		
РОЗДІЛ 5. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях			Літера	Аркуш
				104
			Аркушів 173	
			Кафедра БТМ ¹⁰⁵	

2	ТП 7.1 Фільтрування культуральної рідини	Фільтрат	-	1%	69,0 м ³	Перекачується за допомогою відцентрового насосу продуктивніст ю 80 л/хв до збірника об'ємом 20 м ²
		ТП 8 Екстракція та фільтрація фузидової кислоти				
4	ТП 8. Екстракція та фільтрація фузидової кислоти	Фільтрат	69,0 м ³	-	-	Установка ультрафільтрац ії продуктивніст ю 800 л/год
		Бутилацетат	69,0 м ³	-	-	
		Екстракт	-	-	69,0 м ³	Збірник для зберігання об'ємом 80 м ³
		Відпрацьовани й фільтрат	-	9,7%	67,0 м ³	На утилізацію
ТП 9 Концентрування фузидової кислоти						
7	ТП 9 Концентруванн я фузидової кислоти	Екстракт	69,0 м ³	-	-	Перекачується за допомогою відцентрового насосу продуктивніст ю 80 л/хв до установки ультрафільтрац ії продуктивніст ю 800 л/год
		2,5 % карбонат натрію	23,66 м ³	-	-	Установка ультрафільтрац ії продуктивніст ю 800 л/год
		Реекстракт	-	2%	20 668 л	Перекачується за допомогою відцентрового насосу продуктивніст ю 80 л/хв до реактора- змішувача 30 м ³
		Відпрацьовани й розчин натрію карбонату	-	-	23,66 м ³	На утилізацію
ТП 10 Очищення сірчано фузидової пасти та її відокремлення від розчинника						
8	ТП 10 Осадження	Реекстракт	20 668 л	-	-	Реактор- змішувач об'ємом 30м ³

	фузидової кислоти у вигляді сірчаної солі	25 %-ий розчин сірчаної кислоти	11,79 м ³	-	-	Готується і зберігається у збірнику об'ємом 12 м ³
		Відпрацьовані й реекстаркт	-	-	32,24 м ³	На утилізацію
		Обезсолена вода	41,1л	-	-	Збірник для зберігання об'ємом 1 м ³
		Водний розчин	-	-	365,37 л	На утилізацію
		Сірчана фузидова паста	-	1 %	5,9 кг	Збірник для зберігання об'ємом 0,5 м ³
ТП 11 Відокремлення солі та її рекристалізація						
9	ТП 11.1. Відокремлення солі від водно-спиртової суміші	Сірчана фузидова паста	5,9 кг	-	-	Реактор-змішувач об'ємом 1 м ³
		40% метанол	59,0 кг	-	-	Збірник для зберігання об'ємом 80 л
		Борогідрид калію	0,54 кг	-	-	Збірник для зберігання об'ємом 8 л
		Вода	23,3 кг	-	-	Збірник для зберігання об'ємом 0,5 м ³
		Екстрагент	-	2%	863,58 кг	На регенерацію
		Осад	7,05 кг	1%	0,64 кг	Нутч-фільтр продуктивністю 0,5 м ³ /год
10	ТП 11.2. Рекристалізація фузидової кислоти	Осад	0,64 кг	-	-	Реактор-змішувач об'ємом 1 м ³
		40% метанол	0,3 кг	-	-	Збірник для зберігання об'ємом 1л
		Фузидова кислота (вміст фузидової кислоти 55%)	-	1%	0,96 кг (0,53 кг)	Нутч-фільтр продуктивністю 0,5 м ³ /год
ТП 12 Сушіння фузидової кислоти						
11	ТП 12 Сушіння фузидової кислоти	Фузидова кислота (вміст фузидової кислоти 55%)	0,96 кг (0,53 кг)	-	-	Вакуумна сушильна шафа СВШ-30
		Випарувана вода	-	1 %	0,43 л	Конденсат в утилізацію
		Суша фузидова кислота	-	1 %	0,52 кг	Зберігається у ємності об'ємом 3 л

ПМВ 13 Пакування, маркування і відвантаження фузидової кислоти						
12	ПМВ 13 Пакування, маркування і відвантаження фузидової кислоти	Суша фузидова кислота	0,52 кг	-	-	-
		Упакований у поліетиленові пакети	-	1 %	0,51 кг	Ручна упаковка

РОЗДІЛ 6. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ПРОЦЕСУ БІОСИНТЕЗУ ФУЗИДОВОЇ КИСЛОТИ

Таблиця 7. Специфікація обладнання процесу біосинтезу фузидової кислоти

Позиція	Найменування	Кількість	Технічна характеристика
ФР-23	Ферментер для виробничого біосинтезу об'ємом 60 м ³	2	Об'єм апарату – 60 м ³ ; робочий об'єм - 36 м ³ , матеріал – нержавіюча сталь AISI 316L; фірми - Applikon Biotechnology BV; коефіцієнт заповнення 0,625, ширина – 3 м, висота – 6,2 м; товщина ковдри – 3 мм; товщина ізоляційного матеріалу - 50 мм, витримує тиск до 0,19 МПа; кисень подається кільцевим барботером діаметром 680 мм, діаметр отворів 1,5 мм, апарат обладнаний датчиками температури, рН, кисню, стерильний відбір проб забезпечується спеціальним пробовідбірним клапаном, відбійні пластини 300x2300 мм [125, 136, 137]
Ф-24	Фільтр-прес типу КМП	1	Площа фільтрування – 12,5 м ² , габарити: висота – 3976 мм, ширина – 2845 мм, довжина – 3515 мм, об'єм камери – 0,55 м ³ , кількість камер – 8 шт, матеріал мембрани – поліефірні мононіти, модель – КМП12,5-1К-11 [124]
Н-25 Н-27 Н-29 Н-31 Н-33	Відцентровий насос продуктивністю 80 л/хв	5	Продуктивність – 80 л/хв, витримує тиск – до 0,7 МПа, матеріал – нержавіюча сталь [123]

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
Зм	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Юрчук К.А.			РОЗДІЛ 6. Специфікація обладнання процесу біосинтезу фузидової кислоти	Літера	Аркуш	Аркушів
Керівник		Карлаш Ю.В.					108	173
Н. контр.					Кафедра БТМ ¹⁰⁹			
Консульт								
Зав. каф.		Стабніков В.І.						

З-26 З-30	Збірник	2	Об'єм – 1, 15, 20, 21 м ³ , товщина стінки – 8 мм, частота обертання лопатевої мішалки – 100 об/хв, матеріал – нержавіюча сталь [122]
З-26а	Збірник для зберігання бутилацетату	1	Об'єм – 80 м ³ , габарити: діаметр – 2500 мм, висота – 8000 мм, товщина стінки – 8 мм, частота обертання лопатевої мішалки – 100 об/хв, матеріал – нержавіюча сталь [122]
УФ-28 УФ-32	Установка ультрафільтрації продуктивністю 800 л/год	2	Продуктивність – до 800 л/год, режим роботи – циклічний, матеріал – нержавіюча сталь, фільтруюча поверхня – до 7 м ² , виробник – ТОВ «Сартокарат» [121]
Р-34 Р-36	Реактор-змішувач об'ємом 1 м ³	1	Об'єм – 1 м ³ , витримує тиск – 0,6 МПа, з перемішувачами пристроями лопатевого типу, частота обертання мішалки – 100 об/хв, з нержавіючої сталі, з сорочками підігріву/охолодження, з необхідними патрубками та люками для обслуговування, з опорами, з ваговим обладнанням, з миючими головками і люками для можливості проведення санітарної мийки, з пробовідбірниками для лабораторного контролю продукту, з приладами для контролю температури, рівня заповнення, ваги, з переливною трубою [138]
Ф-35	Нутч-фільтр продуктивністю 0,5 м ³ /год	1	Продуктивність – 0,5 м ³ /год, робочий тиск – 1 бар, розмір пор фільтруючого матеріалу – 8 - 115 мікрон, матеріал - боросилікатне скло 3.3, PTFE, PFA, ETFE [139]
В-38	Вакуумна сушильна шафа	1	Продуктивність – 30 кг/год, кількість полиць 2, навантаження на полицю – 14кг, максимальний об'єм 33 л, розміри 500×600×697 мм, матеріал - AISI 304 [140]

РОЗДІЛ 7. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНОГО ВИДІЛЕННЯ І ОЧИЩЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛЗ

ТП 6 Зберігання культуральної рідини

Зберігання культуральної рідини після процесу ферментації ТП-5 здійснювати за необхідності в двох збірниках З-26 об'ємом 40 м³, при постійному перемішуванні без доступу повітря та прямих променів світла та температурі 4-8°C. Максимальний час тимчасового зберігання становить 24 години. За можливості час зберігання потрібно мінімізувати для уникнення заневищення продукту.

ТП 7 Відокремлення біомаси від рідкої фази

ТП 7.1. Фільтрування культуральної рідини

Культуральна рідина (від ТП 6) перекачується до башенного фільтр-пресу типу КМП (Ф-24) за допомогою відцентрового насосу (Н-25) продуктивністю 80 л/хв, де відбувається розділення рідкої фази від біомаси, час роботи установки становить 230 хв (3,8 години). Отримана біомаса, вагою 405,19 кг, утилізується на стадії знешкодження відходів, а фільтрат об'ємом 69 м³ перекачується за допомогою відцентрового насосу (Н-27) продуктивністю 80 л/хв до збірника (З-30) об'ємом 80м³, після чого, за допомогою відцентрового насосу (Н-29) продуктивністю 80 л/хв, перекачується до ТП 8.

ТП 8 Екстракція та фільтрація фузидової кислоти

До отриманого на стадії ТП 7 фільтрату додати буцетилацетат 69м³ (у кількості 1:1). Значення рН повинно відповідати 6,0-6,5. Розчин екстрагують, отримують бутилацетатний екстракт, який далі піддають ультрафільтрації УФ-23. Відпрацьований фільтрат у кількості 17м³ відправляють на утилізацію, а екстракт передають за допомогою відцентрового насоса Н-29 на зберігання у ємності З-30 з подальшою подачою на наступну стадію ТП9.

ТП 9 Концентрування фузидової кислоти

Отриманий екстракт відцентровим насосом Н-31 у кількості 17,5 м³ передають на обробку розчином 2,5% карбонат натрію перемішують та піддають ультрафільтрації УФ-32. Контроль значення рН в межах 10,0 – 10,2.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	РОЗДІЛ 7. Опис технологічної схеми післяферментаційного виділення і очищення субстанції для одержання ЛЗ	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Юрчук К.А.</i>						110	173
<i>Керівник</i>	<i>Карлаш Ю.В.</i>					111		
<i>Н. контр.</i>						Кафедра БТМ		
<i>Консульт</i>								
<i>Зав. каф.</i>	<i>Стабніков В.П.</i>							

Відпрацьований фільтрат у кількості 67 м^3 відправляють на утилізацію, а рекстракт у кількості передають на зберігання у ємності 3-30 з подальшою подачою на наступну стадію ТП9.

ТП 10 Очищення сірчано фузидової пасти та її відокремлення від розчинника

Отриманий рекстракт за допомогою насоса Н-33 подається в Р-34, при постійному перемішуванні до реактора додається 25 %-ий розчин сірчаної кислоти у кількості до значення рН 2,0 – 2,5, отриманий осад промивається обезсоленою водою, яка йде на утилізацію, а отримана сірчана фузидова паста передається на стадію ТП11.

ТП 11 Відокремлення солі та її рекристалізація

ТП 11.1. Відокремлення солі від водно-спиртової суміші

Сірчану фузидову пасту з ТП10 розчиняють в 40% метанолі (у співвідношенні 1:10) та піддають нагріванню при температурі $38\pm 1^\circ\text{C}$ в реакторі Р-36 та додають борогідрид калія при постійному перемішуванні та охолоджують до $0\pm 1^\circ\text{C}$, при цьому відбувається кристалізація чистої фузидової кислоти. Кристали промивають водним розчином метанолу.

ТП 11.2. Рекристалізація фузидової кислоти

Для рекристалізації кристали фузидової кислоти в Р-36 нагрівають з 40% метанолом до температури $53\pm 2^\circ\text{C}$ під постійним перемішуванням до повного розчинення кристалів. Розчин охолоджують до $0\pm 1^\circ\text{C}$ з утворенням кристалів фузидової кислоти, які відфільтровують на Ф-37 та передають на стадію ТП12.

ТП 12 Сушіння фузидової кислоти

Вологий осад фузидової кислоти вноситься до вакуумної сушильної шафи (В-38), що вміщує до 30 кг продукту, де піддається сушінню під вакуумом, що створюється насосом в середині самого апарату, при температурі $60\pm 1^\circ\text{C}$, час роботи установки становить 4 години (з урахуванням підготовки апарату до роботи). Висушена фузидова кислота масою 0,5 кг і вологістю $\sim 6\%$ передається на стадію а ПМВ 13.

ПМВ 13 Пакування, маркування і відвантаження фузидової кислоти

Фузидова кислота з стадії ТП12 розфасовується по 0,5 кг у два шари з чорних непрозорих поліетиленових пакетів, кожен з шарів маркується етикеткою з зазначенням серії, дати виробництва, терміну придатності та ваги. Обов'язково на зовнішній коробці зазначається інформація про умови зберігання АФІ($2-8^\circ\text{C}$).

ЗВ 14. Знешкодження відходів виробництва цефалоспоринової кислоти

Знешкодження рідких відходів виробництва фузидової кислоти

Рідкі відходи, що утворюються на ДР 1-5, ТП 6-12 утилізуються в біотенках, де їх перетворення здійснюється за рахунок мікроорганізмів в складі активного мулу.

Знешкодження твердих відходів виробництва фузидової кислоти

Тверді відходи, що утворюються на ДР 1-5, ТП 6-12 і ПМВ 13 утилізуються за допомогою вторинної переробки (використані тари і браковані матеріали), а також за допомогою компостування (компоненти поживного середовища незадовільної якості і біомаса).

Знешкодження газоподібних викидів виробництва фузидової кислоти

Газоподібні викиди, що утворюються на ДР 1-5, ТП 6-12 утилізуються за допомогою крапельного біофільтру, а саме мікроорганізмів, що використовуються в цьому обладнанні. Мікроорганізми перетворюють забруднені речовини на вуглекислий газ і воду, а очищене повітря може піддаватися повторній очистці, або надходити у атмосферу.

РОЗДІЛ 8. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ЛЗ

Контроль параметрів виробництва АФІ

Контроль параметрів, що слід вимірювати і контролювати під час процесу біосинтезу фузидової кислоти. Деякі з основних параметрів контролюю:

– рН: контроль рН середовища є важливим, оскільки він впливає на активність ферменту та метаболічні процеси мікроорганізмів. Рекомендується регулярно вимірювати та підтримувати оптимальний рівень рН для забезпечення ефективності біосинтезу.

– Температура: контроль температури дозволяє забезпечити оптимальні умови для росту та метаболічної активності мікроорганізмів. Регулярне вимірювання та підтримка стабільної температури дозволяють забезпечити стабільний процес ферментації.

– Концентрація поживних речовин: визначення та контроль концентрації поживних речовин, таких як вуглеводи, азотисті сполуки та мінеральні солі, є важливим для оптимального росту та біосинтезу мікроорганізмів.

– Концентрація кисню: деякі мікроорганізми можуть бути аеробними, тобто вони потребують кисню для свого росту та біосинтезу. Контроль концентрації кисню у ферментаційному середовищі є важливим для забезпечення оптимальних умов для цих організмів.

– Час ферментації: контроль тривалості ферментації дозволяє визначити оптимальний час, необхідний для досягнення максимального виходу фузидової кислоти.

– Розмір інокулянта: кількість мікроорганізмів, що вводиться в ферментаційне середовище (інокулянт), може впливати на процес біосинтезу. Контроль розміру інокулянта дозволяє забезпечити належну початкову концентрацію мікроорганізмів для ефективного росту і біосинтезу.

– Розмір частинок і перемішування: розмір частинок у ферментаційному середовищі та якість перемішування мають значення для рівномірного поширення поживних речовин, кисню та інших факторів серед мікроорганізмів. Вони можуть впливати на ефективність процесу біосинтезу і якість продукту.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	РОЗДІЛ 8. Контроль виробництва субстанції для ЛЗ	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		<i>Юрчук К.А.</i>					113	173
<i>Керівник</i>		<i>Карлаш Ю.В.</i>						
<i>Н. контр.</i>								114
<i>Консульт</i>							Кафедра БТМ	
<i>Зав. каф.</i>		<i>Стабніков В.І.</i>						

– Мікробіологічний аналіз: контроль мікробіологічного стану ферментаційного середовища включає вимірювання кількості ідентифікованих мікроорганізмів, виявлення можливих забруднень та контроль за виникненням небажаних мікроорганізмів.

– Контроль стерильності: забезпечення стерильності ферментаційного середовища є важливим для запобігання контамінації мікроорганізмів, які можуть вплинути на процес біосинтезу. Контроль стерильності включає перевірку стерильності посудин, інструментів та всієї обладнання.

– Аналіз продукту: кінцевий аналіз фузидової кислоти включає визначення чистоти, вмісту активної речовини, виявлення можливих домішок та оцінку якості продукту.

Біосинтез фузидової кислоти включає наступні стадії контролю:

– Контроль над вибіркою субстратів: у цій стадії відбувається відбір і вибірка необхідних субстратів для подальшого біосинтезу фузидової кислоти.

– Контроль над активністю ферментів: фузидова кислота синтезується за допомогою різних ферментів. На цій стадії здійснюється контроль над активністю цих ферментів, щоб забезпечити оптимальні умови для біосинтезу.

– Контроль над експресією генів: гени, які кодують ферменти, необхідні для біосинтезу фузидової кислоти, піддаються контролю щодо своєї експресії. Це означає, що вираження цих генів регулюється, щоб забезпечити потрібну кількість ферментів для біосинтезу.

– Контроль над інтермедіатами: у процесі біосинтезу фузидової кислоти утворюються різні проміжні продукти або інтермедіати. Контроль над цими інтермедіатами важливий для забезпечення безперебійного протікання реакційного ланцюжка.

– Контроль якості продукту: після завершення біосинтезу фузидової кислоти відбувається контроль якості продукту. Це включає аналіз і оцінку чистоти, стабільності та інших характеристик фузидової кислоти, щоб забезпечити його якість і ефективність.

Контроль інтермедіаторів біосинтезу фузидової кислоти

Процес контролю проміжних речовин складається з таких етапів: забір проби, підготовка, аналіз, порівняння із стандартами, відстеження змін протягом всього процесу біосинтезу.

Контроль вмісту фузидової кислоти в культуральній рідині здійснюються двома методами [23]:

– Хроматографічні методи: хроматографія є одним з найпоширеніших методів аналізу фузидової кислоти. Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC) зазвичай використовується для кількісного визначення фузидової кислоти. Зразок культуральної рідини піддається хроматографічному аналізу, і фузидова кислота розділяється та вимірюється за допомогою детектора UV або мас-спектрометра.

– Мас-спектрометрія: метод мас-спектрометрії може використовуватися для ідентифікації та кількісного визначення фузидової кислоти в культуральній рідині. Цей метод базується на аналізі мас-спектрів речовини, де вимірюється маса та заряд іонів, що утворюються при розпаді фузидової кислоти. Це дає змогу точно визначити присутність та концентрацію фузидової кислоти.

На стадії ТП 11 важливим є визначення розміру кристалів та кількісне визначення фузидової кислоти.

Визначення розміру кристалів може бути здійснене за допомогою:

– Мікроскопія: мікроскопія є простим і доступним методом для визначення розміру кристалів. За допомогою світлового мікроскопу або електронного мікроскопу можна оцінити розміри кристалів, спостерігаючи їх зображення. Для більш точного вимірювання розмірів можуть використовуватися програмні засоби аналізу зображень.

– Рентгенівська дифракція: рентгенівська дифракція є потужним методом для визначення розміру кристалів. Аналізуючи дифракційні відображення рентгенівського променя від кристалів, можна отримати інформацію про їхню структуру та розміри. Застосування математичних моделей та формул дозволяє визначити розміри кристалів.

– Динамічне розсіювання світла: динамічне розсіювання світла (DLS) або фотокореляційна спектроскопія використовуються для визначення розмірів нанокристалів або мікрокристалів в розчинах. Цей метод базується на аналізі зміни інтенсивності розсіяного світла від частинок у розчині, що дозволяє визначити їхні розміри.

– Електронна мікроскопія зі скануванням: електронна мікроскопія зі скануванням (SEM) також може бути використана для визначення розміру кристалів. Цей метод дозволяє отримати високороздільні зображення поверхні кристалів за допомогою електронного променя. Зображення може бути використане для вимірювання розмірів кристалів.

Найчастіше на виробництві використовують швидкий та доступний метод мікроскопії.

Кількісне визначення фузидової кислоти на стадії ТП 11 проводять з допомогою рідинної хроматографії (HPLC).

На стадії ТП 12 важливим є визначення вмісту вологи в фузидовій кислоті. Для аналізу використовують гравіметричний вологомір – вимірює зміни маси зразка перед і після сушіння. Прилад містить аналітичні ваги, які мають високу точність і здатні вимірювати масу з дуже малою похибкою. Вони зазвичай мають можливість тарування, що дозволяє вимірювати масу зразка без урахування маси посудини для відбору.

Контроль якості АФі

Основні параметри при контролю АФі.

Склад та чистота:

Хроматографія: хроматографічні методи, такі як рідинна хроматографія, газова хроматографія та тонкоплівкова хроматографія, широко використовуються для визначення складу і чистоти фузидової кислоти. Ці методи дозволяють розділити компоненти зразка та визначити їх концентрацію.

Мас-спектрометрія: мас-спектрометрія є потужним методом для визначення молекулярної маси та структури фузидової кислоти. Вона дозволяє ідентифікувати різні фрагменти молекули та встановити масові співвідношення.

Ідентифікація:

– Мас-спектрометрія (МС): цей метод дозволяє визначити масу та молекулярну структуру фузидової кислоти. Використання МС дозволяє ідентифікувати унікальні масові піки, що відповідають фузидовій кислоті.

– Інфрачервона спектроскопія (ІЧ): цей метод використовується для визначення функціональних груп та хімічних зв'язків у молекулі фузидової кислоти. ІЧ спектр може служити унікальним відбитком певних хімічних груп, що допомагає в ідентифікації сполук.

– Хроматографічні методи: використання хроматографічних методів, таких як рідинна хроматографія (РХ) або газова хроматографія (ГХ), дозволяє розділити компоненти фузидової кислоти та визначити їх концентрацію. Крім того, можна використовувати мас-спектрометрію з хроматографією (Х-МС) для ідентифікації окремих компонентів.

– Кристалографічні методи: Якщо доступні добре виготовлені кристали фузидової кислоти, можна використовувати рентгенівську кристалографію для визначення тривимірної структури сполуки. Цей метод надає детальну інформацію про атомне розташування у молекулі.

Фізико-хімічні характеристики:

– Зовнішній вигляд: Фузидова кислота часто представляє собою білі або світло-жовті кристали або порошок.

– Точка плавлення: Точка плавлення фузидової кислоти зазвичай лежить у діапазоні 186-188 °С.

– Розчинність: Фузидова кислота добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол, метанол, ацетон і хлороформ, але менше розчинна в воді.

– рН: Фузидова кислота має слабокислий характер. рН розчинів фузидової кислоти зазвичай знаходиться в діапазоні 4-6.

– Стабільність: Фузидова кислота може бути стабільною при зберіганні у відповідних умовах, таких як захист від світла, висока вологість і температури.

– Леткість: Фузидова кислота є стійкою до випаровування при нормальних умовах температури і тиску.

Вміст вологи:

Для вимірювання вмісту вологи можна використовувати різні методи, включаючи:

– Гравіметричний метод: Цей метод заснований на вимірюванні зміни маси зразка після висушування. Зразок зважують перед та після висушування при певній температурі і тривалості. Різниця у масі вказує на вміст вологи в зразку.

– Термогравіметричний аналіз (ТГА): Цей метод базується на зміні маси зразка залежно від температури. Зразок піддається поступовому нагріванню, і зміна маси реєструється. Зміна маси вказує на випаровування вологи.

– Кулометричний метод: Цей метод використовує реакцію між вологою та хімічним реагентом. Волога реагує з реагентом, і зміна концентрації реагенту вказує на вміст вологи в зразку.

– Інфрачервона спектроскопія (ІЧ): ІЧ спектроскопія може використовуватися для визначення вмісту вологи шляхом виявлення відповідних поглинань води у ІЧ спектрі. Цей метод дозволяє швидко та неструктивно виміряти вміст вологи.

Вміст залишкових розчинників:

Найпоширенішим методом визначення залишкових розчинників є газова хроматографія (ГХ). Зразок вводиться до газової хроматографа, де розділення компонентів відбувається на основі їх фізико-хімічних властивостей. Вимірювання площі або пікові площі відповідних піків залишкових

розчинників у спектрі ГХ за допомогою калібрувальної кривої, побудованої на основі стандартів, дозволяє визначити концентрацію залишкових розчинників у зразку.

У таблиці 8 відображено основні параметри контролю виробництва мазевих лікарських засобів.

Таблиця 8. Контроль виробництва мазевих лікарських засобів (на прикладі виробництва мазі на основі фузидової кислоти)

Назва процесу та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР 1.1. Підготовка технологічного одягу Км 1.1.1.	Технолог. одяг	Мікробіологічна чистота – згідно Технічного регламенту ТхР 64-30109129-219-2000. СТП 64-30109129-032-99 «Санітарна підготовка виробництва»		
ДР 1.2. Підготовка персоналу до роботи Км 1.2.1	Руки персоналу	Мікробіологічна чистота – згідно Технічного регламенту ТхР 64-30109129-219-2000. СТП 64-30109129-032-99 «Санітарна підготовка виробництва»		
ДР.1.3.3. Підготовка 76 % етилового спирту Кх 1.3.3.1	Концентрація розчину	Фізично, мірний посуд	При приготуванні	76%
ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень Кт 1.4.1 Км 1.4.2	Вміст пилу	Візуально	Кожна операція	Мінімальний
	Мікробна контамінація	М/б аналіз		допускається Не
ДР 1.5 Підготовка технолог. обладнання Км 1.5.1 Кт 1.5.2	Мікробна контамінація	Мікробіологічна чистота – згідно Технічного регламенту ТхР 64-30109129-219-2000. СТП 64-30109129-032-99 «Санітарна підготовка виробництва»		
ДР 1.6 Підготовка та контроль технолог. повітря Км 1.6.1 Кт 1.6.2	Повітря виробничих приміщень	Мікробіологічна чистота – згідно Технічного регламенту ТхР 64-30109129-219-2000. СТП 64-30109129-032-99 «Санітарна підготовка виробництва»		

ДР 2.1 Приготування води очищеної Кт 2.1.1 Км 2.1.2	Вміст хлору	Йодометричний метод	Щомісячно	ДФУ
	Перепад тиску	Манометр	Щоденно	Тиск по паспорту
	Електропровідні сть	Кондуктометр	Протягом процесу	4,3 мСм/см
	М/б чистота	Висів	Щомісячно	
ДР 3.1 Підготовка та стерилізація компонентів ПС для ферментера V=10 л Кт 2.1.1	Концентрація розчину	Фізично, мірний посуд	При приготуван ні	Згідно розраху нків
	Час	Хронометричний по годиннику	Під час процесу	30 хв 40 хв
	Температура	Циферблат на приладі	Під час процесу	112°C 131°C
ДР 3.3 Підготовка та стерилізація компонентів ПС для ферментера V=100 л Кт 3.3.1	Концентрація розчину	Фізично, мірний посуд	При приготуван ні	Згідно розраху нків
	Час	Хронометричний по годиннику	Під час процесу	30 хв 40 хв
	Температура	Циферблат на приладі	Під час процесу	112°C 131°C
ТП 4.1 Зберігання музейної культури Кт 4.1.1 Кт 4.1.2	Температура	Циферблат на приладі	Під час процесу	24°C
	Мікробіологічна чистота	Висів	Щоквартал а	Відсутність контамінації
ТП 4.2 Вирощування культури в колбах на качалках Кт 4.2.1	Частота обертів	Циферблат на приладі	Під час процесу	160 об/хв
	Час культивування	Хронометричний по годиннику		48 год
	Температура	Термометр		24°C
ТП 4.3 культивуванн я посівного матеріалу в ферментері V=10 л Кт 4.3.1	pH	Циферблат на приладі	Під час процесу	4,5-5
	Час культивування	Хронометричний по годиннику		48 год
	Температура	Термометр		24°C

ТП 4.4 культивування посівного матеріалу в ферментері V=100 л Кт 4.4.1	рН	Циферблат на приладі	Під час процесу	4,5-5
	Час культивування	Хронометричний по годиннику		48 год
	Температура	Термометр		24°C
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 5.1 Кх 5.2 Км 5.3	рН	Циферблат на приладі	Під час процесу	6,5-7,2
	Час культивування	Годинник		96 год
	Температура	Термометр		24°C
	Аерація	Циферблат на приладі		1
ТП 6 Попередня обробка КР Кт 6.1	Температура	Циферблат на приладі	Під час процесу	60°C
	Час	Хронометричний по годиннику		20-30 хв
ТП 7 Фільтрація Кт 7.1	Показник віджиму	Візуально	Під час процесу	95%
	Час	Хронометричний по годиннику		40 хв
	Тиск	Манометр		0,05 атм
ТП 8 Екстракція Кт 8.1	Показник екстракції	Хімічно	Під час процесу	96- 99,5%
ТП 9 Деколонізація Кт 9.1, Кх 9.2	Колір	Візуально	Під час процесу	Білий
	рН	Циферблат на приладі		>10
	Концентрація відновника	Фізично, мірний посуд		5-30г/л
ТП 10 Вилучення домішок з продукту Кх 10.1	Наявність домішок	Хімічно	Під час процесу	Відсутні сть
ТП 11 Осадження та очистка продукту Кх 11.1	рН	Циферблат на приладі	Під час процесу	8,5
ТП 12 Люфільна сушка Кт 12.1	Температура заморожування	Циферблат на приладі	Під час процесу	-35°C
	Температури сушки	Циферблат на приладі		32-34 °C
	Час процесу	Хронометричний по годиннику		60 год

ТП 13 Подрібнення ліофілизованого антибіотику Кт 13.1	Розмір частинок	Режим дробарки	Під час процесу	0,3 мм
ТП 14 Якісний контроль продукту Кх 14.1 Км 14.2	Чистота продукту	Хімічно	Під час процесу	>99%
	Вміст сухої речовини			97-102%
	Залишки розчинників			Відсутні
	Вміст важких металів			Не більше 0,0025%
	Мікробіологічна чистота	Висів		Відсутність контрмінації
ТП 15 Пакування та маркування антибіотику Кт 15.1	Маса антибіотику в пакеті	Ваговий метод	Під час процесу	1 кг

Висновки

Для покращення виходу фузидової кислоти можна також застосовувати методи інженерії культивування, як-от мутагенез, вибірка високопродуктивних штамів, оптимізація середовища та факторів росту, а також оптимізація процесу ферментації.

На вихід фузидової кислоти також можна вплинути наступними факторами: якість початкового штаму, ефективність процесу екстракції, методи очищення та обробки, а також умови зберігання та стабільності фузидової кислоти.

При проведенні біосинтезу фузидової кислоти дуже важливо контролювати такі аспекти:

– Генетичний матеріал: використання правильного штаму мікроорганізмів або клітинної лінії, яка має здатність синтезувати фузидову кислоту, є вирішальним. Контроль за поживним середовищем і умовами культивування також є важливим, оскільки вони можуть впливати на ефективність біосинтезу.

– Підбір ферментаційної середовища: розробка оптимального ферментаційного середовища є критично важливою для забезпечення підтримки оптимальних умов росту та фузидової кислоти виробництва.

Контроль за складом різних компонентів, таких як джерела вуглецю, азоту, мінеральні солі, вітаміни та інші фактори, може впливати на виходи та якість фузидової кислоти.

– Оптимізація процесу ферментації: дослідження та оптимізація факторів, таких як температура, рН, аерація, режими перемішування та інші процесні параметри, можуть покращити ефективність ферментації та виходи фузидової кислоти.

– Моніторинг процесу: систематичний моніторинг процесу ферментації є важливим для контролю за виробництвом фузидової кислоти. Це може включати вимірювання росту мікроорганізмів, споживання поживних речовин, вироблення фузидової кислоти та інші параметри. Вимірювання цих показників допомагає виявити будь-які відхилення в процесі виробництва.

– Контроль за синтезом проміжних та кінцевих метаболітів: важливо контролювати накопичення та споживання проміжних та кінцевих метаболітів, які відіграють ключову роль у біосинтезі фузидової кислоти. Це можна здійснити за допомогою аналізу зразків, збір проб у різні періоди ферментації та визначення концентрації цих метаболітів.

– Оптимізація генетичних шляхів: дослідження та оптимізація генетичних шляхів, що відповідають за біосинтез фузидової кислоти, можуть покращити її виробництво. Це може включати генетичну інженерію мікроорганізмів або клітинних ліній для підвищення ефективності синтезу фузидової кислоти.

– Контроль за забрудненнями та некорисними продуктами: під час біосинтезу фузидової кислоти можуть утворюватися забруднення або некорисні продукти. Контроль за ними є важливим для забезпечення чистоти та якості отриманої фузидової кислоти.

– Валідація процесу: важливо провести валідацію процесу біосинтезу фузидової кислоти, щоб переконатися у стабільності та повторюваності отримання продукту. Це може включати проведення повторних експериментів, валідацію аналітичних методів та оцінку кінцевої якості фузидової кислоти.

Фузидова кислота, як природний антибіотик, має потенціал для широкого використання в промисловості виробництва лікарських засобів в Україні. Її унікальні властивості і висока ефективність проти різноманітних патогенних мікроорганізмів роблять її привабливою альтернативою для боротьби з інфекційними захворюваннями.

Одним з головних факторів, що роблять фузидову кислоту привабливою для промислового виробництва лікарських засобів, є її біосинтетичний

потенціал. Фузидова кислота може бути біосинтезована за допомогою мікроорганізмів або клітинних ліній, що виробляють великі кількості цього сполуки з відносно низькими витратами на сировинні матеріали. Це робить її привабливою для використання в промислових умовах, забезпечуючи стабільне постачання фузидової кислоти для масового виробництва лікарських засобів.

Ще одною перевагою фузидової кислоти є її широкий спектр дії проти бактеріальних патогенів. Вона проявляє високу активність проти багатьох видів грампозитивних бактерій, зокрема стафілококів, включаючи штами, що виявляють резистентність до інших антибіотиків. Це робить фузидову кислоту перспективною для використання в боротьбі зі стафілококовими інфекціями, які можуть бути важкими для лікування за допомогою інших засобів.

Крім того, фузидова кислота проявляє протизапальну активність, що робить її корисною в лікуванні запальних захворювань, таких як дерматити, акне та інші шкірні захворювання. Її здатність зменшувати запальні реакції та модулювати імунну відповідь вказує на потенційне застосування фузидової кислоти в розробці нових препаратів для лікування цих станів.

Додатковою перевагою фузидової кислоти є її низька токсичність та добра переносимість у хворих. Це дає можливість використовувати її у широкому спектрі пацієнтів, включаючи дітей та осіб з певними медичними станами, які можуть бути чутливими до інших антибіотиків.

Однак, для успішного використання фузидової кислоти в промисловості виробництва лікарських засобів в Україні потрібно вирішити кілька викликів. По-перше, необхідно розробити оптимальні технології біосинтезу фузидової кислоти з високим виходом та якістю продукту. По-друге, важливо розвинути стандарти контролю якості, що дозволять забезпечити стабільність та однорідність фузидової кислоти, забезпечуючи високу ефективність та безпеку її застосування.

Успішне впровадження фузидової кислоти в промислове виробництво лікарських засобів в Україні відкриває перспективи для виробництва ефективних препаратів для лікування інфекційних та запальних захворювань. Здатність фузидової кислоти бути ефективною проти широкого спектру бактеріальних патогенів, включаючи резистентні штами, робить її цінним інструментом у боротьбі зі збудниками інфекцій. Це особливо важливо в контексті зростаючої проблеми антибіотикорезистентності, коли традиційні антибіотики втрачають свою ефективність.

Крім того, застосування фузидової кислоти в промисловості виробництва лікарських засобів може сприяти розвитку внутрішнього фармацевтичного

ринку, зменшити залежність від імпортних антибіотиків та сприяти розвитку національної фармацевтичної промисловості.

Україна, маючи значний потенціал у галузі біотехнологій та фармацевтики, може використати свої наукові та технологічні можливості для розробки виробництва фузидової кислоти та створення високоякісних місцевих лікарських засобів на її основі. Це не лише сприятиме економічному розвитку країни, але й допоможе поліпшити доступ до ефективних лікарських препаратів для українських пацієнтів.

Отже, промислове виробництво фузидової кислоти в Україні відкриває шлях до забезпечення місцевого ринку лікарськими засобами, що містять цей компонент, та може призвести до зменшення імпорту антибіотиків. Це сприятиме розвитку фармацевтичної промисловості, створенню нових робочих місць та залученню інвестицій у секторі біотехнологій.

РОЗДІЛ 9. ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОДЕРЖАННЯ ЛЗ

9.1. Розрахунок річної потужності виробництва мазі на основі фузидової кислоти та кількості серій на рік

Мазь «Фузікутан» застосовується для місцевого лікування інфекційних захворювань шкіри, спричинених бактеріями, чутливими до дії фузидової кислоти. Мазь застосовують при сухих ураженнях та процесах, які вже стали хронічними. Близько 20% населення України мають захворювання шкіри. Станом на 1 січня 2021 року населення країни складає 41,1 млн. Таким чином, на шкірні хвороби страждає 8,22 млн людей.

Для виробництва власного ЛЗ пропонується обрати мазь для «Фузікутан», оскільки форма засобу є зручною у використанні. Кількість фузидової кислоти становить 20 мг на 1 г мазі. Випускається препарат по 5 та 15 г мазі, що відповідає 100 мг та 300 мг фузидової кислоти відповідно в 1 тубику.

Спосіб застосування та дози

Дорослим і дітям віком від 2 років мазь наносити на уражені ділянки шкіри 2-3 рази на добу протягом 7 днів.

Відповідно до підрозділу 3.4 потреба у субстанції фузидової кислоти для виробництва мазевої форми «Фузікутан» становить 25,2 кг.

Відповідно річна кількість туб мазі «Фузікутан» складе:

$$25,2 \times 10^6 \text{ мг} / 20 \text{ мг/г мазі} = 1,26 \cdot 10^6 \text{ г мазі «Фузікутан»}$$

$$\text{Кількість туб мазі по 5 г } T_5 = 12,6 \cdot 10^5 \text{ г} / 5 \text{ г} = 2,52 \cdot 10^5 = 252 \text{ 000 туб}$$

$$\text{Кількість туб мазі по 15 г } T_{15} = 126 \cdot 10^4 \text{ г} / 15 \text{ г} = 8,4 \cdot 10^4 \text{ туб} = 84 \text{ 000 туб}$$

Оскільки кількість робочих днів біотехнологічного виробництва субстанції фузидової кислоти прийнята 300 робочих днів на рік, приймаємо таку ж кількість і для фармацевтичного виробництва. Кількість серій виговлення мазі «Фузікутан» приймемо по кількості партій отримання субстанції фузидонової кислоти $N_{\text{серій}} = 49$.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ		
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>			
<i>Розроб.</i>		<i>Юрчук К.А.</i>			<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Керівник</i>		<i>Карлаш Ю.В.</i>				125	173
<i>Н. контр.</i>					126		
<i>Консульт</i>					Кафедра БТМ		
<i>Зав. каф.</i>		<i>Стабніков В.І.</i>					
					РОЗДІЛ 9. Обґрунтування вибору технологічної схеми одержання ЛЗ		

Тоді кількість мазі у тубах на серію складе:

Кількість туб мазі по 5 г $T_5 = 252\,000 \text{ туб}/49 = 5143 \text{ туб/серія}$

Кількість туб мазі по 15 г $T_{15} = 84\,000 \text{ туб}/49 = 1714 \text{ туб/серія}$

9.2. Обґрунтування вибору класів чистоти виробничих приміщень (підготовки персоналу, дезінфікуючих засобів, вентиляційного повітря)

Вимоги до виробничих приміщень

Виробничі приміщення повинні бути спроектовані, розташовані, пристосовані, обладнані та утримуватися таким чином, щоб відповідати своєму призначенню, а також забезпечувати ефективне очищення та технічне обслуговування для запобігання мікробіологічній та перехресній контамінації та іншим факторам, які можуть негативно вплинути на якість продукції.

Виробничі приміщення повинні використовуватися суворо за призначенням і бути достатньо великими, щоб мінімізувати ризик змішування різних лікарських засобів, перехресної контамінації або пропуску будь-якого етапу технологічного процесу. Крім того, слід встановити мінімальне обладнання, необхідне для виробничого процесу [143].

Приміщення повинні бути розташовані відповідно до послідовності технологічних процесів і класів чистоти. Приміщення класів чистоти А, В, С і D не повинні бути суміжними із зовнішніми огорожувальними конструкціями. Приміщення вищих класів чистоти повинні розташовуватися всередині приміщень нижчих класів чистоти.

Доступ персоналу та/або сировини, матеріалів, напівфабрикатів і обладнання в чисті приміщення дозволяється тільки через шлюз зі стерильною подачею повітря в напрямку «вниз». Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення тари повинні виконуватися в окремих зонах в межах чистої кімнати [144].

Стіни, підлога і стеля повинні бути гладкими і легко митися, шви між стінами і підлогою повинні бути закруглені до радіуса 300 мм, а шви всіх елементів конструкції повинні бути надійно ущільнені за допомогою еластичних прокладок або спеціальних будівельних герметиків, що не містять пилу. Стіни чистої кімнати можуть бути покриті пластиком або емаллю.

Нестерильні лікарські засоби рекомендується виробляти в чистих приміщеннях класів чистоти С і D. Допускається виробництво нестерильних лікарських засобів у приміщеннях, де не контролюється вміст частинок і мікробіологічний вміст, за умови, що відкритий продукт не контактує з навколишнім середовищем. Максимально допустимі рівні часток і

мікроорганізмів у повітрі виробничих приміщень відповідно до класу чистоти [140]:

- нормативи вмісту твердих частинок у повітрі повинні бути дотримані у всьому приміщенні, якщо воно знаходиться в обладнаному стані;

- максимально допустима кількість мікроорганізмів у повітрі робочої зони, коли приміщення знаходиться у функціональному стані, повинна відповідати нормативним вимогам.

Якщо через особливості технологічного процесу та виду лікарської форми, що виробляється, не допускається встановлення класу чистоти, заснованого на максимально допустимій кількості частинок, при виробництві таких нестерильних лікарських засобів допускається встановлення класу чистоти, заснованого тільки на кількості життєздатних бактерій в 1м³ повітря. Приміщення для маркування та пакування готової продукції, зони зберігання готових лікарських засобів, допоміжних речовин та субстанцій, а також зони для миття рук працівників виробничих приміщень не можуть контролюватися на вміст мікроорганізмів та часток у повітрі. Рекомендується, щоб найважливіші технічні операції з точки зору потенційного мікробного забруднення проводилися в зонах, що відповідають класу чистоти С. Приміщення (зони) відповідного класу чистоти повинні бути передбачені для сушіння і термічної обробки одягу та навчання персоналу [23].

Підготовка виробничих приміщень – це комплекс заходів щодо забезпечення чистоти і зведення до мінімуму механічних та мікробних забруднень, що складається з вологого прибирання, дезінфекційної обробки, можливого ультрафіолетового опромінення поверхонь приміщень, виконання яких спрямоване на досягнення відповідного класу чистоти. Прибирання виробничих приміщень слід проводити щодня, а генеральне прибирання – один раз у 5 – 6 днів або негайно на вимогу мікробіолога. Підготовка виробничих приміщень поділяється на щоденну, щотижневу, щомісячну, піврічну та річну [23].

Підготовку виробничих приміщень слід проводити в одязі, передбаченому для виробничих приміщень того ж класу чистоти і, за необхідності, в респіраторі. Дезінфекційна обробка виробничих приміщень, в яких не проводиться контроль мікробіологічної чистоти, не обов'язкова. Підготовку виробничих приміщень проводять відповідно до вимог стандартних робочих процедур підприємства. Контроль мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень проводять відповідно до Методичних рекомендацій щодо контролю мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень, затверджених наказом МОЗ України 14.12.01 № 502 [120].

Мийні та дезінфекційні засоби і їх концентрації в робочих розчинах, що слід використовувати для санітарної підготовки приміщень, наведені в Методичних рекомендаціях щодо приготування і застосування робочих розчинів мийних, дезінфекційних, мийно-дезінфекційних засобів та антисептиків, затверджених наказом МОЗ України 14.12.01 № 502.

Дезинфекція приміщень і поверхонь обладнання призводить, як правило, до зниження мікроорганізмів на 40 – 60% від їх початкового вмісту. При виборі дезінфікувальної речовини необхідно враховувати не тільки її бактерицидні та фунгіцидні властивості і спектр дії, але й можливу токсичність для людини. Треба враховувати також те, що тривале використання дезінфікувального засобу призводить до утворення стійких форм мікроорганізмів. Тому рекомендують дезінфікувальний засіб змінювати кожні 10-14 днів або застосовувати декілька типів [119].

Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям

Оскільки повітря у виробничих приміщеннях є потенційним джерелом збудника інфекції, його очищення є одним з головних етапів підготовки виробництва. Рівень чистоти повітря в приміщенні визначає його клас.

Системи очищення вентиляційного повітря повинні ґрунтуватися на спеціальних вимогах до технологічних операцій, вимогах до нестерильних фармацевтичних виробництв відповідно до класифікації, наведеної в МР 64-1.1.-2001, та рекомендаціях галузевих документів, зокрема ГН 07.004.98, ГН 07.006.98, МВГ 07.003.98 та ГН 01.001.98 [31]. слід проектувати [118].

Під вентиляційним повітрям слід розуміти повітря, яке є очищеним від часток і мікроорганізмів за допомогою дво- або триступеневої системи фільтрації.

Це повітря, яке надходить у нестерильне фармацевтичне виробництво. Виробничі приміщення повинні мати ефективну припливно-витяжну вентиляцію. Тому існують певні рекомендації щодо підготовки повітря, серед яких можна виділити наступні [117]:

1. Існуючі та потенційні джерела аерозолів і газоподібних забруднювачів (наприклад, димові труби, транспортні засоби, промислові газові викиди, квіти) повинні бути враховані при визначенні місця розташування повітрозабірників зовнішнього повітря

2. У системах вентиляції промислових об'єктів класів чистоти С і D не повинен використовуватися односпрямований потік повітря.

3. Розрахункова продуктивність систем вентиляції та кондиціонування повітря повинна визначатися виходячи з умов, необхідних для забезпечення

необхідних параметрів (витрата повітря, чистота повітря, вологість і температура в робочій зоні), з урахуванням прийнятої системи повітрообміну.

4. Необхідні параметри температури і вологості повинні забезпечуватися системою кондиціонування повітря.

5. Системи вентиляції та кондиціонування повітря повинні бути забезпечені шумо- та вібропоглинаючими пристроями, автоматичним регулюванням температури та вологості, блокуванням та сигналізацією для зниження рівня шуму та вібрації до встановлених норм.

6. Рекомендується застосовувати рециркуляцію повітря, за винятком випадків, коли це технічно обґрунтовано, з урахуванням токсичності та вибухонебезпечності матеріалів і технологічних середовищ, що використовуються.

7. Повітропроводи повинні регулярно очищатися та дезінфікуватися. Повітроводи, фільтрувальні камери та їх конструкції повинні бути виготовлені з матеріалів, стійких до дії дезінфікуючих засобів. Дезінфекція повітропроводів дезінфікуючими розчинами є обов'язковою у виробничих приміщеннях, що підлягають контролю за вмістом мікроорганізмів у повітрі, що передається повітряно-крапельним шляхом.

8. Очищення припливного повітря повинно здійснюватися поетапно. Кількість ступенів очищення визначається необхідною чистотою повітряного середовища приміщення.

9. Очищення повітря у виробничих приміщеннях С і D класів чистоти має бути тріступінчатим. На кожному рівні очищення слід використовувати фільтри, що по ефективності фільтрації відповідають вимогам європейських стандартів EN 779 та EN 1822.

10. На кожному рівні фільтри повинні відповідати наступним класам:

-для виробничих приміщень С класу чистоти:

1 рівень – не нижче класу G 4

2 рівень – не нижче класу F 7

3 рівень – не нижче класу H 12

- для виробничих приміщеннях D класу чистоти: 1 рівень – не нижче класу G 3

2 рівень – не нижче класу F 6

3 рівень – не нижче класу H 11.

11. На кожному рівні очищення повинні бути передбачені з'єднання для відбору проб повітря для вимірювання концентрації механічних частинок до і після фільтрації.

12. Фільтри тонкого очищення повинні замінюватися, як тільки вони забруднюються, відповідно до даних диференціального манометра, який вимірює різницю тиску повітря між повітрям, що надходить на фільтр, і повітрям, що виходить з фільтра після фільтрації.

13. Після заміни вискоефективного фільтра повітряне середовище перевіряється на відповідність класу чистоти, встановленому для виробничої зони.

14. Кратність заміни повітря у виробничих приміщеннях класів чистоти С і D слід визначати з урахуванням особливостей технологічного процесу, розмірів приміщення, розташованого в ньому обладнання та кількості персоналу. Конкретні значення для кожного виробничого приміщення визначаються розрахунковим шляхом на етапі проектування.

15. комфортна температура у виробничому приміщенні повинна підтримуватися на рівні (21 ± 2) °C взимку і (23 ± 2) °C влітку, а відносна вологість повітря повинна бути в межах 30-60% з урахуванням технічних вимог. У виробничих приміщеннях, де не здійснюється контроль за вмістом частинок та мікробіологічним складом навколишнього повітря, відносна вологість повинна бути в межах 30-65%.

Для забезпечення виробництва лікарських засобів знепиленним, чистим повітрям застосовують турбулентні системи вентиляції або системи з ламінарним потоком по всьому приміщенню або окремим робочим зонам [116].

При *турбулентному потоці* очищене повітря містить до 1000 частинок в 1 л, при подачі повітря ламінарним потоком по всьому об'єму приміщення вміст часточок у повітрі в 100 разів менше.

Приміщення з *ламінарним потоком* – це такі приміщення, в яких повітря подається в напрямку до робочої зони через фільтри, що займають усю стіну або стелю, і видаляється через поверхню, протилежну входу повітря [113].

У чистих приміщеннях слід створювати ламінарний потік. Система ламінарного потоку повинна забезпечувати рівномірну швидкість повітря близько 0,30 м/с для вертикального потоку і близько 0,45 м/с для горизонтального потоку. Більш точні швидкості повітря залежать від типу обладнання, що використовується на підприємстві [117].

Висновок: враховуючи вище вказані вимоги та дані з літературних джерел для виробництва м'яких форм (креми, гелі, мазі) оптимально використовувати приміщення класу D з фільтрами HEPA 99,7% для усунення частинок розміром від 0.3 мікрона та більших з попереджувальними фільтрами розміщеними перед HEPA-фільтрами тонкої очистки для попередження

забруднення та подовження терміну їх служби. Специфіка виробництва м'яких форм, які постійно перебувають в закритих ємностях з мінімальним доступом повітря (для запобігання їх окислення) дозволяє використання приміщень з чистотою D з приточно-витяжною циркуляцією повітря та кратністю в діапазоні від 20 до 60 АСН, з окремими ламінарними зонами (наприклад в приміщеннях зважування) та локальними витяжними системами. Важливим також є створення надлишкового тиску між приміщеннями класу чистоти та сірою зоною в 10-15 Па, а між виробничими приміщеннями, чистим коридором чи технічними допоміжними приміщеннями в 5 Па для уникнення контамінації чи забруднення серії. Контроль манометрів проводити на початку та вкінці процесу. Також даний контроль дозволить оцінити ступінь забруднення фільтрів та дозволить зробити висновки про необхідність їх дотермінової заміни.

Оптимальна підтримка температури та вологості: від 15°C до 25°C з зоною реагування 2°C (15-17°C та 23-25°C) та 30-60% вологості з зоною реагування 5% (30-35% та 55-60%). Для підтримання умов виробництва встановити систему оповіщення зі звуковим сигналом при входженні в зону реагування, а датчики вимірювання розмістити згідно результатів картування для кожного приміщення в точках з мінімальним та максимальним значеннями досліджень. Підтримання інших параметрів мікроклімату може бути допустимим лише в роботі з компонентами чи ЛЗ, які проявляють термочутливість чи гігроскопічність. Але визначення цих параметрів відбувається експериментально з подальшою валідацією процесу.

Вимоги до технологічного обладнання у виробництві нестерильних ЛЗ

Для створення умов, що запобігають можливості мікробного запліднення в медичних виробках, дуже важливо, щоб у виробках були реалізовані технологічні процеси та висунуто багато вимог до конструкції, форми, вибору матеріалів і покриття деталей.

Виробниче обладнання не повинно погіршувати якість продукції.

Частини або поверхні обладнання, які контактують з продуктом, виготовлені з матеріалів, які не реагують з продуктом, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють речовин у кількостях, які можуть вплинути на якість продукту [113].

Обладнання, що використовується для роботи в «чистих» зонах, має бути сконструйоване та розміщене таким чином, щоб експлуатація, технічне обслуговування та ремонт могли здійснюватися за межами «чистої» зони.

Для моніторингу параметрів процесу також слід передбачити обладнання, що реєструє показники щодо підготовки апаратів до роботи.

Підготовка обладнання включає в себе очищення, миття та дезінфекційну обробку внутрішніх і зовнішніх його поверхонь. Підготовку обладнання проводять до початку або після закінчення технологічної операції, або в кінці зміни.

Підготовку обладнання слід проводити в спеціальному одязі, призначеному для роботи у виробничих приміщеннях відповідного класу чистоти і, за необхідності, в респіраторі. Підготовку обладнання проводять у відповідності зі стандартними робочими процедурами підприємства. Контроль мікробіологічної чистоти обладнання та інвентарю, що використовується для підготовки обладнання, проводять відповідно до Методичних рекомендацій щодо контролю мікробіологічної чистоти технологічного обладнання та інвентарю, затверджених наказом МОЗ України 14.12.01 №502 [117].

Висновок: при виборі обладнання для виробництва м'яких форм (креми, мазі, гелі) оцінюємо як якісні так і кількісні характеристики. Найголовнішими якісними показниками є: матеріал виробництва, сталь AISI 304 та AISI 316 (A2, A4) яка не вступає в реакцію з ЛЗ чи їх компонентами, миючими та дезінфікуючими розчинами; герметичність та обтікаючість, відсутність гострих кутів та важкодоступних місць; наявність блокування, датчиків, манометрів тощо.

З кількісних характеристик важливо враховувати максимальний та мінімальний об'єм заповнення, швидкість дозування та інші параметри, які можуть вплинути на швидкість виробництва, стабільність чи якість ЛЗ.

Вимоги до персоналу

Чистота класу D є однією з найнижчих в класифікаційній системі чистих приміщень, і вимоги до персоналу в таких приміщеннях можуть бути менш жорсткими порівняно з вищими класами чистоти, такими як A, B або C. Однак, навіть для класу D, дотримання певних стандартів та процедур важливе для забезпечення чистоти і безпеки виробничого процесу. Загальні вимоги до персоналу у чистих приміщеннях класу D:

1. Одяг:

Одяг повинен бути чистим та відповідати вимогам чистоти класу D. Здійснювати контроль обліку циклів, вчасно підлягати заміні.

Використання головних уборів (шапочки, косинки тощо) для запобігання забрудненню приміщення.

Використовувати змінне взуття, підошва та зовнішня поверхня, якого підлягає регулярній очистці та дезінфекції.

2. Особиста Гігієна:

Ретельне миття рук перед входом до чистого приміщення та під час роботи.

Використання антисептиків для рук.

Забезпечення чистоти волосся та бороди.

Використовування медичних рукавичок, зниження контакту ЛЗ з персоналом.

3. Навчання та тренінг:

Персонал повинен мати освіту відповідну до виконуваної посади регулярно з чітко визначеною періодичністю але не рідше як раз в році проходити тренінг з правил роботи в чистих приміщеннях, знайомлення з правилами чистоти та санітарії.

4. Контроль Здоров'я:

Регулярні медичні огляди та відслідковування стану здоров'я.

Заборона роботи осіб із симптомами захворювань або інфекцій.

5. Засоби Захисту:

Використання засобів захисту, таких як рукавички, для запобігання контакту з виробами або обладнанням, маски, респіратори тощо.

6. Обмеження використання косметичних засобів:

Персоналу забороняється використання косметичних та парфумерних засобів, які можуть містити частки, що викидаються в повітря.

Не допускаються до роботи в ЧП особи з накладними віями, нігтями чи волоссям.

Ці вимоги спрямовані на зменшення ризику забруднення ЛЗ та забезпечення дотримання найнижчих стандартів чистоти в чистих приміщеннях класу D.

Вимоги до дезінфікуючих засобів

Серед основних вимог до дезінфікуючих засобів визначають наступні:

– Спектр дії. Дезінфікуючий розчин повинен мати широкий спектр дії для ефективного знищення різних видів мікроорганізмів, таких як бактерії, віруси та грибки.

– Безпека та токсичність. Дезінфікуючий засіб повинен бути безпечним для персоналу, не токсичним та не містити шкідливих речовин, які можуть впливати на здоров'я працівників.

– Сумісність з матеріалами. Розчин повинен бути сумісним із матеріалами, які використовуються в чистих приміщеннях, щоб уникнути

пошкодженъ або забруднення обладнання та не вступати в реакцію з компонентами чи допоміжними матеріалами.

– Легкість використання. Дезінфікуючий засіб повинен бути легко застосовуваним та забезпечувати ефективність при мінімальному зусиллі. Сюди враховуються також дані з методичних вказівок виробника та метод використання (нанесення на поверхню).

– Стабільність. Засіб повинен бути стабільним та тривалим у терміні придатності.

– Контроль за використанням. Дезінфікуючі розчини потрібно контролювати та відслідковувати їх витрати для оптимізації та забезпечення ефективності.

9.3. Обґрунтування вибору підготовки первинної упаковки

Оскільки первинна упаковка є дуже важливою для забезпечення якості лікарських засобів, тому необхідно враховувати певні вимоги при виборі конкретних типів упаковки та пакувальних матеріалів.

Для забезпечення якості фармацевтичної продукції за міжнародними стандартами необхідно використовувати перевірені матеріали для виробництва первинної упаковки для фармацевтичної та харчової промислової продукції.

Ті, хто відповідає європейським рекомендаціям і вимогам FDA, проводять дослідження стабільності лікарських засобів у вибраній упаковці з урахуванням нормативних вимог.

Виробництво сучасної та конкурентоспроможної фармацевтичної продукції потребує постійного вдосконалення та модернізації пакувальних ліній відповідно до європейських стандартів, а також останніх досягнень у галузі виробництва та застосування видів та способів упаковки, а також використання [112].

Нині м'які лікарські форми випускають переважно в алюмінієвих тубах і скляній тарі (використовуються скляні банки або дротяні банки).

Алюмінієва туби випускаються в двох варіантах: звичайна і з подовженим носиком.

Внутрішня поверхня труби покрита захисним шаром лаку, а зовнішня позначена декоративною і міцною емаллю.

Найвищі вимоги пред'являються до первинної упаковки лікарських засобів через контакт між упаковками.

Крім газо- та паронепроникності, нечутливості до здоров'я людини та компонентів препарату, непрозорості, бар'єрної стійкості до мікроорганізмів та

інших показників індивідуальна тара повинна відповідати таким споживчим характеристикам [115]:

- мати товарний вигляд, тобто приємний однорідний колір, гладку та чисту поверхню (без масляних плям, механічних забруднень, плісняви, корозії тощо).

- бути зручним у використанні, перенесенні та транспортуванні;
- вміст має бути належним чином ізольовано від зовнішнього середовища протягом зазначеного періоду зберігання;

- надійно закритим або запакованим;
- допускати можливість стерилізації;
- мати хороший показник адгезії, який характеризує здатність склеювати матеріали за допомогою клеїв або термічного зварювання;

- партія повинна мати однакоvu геометричну форму для компактного зберігання;

- у разі необхідності ліки розміщуються таким чином, що дозволяє багаторазове використання, щоб підтримувати герметичність, стерильність і контроль використання.

- бути дешевим і не рідкісним;
- забезпечити використання високоефективних і маловідходних технологій обробки матеріалів в упаковці;

- придатною або підготовленою для етикетування або нанесення друку;

- містити інформацію про зберігання та прийом лікарського засобу [91].

Тара і пакувальні матеріали, що використовуються для лікарських препаратів, не повинні:

- містити канцерогенних і токсичних речовин, а також сторонній запах, що сприймається лікарськими речовинами;

- адсорбувати інгредієнти лікарських речовин, які мають властивості проникати через матеріал [85].

Є обмеження застосування упаковки з полімерних матеріалів, оскільки не допускається:

- застосування тари та упаковки з акрілонітрілбутадієнстірольного пластика, полістиролів, полікарбонату для зберігання лікарських засобів, що містять альбітол, валідол, дьоготь, діетиловий ефір, камфору, метилсаліцилат, скипидар, фенол, хлороформ, чотирихлористий вуглець, ефірні масла, еуфілін;

– застосування тари та упаковки з інших пластмас для зберігання лікарських засобів, що містять етанол, діетиловий ефір, метилсаліцилат, скипидар, хлороформ, чотирихлористий вуглець, ефірні масла;

– застосування тари та упаковки з поліетилену та паперу з поліетиленовим покриттям для тривалого зберігання йоду, камфори, фенолу, сухого концентрату наперстянки, сухого екстракту беладони і термопсису, ацетату калію і натрію, двозаміщеного фосфату натрію, хлориду кальцію;

– застосування контурної безчарункової упаковки, виготовленої з використанням поліетилену і поліпропілену, а також пробірок і стаканчиків з поліетиленів, полістиролів для зберігання таблеток валідолу;

– застосування тари та упаковки із плівкових матеріалів для тривалого зберігання легколетких, легкоокислюваних, швидковисихаючих або сильногігроскопічних препаратів. Поліетилен має ряд обмежень по використанню. Так, він не витримує контакту з амілітрітом і валідолом, летючими речовинами (скипидар, хлороформ, хлоретил, евкаліптова олія, етиловий спирт більше 70% фортеці і ін.).

У зв'язку з цим необхідно враховувати дані обставини при виборі пакувального матеріалу на стадіях укладення договорів, приймання та зберігання, керуючись діючими стандартами [75].

Висновок: Вибір туб у якості первинної упаковки обумовлений рядом факторів, які враховують технічні, фізичні та хімічні властивості матеріалів, а також вимоги зберігання та використання продукту. У тубах використовується спеціально розроблений ламінований матеріал, що поєднує в собі захист від зовнішнього середовища, а також можливість забезпечення точної дозації та легкість використання.

Технічною перевагою туб є їх гнучкість та можливість зберігання продуктів в герметичному середовищі. Ламінований матеріал туби надає ефективний бар'єр від світла, вологи та інших факторів, які можуть впливати на стабільність та якість продукту.

Крім того, туби забезпечують можливість зручного та точного дозування, а їхні легкі та компактні конструкції роблять їх зручними для перенесення та використання в різних умовах. Також туби дозволяють подовжити термін придатності продукту, оскільки вони можуть забезпечувати ефективний захист від кисню та інших внутрішніх факторів, які можуть викликати окислення чи інші негативні впливи на продукт.

Вибір туби як первинної упаковки є стратегічним рішенням, яке забезпечує оптимальне зберігання, транспортування та використання продукту,

забезпечуючи високий стандарт якості та комфорту для кінцевого користувача.

9.4. Обґрунтування вибору підготовки води

Вимоги до якості води залежать від її призначення і встановлені у фармакопейних монографіях.

Якість води, що використовується для різних цілей, необхідно обґрунтувати в реєстраційному досьє на лікарський засіб.

Виробництво та контроль якості води, що використовують при виробництві лікарських засобів, входять до сфери дії належної виробничої практики (GMP).

Сфера застосування води залежить від її якості та від способу виготовлення.

Є взаємний зв'язок між вимогами Європейської Фармакопеї, нормативним документом “EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use” («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») та вимогами до реєстраційних документів, що відображені в настанові CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use [40].

В Україні введено в дію Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», що гармонізована з Настановою з GMP ЄС.

В Державну Фармакопею України 1.4 введено монографії «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена», Вода очищена» (Європейські Фармакопеї: «Water for Injections», «Water, Highly Purified», «Water, Purified»).

Вода є одним з основних продуктів фармацевтичної промисловості. Але також може бути використана в якості допоміжної речовини або використовуватися як очисний засіб у виробництві лікарських засобів, у процесах синтезу або для очищення контейнерів (резервуарів), обладнання, первинних пакувальних матеріалів тощо [68].

Контроль якості води, особливо мікробіологічної чистоти, є важливим аспектом, і фармацевтична промисловість інвестує значні ресурси в розробку та підтримку систем очищення води. Перевірка та кваліфікація систем очищення, зберігання та розподілу води є фундаментальною частиною GMP і невід'ємною частиною тестування на відповідність GMP.

Категорії активних фармацевтичних інгредієнтів і води, що використовуються на різних стадіях виробництва лікарського засобу, повинні

бути обговорені в частині реєстраційного документа, що стосується лікарського засобу.

При виборі категорії води, яка буде використовуватися, слід враховувати характер і призначення кінцевого продукту та стадію, на якій вода буде використовуватися [74].

В фармацевтиці виділяють чотири основних методи підготовки води:

1. Дистиляція:

Дистиляція є традиційним методом водопідготовки, що полягає в переведенні води у пар та знову у рідкий стан. Цей метод ефективно видаляє бактерії, забруднення та іони, проте не завжди ефективний у видаленні розчинених газів. Перевагою дистильованої води є відсутність мікроорганізмів, органічних неорганічних розчинників та мінералів. Таку воду найчастіше використовують у ін'єкційному виробництві. До недоліків належить енергоємність отримання, відсутність солей, неефективність у відношенні до деяких органічних розчинників, недовготривалість в зберіганні.

2. Зворотній осмос:

Метод використовує напівпроникну мембрану для видалення іонів, молекул та інших забруднень, метод забезпечує високий рівень очищення води, видаляючи більшість розчинених солей, металів та інших забруднень, що робить воду екологічно чистою та не вимагає використання хімічних реагентів або дезінфікуючих засобів для очищення. Системи зворотного осмосу можуть бути компактні та вимагати менше енергії порівняно з іншими методами очищення води. З недоліків методу потрібно відзначити, що процес може супроводжуватися значною витратою води, оскільки частина води видаляється як стічна, а мембрани чутливі до забруднень та механічних пошкоджень, що може зменшити ефективність процесу.

3. Іонна обмінна хроматографія:

Метод використовує іонний обмін для видалення іонів з розчину. Це дозволяє ефективно очищувати воду від іонів металів та інших іонів, але потребує регенерації обмінних колон.

Переваги:

- Видалення іонів: ефективно видаляє іони металів, такі як кальцій, магній, натрій та інші, що можуть бути присутні в воді.
- Висока селективність: видалення конкретних іонів без впливу на інші компоненти.
- Можливість регенерації: колони можна регенерувати, що дозволяє збільшити ефективність та продовжити термін служби.

– Висока ефективність: високоефективною в видаленні іонів на різних етапах виробництва.

– Контроль рівня забруднення: метод дозволяє точно контролювати рівень іонів у воді, що є важливим у виробництві фармацевтичних чи електронних препаратів.

Недоліки:

– Витрати на обслуговування: підтримка та регенерація обмінних матеріалів може вимагати значних витрат часу та ресурсів.

– Можливий високий тиск: деякі системи вимагають високого тиску для оптимальної роботи, що може збільшувати витрати енергії та обслуговування.

– Вплив на роботу загальної системи водопостачання: застосування іонної обмінної хроматографії у великих системах водопостачання може впливати на роботу загальної системи перепади тиску тощо.

4. Ультрафільтрація:

Ультрафільтрація використовує мембрани для видалення бактерій, вірусів та інших частинок. Цей метод є ефективним і швидким, але потребує пильного контролю.

Переваги:

– Видалення мікроорганізмів;

– Видалення частинок: утримувати частинки за розміром від 0,01 до 0,1 мікрона, що робить метод ефективним у видаленні суспендованих твердих частинок;

– Швидкість фільтрації;

– Ефективність в умовах низького тиску;

– Збереження нутрієнтів.

Недоліки:

– Витрати енергії;

– Запінювання мембран;

– Обмеженість у видаленні розчинених речовин;

– Обмежена робоча тривалість мембрани;

– Необхідність передочищення.

Висновок: У фармацевтичному виробництві найчастіше використовують системи обробки води, які включають в себе комбінацію різних методів для досягнення високого ступеня очищення та відповідності стандартам якості. Один із найбільш поширених підходів — це система обробки води за

допомогою зворотнього осмосу в поєднанні з іонною обмінною хроматографією.

9.5. Вибір технологічних стадій та операцій, обладнання

Технологічний процес виробництва мазей на хіміко-фармацевтичних підприємствах складається з таких основних етапів:

1. Дезінфекція виробничих приміщень.
2. Підготовка сировини та матеріалів (наприклад, лікарських засобів, субстратів, тари, упаковки).
3. Введення лікарської речовини в основний матеріал.
4. Гомогенізація мазі.
5. Стандартизація готового продукту.
6. Фасування, маркування та пакування готової продукції.

Всі стадії та операції суворо контролюються відповідно до технічних регламентів від початку до кінця виробничого циклу.

Етап гігієнічного контролю виробничих потужностей спрямований на гарантування виробництва високоякісної кінцевої продукції, запобігання мікробіологічному забрудненню під час виробництва, зберігання та транспортування, а також створення безпечних умов праці та охорони здоров'я для працівників. Приготування базового засобу передбачає плавлення або розплавлення компонентів з подальшим видаленням механічних домішок шляхом фільтрації [67].

Розчинні компоненти основи (вазелін, ланолін, воски, емульгатори № 1 і № 2, емульсійні воски та інші) розчиняють в електричних котлах марок ЕК-Ю і ЕК-60 або в парових котлах марок ПК-125 і ПС-250 з паровою оболонкою. Котли мають циліндричну або сферичну форму і мають перекидну конструкцію або обладнані зливними клапанами для зливу розплавленої маси.

Мазеві котли виготовляють з міді або чавуну. Вони входять у групу допоміжного обладнання виробництва. '

Розплавлення основи здійснюється спеціальною паровою «голкою» або паровим змійовиком [39].

РОЗДІЛ 10. МАТЕРІАЛЬНИЙ БАЛАНС ВИРОБНИЦТВА СЕРІЇ ЛЗ

Розрахунок бажаної продуктивності виготовлення мазі проведемо з урахуванням виробництва туб об'ємом 5г, одна серія буде виготовлятися в зміну. Кількість робочих днів в році складає 250.

Отже:

$$49\ 320\ 000 \text{ шт} / 250 \text{ днів} = 197\ 280 \text{ шт} / \text{день}$$

При трьохзмінному виробництві в зміну потрібно виготовити серію розміром:

$$197\ 280 / 3 = 65\ 760 \text{ шт} \quad (65770 \times 5 \text{ г} / 1000 = 328,8 \text{ кг})$$

Для розрахунку розміру серії потрібно підібрати гомогенізатор з врахуванням максимального об'єму завантаження та коефіцієнту наповнення (0,7).

Виходячи з розрахунку що одна серія (328,8 кг) повинна виготовлятися за зміну, об'єм гомогенізатора повинен становити не менше:

$$V_{\text{гомогенізатора}} = 328,8 \text{ кг} \times 1,1 \text{ м}^3/\text{кг} / 0,7 = 516,7 \text{ м}^3$$

Найближчий за розміром гомогенізатор складає 600м³.

Розрахунок кількості серій на рік:

$$49\ 320\ 000 \text{ шт} / 65\ 760 \text{ шт} = 750$$

Матеріальний розрахунок виробництва мазі на основі фузидової кислоти: це 49 320 000 туб по 5 г, тобто річна потужність складає 246 000 кг .

Враховуючи втрати сировини на стадіях зважування – 1%, одержання основи – 1,5%, одержання мазі – 1,5% , фасування мазі – 1,5%, пакування та маркування мазі – 1,8%, розраховуємо:

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ доквм.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	РОЗДІЛ 10. Матеріальний баланс виробництва серії ЛЗ	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		<i>Юрчук К.А.</i>					<i>141</i>	<i>173</i>
<i>Керівник</i>		<i>Карлаш Ю.В.</i>						
<i>Н. контр.</i>								<i>142</i>
<i>Консульт</i>								
<i>Зав. каф.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>			Кафедра БТМ			

- необхідну кількість туб на рік для забезпечення потрібної річної кількості для населення

$$49\,320\,000 \times (1,8\% + 1,5\%) / 100 + 49\,320\,000 = 50\,898\,240 \text{ туб в рік}$$

*з врахуванням втрат при фасуванні та маркуванні

- необхідну кількість маси

$$50\,898\,240 \times 5 \text{ г} = 254\,491 \text{ кг (в рік без втрат на стадії гомогенізації)}$$

$$254\,491 \text{ кг} \times 1,5\% / 100 + 254\,491 \text{ кг} = 258\,308 \text{ кг (в рік з врахуванням втрат на стадії гомогенізування)}$$

Кількість серій за рік розраховуємо виходячи з завантаження гомогенізатора 330 кг. Об'єм однієї серії складає: $258\,308 \text{ кг} / 750 = 344,4 \text{ кг}$ (закруглюємо до 345 кг).

Таблиця 10. Матеріальний баланс серійного виробництва мазі на основі фузидової кислоти в тубах по 5 г

Зважування компонентів			
Назва	Витрачено	Назва	Отримано
1	2	3	4
Фузидова кислота	6,97	Фузидова кислота	6,9 кг
Парафін білий м'який	154,3 кг	Парафін білий м'який	152,82 кг
Ланолін безводний	85,75 кг	Ланолін безводний	
Гліцерин	102,9 кг	Гліцерин	84,9 кг
			101,88 кг
		Втрати	1%
		Фузидова кислота	0,07 кг
		Парафін білий м'який	1,48 кг
		Ланолін безводний	
		Гліцерин	0,85 кг
			1,02 кг
Всього	349,96 кг	Всього	346,5

Продовження таблиці 10

Одержання основи			
Назва	Витрачено	Назва	Отримано
Парафін білий м'який	152,82 кг	Парафін білий м'який	152,1 кг
Ланолін безводний	84,9 кг	Ланолін безводний	84,5 кг
Гліцерин	101,88 кг	Гліцерин	101,5
		Втрати	1,5%
		Парафін білий м'який	0,72 кг
		Ланолін безводний	0,4 кг
		Гліцерин	0,38 кг
Всього	339,6 кг	Всього	338,1 кг
Одержання мазі			
Назва	Витрачено	Назва	Отримано
Фузидова кислота	6,9 кг	Фузидова кислота	6,79. кг
Основа мазі	338,1 кг	Основа мазі	333,01
		Втрати	1,5%
		Фузидова кислота	0,11кг
		Основа мазі	5,09 кг
Всього	345 кг	Всього	339,8 кг

Фасування мазі			
Назва	Витрачено	Назва	Отримано
маса основи фузидової кислоти	339,8 кг	Мазь на основі фузидової кислоти, кг Кількість наповнених туб, шт	334,7 кг 66 943 шт
		Втрати	1,5%
		Мазь на основі фузидової кислоти, кг	5,1 кг
Всього	4345,79	Всього	4345,79
Пакування та маркування мазі			
Назва	Витрачено	Назва	Отримано
Туби	68 150шт	Туби	65 760 шт 65 760
Картонна упаковка	68 150шт	Картонна упаковка	шт
Картонна тара (ящики)	682 шт	Картонна тара (ящики)	658
Наповнені туби	66 943 шт	Запаковані туби	65 760 шт
		Втрати	1,8%
		Туби	2 390 шт
		Картонна упаковка	2 390 шт
		Картонна тара (ящики)	24
		Наповнені туби	1184 шт

РОЗДІЛ 11. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ЕТАПІВ ОТРИМАННЯ ЛЗ

Таблиця 11. Специфікація обладнання та контрольно-вимірювальних приладів [24]

Позиція	Позначення	Найменування	Кількість	Маса	Примітка
1	2	3	4	5	6
A-6		Ваги аналітичні	1		Нерж. сталь 12X18H10T
ВП-100		Ваги промислові	1		Нерж. сталь 12X18H10T
3-7, 3-100, 3-101, 3-102, 3-103, 3-400		Ємності для зберігання	6		Нерж. сталь AISI 316
BC-2		Вібраційне сито	1		ВЕКТОР HR-05 Нерж. сталь AISI 316
H-1		Перистальтичний насос	1		Кулачковий HELIOS AS 15 IX-115

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
<i>Зм</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>	<i>Юрчук К.А.</i>				РОЗДІЛ 11. Специфікація обладнання етапів отримання ЛЗ	<i>Літера</i>	<i>Аркуш</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Керівник</i>	<i>Карлаш Ю.В.</i>						145	173
<i>Н. контр.</i>						146		
<i>Консульт</i>						Кафедра БТМ		
<i>Зав. каф.</i>	<i>Стабніков В.М.</i>							

Закінчення таблиці 11

Р-4		Реактор, гомогенізатор	1		Реактор-гомогенізатор MACLiF PH-500B фірми "OLSA" (Італія), Нержавсталь AISI 316
ФА-13		Фасувальний апарат	1		Ахomatic Ахо 3600 AISI 316
ГК-7		Фальцювальний апарат	1		ЕП 42Е.

РОЗДІЛ 12. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ЛЗ

На рисунку 3 зображено технологічну схему отримання мазі на основі фузидової кислоти.

Стадія ТП 1. Зважування та просіювання сировини

Сировину для приготування мазі після проходження вхідного контролю доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків. Зважування сипких та густих компонентів проводять в попередньо відтаровані ємності З-103 та З-102, на вагах ВП-100 та, відбір рідких компонентів проводять за допомогою перистальтичного насоса Н-1 у ємності З-101. Субстанцію фузидової кислоти відважують на аналітичних вагах А-6 в кінці після всіх компонентів просіюють на віброситі ВС-2 у ємність З-7 та повторно зважують.

Відважену сировину передають за допомогою транспортних візків на стадії ТП 2 та ТП 3. Фармацевтичні відходи (відсів з вібросита) збирають та передають на утилізацію.

Стадія ТП 2. Одержання маzewої основи

У реактор Р-4 зі стадії ТП 1 подають відважений парафін білий м'який, ланолін безводний та гліцерин. Компоненти перемішують на низькій швидкості (нижче 70 об/хв) протягом 20-30 хв підігрівачи до 37°C. Отримують однорідну масу без грудок та розшарувань. Однорідність контролюють візуально.

Стадія ТП 3. Приготування мазі

У реактор Р-4 подають попередньо розчинену у 96% спиртовому розчині (в співвідношенні 1:1) фузидову кислоту. Суміш перемішують на низькій швидкості (нижче 70 об/хв) протягом 60-70 хв з підігрівом 35°C±2°C для випарювання спирту. Одночасно застосовується вакуум, щоб уникнути аерації маси. Отримують однорідну світло жовту масу. Однорідність контролюють візуально.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
Зм	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Юрчук К.А.			РОЗДІЛ 12. Опис технологічної схеми отримання ЛЗ	Літера	Аркуш	Аркушів
Керівник		Карлаш Ю.В.					147	173
Н. контр.						148		
Консульт						Кафедра БТМ		
Зав. каф.		Стабніков В.М.						

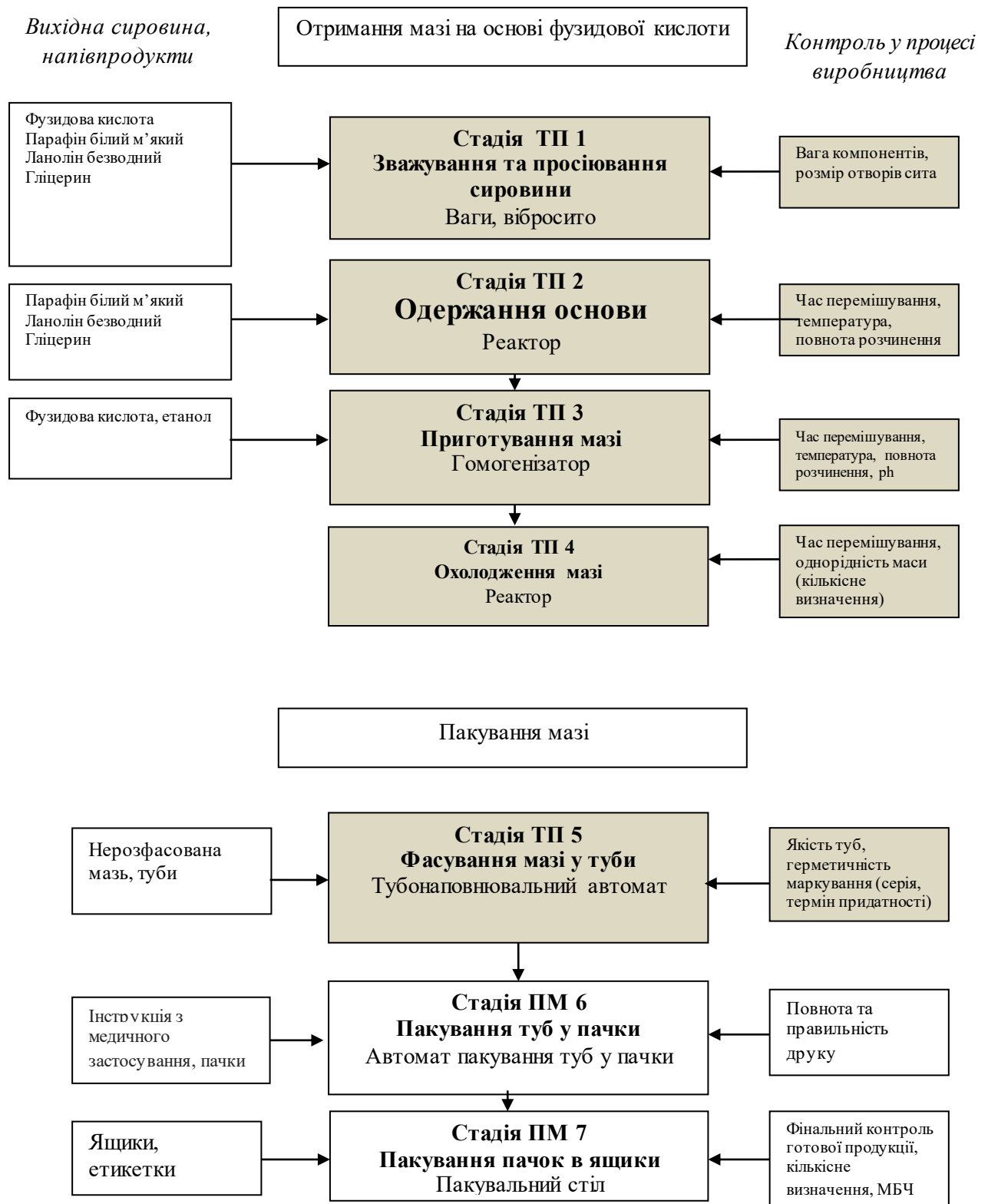


Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі з ФК

Для гомогенізації запропоновано використовувати обладнання валкового типу, де вал, розташований між ротором і статором, виконує роль додаткового диспергатора. Проточні РПА та вальцові гомогенізатори виробляються в Німеччині та Італії. Гомогенізатор MACLiF PH-500V виробництва компанії OLSA (Італія) показаний на рис. 4.

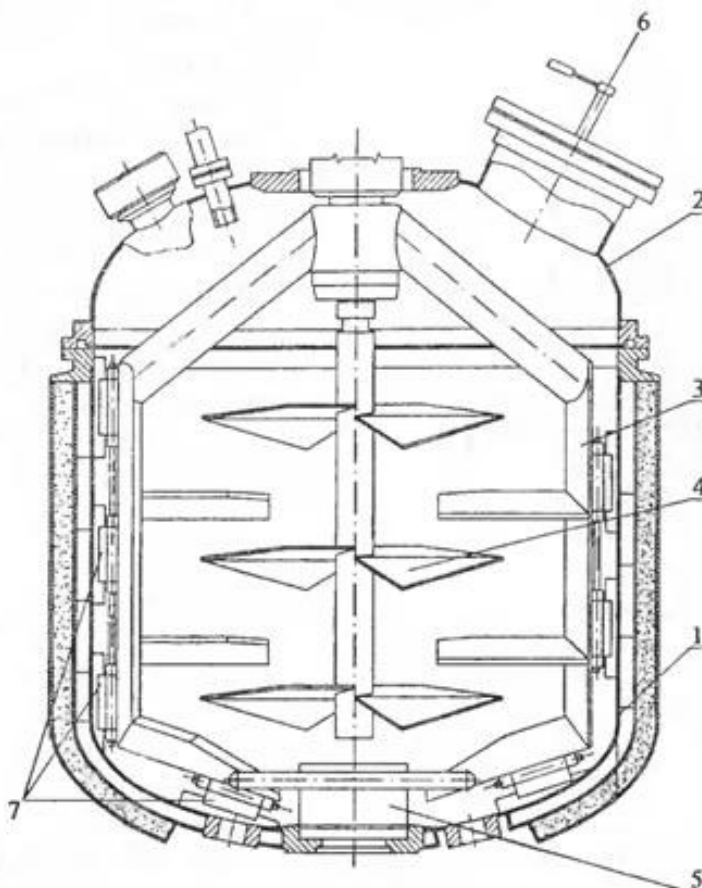


Рис. 4. Реактор-гомогенізатор MACLiF PH-500V фірми “OLSA” (Італія): 1 - корпус; 2 - кришка; 3 - рамна мішалка; 4 - лопатева мішалка; 5 - турбінна мішалка Polytron; 6 — завантажувальний люк; 7 - тефлонові шкребки [22]

Стадія ТП 4. Охолодження мазі

До реактора з мазевою сумішшю підключають подачу холодної води, та перемішують на низькій швидкості (нижче 70 об/хв) протягом 20-30 хв, до зниження температури суміші нижче 25°C. температуру вимірюють глибинним датчиком температури в трьох шарах реактора(нижній, середній та верхній). Охолоджену масу вивантажують нержавістальною лопаткою в ємності 3-400 та 3-50 маркують, відбирають проби на однорідність за допомогою дозатору для

глибинного відбору маси та герметично закривають кришкою. Допускається зберігання маси до 3х діб з моменту вивантаження.

Стадія ТП 5. Фасування мазі у туби

Отриману мазь перевантажують у бункер тубонаповнювального автомату ФА-13 та фасують в алюмінієві туби з бушонами. Одне завантаження реактора гомогенізатора формує серію готової продукції.

Контролю підлягають точність дозування(ваговий метод не менше 3х раз за зміну), продуктивність автомату (туб в годину) та маркування туб (перед початком роботи та при запуску оператор контролює правильність нанесення номеру серії і терміну придатності).

Стадія ПМ 6. Пакування туб в пачки

Отриману інструкцію піддають фальцюванню на ГК-7 та складають в пластикові контейнери 3-11. По завершенню складання пакувальники отримують туби з ТП 5, перевіряють серію та термін придатності з даними протоколу виготовлення серії та пакують у пачки. Контроль комплектності упаковки (туба, інструкція, бушон) здійснює на регулярній основі пакувальник та вибірково майстер дільниці але не рідше трьох раз за зміну.

Стадія ПМ 7. Пакування пачок у групову тару

Пачки з тубами отримані з ТП 6 упаковуються в короба вручну на пакувальному столі. По завершенні процесу майстер дільниці підраховує баланс та перевіряє протокол виготовлення серії. За відсутності відхилень здійснюється відбір ГЛЗ та передається в лабораторію для отримання результатів аналізу та дозволу на реалізацію. До моменту отримання дозволу ГЛЗ поміщається в зону карантину з відповідним маркуванням та заборонена до реалізації.

Важливі параметри: кількість сировини, швидкість обертання лопатевої та рамної мішалок.

Важливі операції: зважування сировини, розчинення компонентів, гомогенізація.

Контрольні параметри: вага сировини, швидкість обертання мішалки, розчинення мазі, однорідність дозування, кількісне визначення, рН, герметичність наповненої туби, зовнішній вигляд, відповідність вимогам до якості нерозфасованої мазі.

Методи вимірювання: вагові, фізичні, візуальні, фізичні, хімічні [21].

Висновки

Для покращення виходу мазі фузидинової кислоти важливо оптимізувати кожен етап виробництва та мінімізувати втрати сировини, напівпродуктів та

ГЛЗ на всіх етапах. Підбір якісного, швидкісного та ефективного обладнання зокрема гомогенізатора та фасувальної машини сприяє збільшенню виробництва та об'ємів випуску ГЛЗ. Використання сировини високої якості сприяє триманню конкурентоспроможного продукту в порівнянні з імпортом ЛЗ. Важливо також провести валідацію процесу напрацювання мазі фузидової кислоти, щоб переконатися у стабільності та повторюваності отримання продукту. Це може включати проведення повторних експериментів, валідацію аналітичних методів та оцінку кінцевої якості ГЛЗ фузидової кислоти, та сприяти оптимізації та вдосконаленню процесів очистки, напрацювання продукції.

Фузидова кислота, як природний антибіотик, має потенціал для широкого використання в промисловості виробництва лікарських засобів в Україні. Її унікальні властивості і висока ефективність проти різноманітних патогенних мікроорганізмів роблять її привабливою альтернативою для боротьби з інфекційними захворюваннями.

Одним з головних факторів, що роблять фузидову кислоту привабливою для промислового виробництва лікарських засобів, є її біосинтетичний потенціал.

Ще одною перевагою фузидової кислоти є її широкий спектр дії проти бактеріальних патогенів. Вона проявляє високу активність проти багатьох видів грампозитивних бактерій, зокрема стафілококів, включаючи штами, що виявляють резистентність до інших антибіотиків. Це робить фузидову кислоту перспективною для використання в боротьбі зі стафілококовими інфекціями, які можуть бути важкими для лікування за допомогою інших засобів.

Крім того, фузидова кислота проявляє протизапальну активність, що робить її корисною в лікуванні запальних захворювань, таких як дерматити, акне та інші шкірні захворювання. Її здатність зменшувати запальні реакції та модулювати імунну відповідь вказує на потенційне застосування фузидової кислоти в розробці нових препаратів для лікування цих станів.

Додатковою перевагою фузидової кислоти є її низька токсичність та добра переносимість у хворих. Це дає можливість використовувати її у широкому спектрі пацієнтів, включаючи дітей та осіб з певними медичними станами, які можуть бути чутливими до інших антибіотиків.

Однак, для успішного використання фузидової кислоти в промисловості виробництва лікарських засобів в Україні потрібно вирішити кілька викликів. По-перше, необхідно розробити оптимальні технології промислового виробництва та мінімізації втрат на всіх стадіях виробництва. По-друге,

важливо розвинути стандарти контролю якості, що дозволять забезпечити стабільність та однорідність фузидової кислоти, забезпечуючи високу ефективність та безпеку її застосування.

Успішне впровадження фузидової кислоти в промислове виробництво лікарських засобів в Україні відкриває перспективи для виробництва ефективних препаратів для лікування інфекційних та запальних захворювань. Здатність фузидової кислоти бути ефективною проти широкого спектру бактеріальних патогенів, включаючи резистентні штами, робить її цінним інструментом у боротьбі зі збудниками інфекцій. Це особливо важливо в контексті зростаючої проблеми антибіотикорезистентності, коли традиційні антибіотики втрачають свою ефективність.

Крім того, застосування фузидової кислоти в промисловості виробництва лікарських засобів може сприяти розвитку внутрішнього фармацевтичного ринку, зменшити залежність від імпортних антибіотиків та сприяти розвитку національної фармацевтичної промисловості.

Україна, маючи значний потенціал у галузі біотехнологій та фармацевтики, може використати свої наукові та технологічні можливості для розробки виробництва фузидової кислоти та створення високоякісних місцевих лікарських засобів на її основі. Це не лише сприятиме економічному розвитку країни, але й допоможе поліпшити доступ до ефективних лікарських препаратів для українських пацієнтів.

Отже, промислове виробництво фузидової кислоти в Україні відкриває шлях до забезпечення місцевого ринку лікарськими засобами, що містять цей компонент, та може призвести до зменшення імпорту антибіотиків. Це сприятиме розвитку фармацевтичної промисловості, створенню нових робочих місць та залученню інвестицій у секторі біотехнологій.

РОЗДІЛ 13. ОПИС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЗГІДНО З АНД

Як відомо, якість ЛЗ закладається на етапі фармацевтичної розробки, яка полягає в комплексному дослідженні щодо розробки готового лікарського засобу. Першочергово потрібно переконатися, що запропонований склад, вибрана лікарська форма, технологія виробництва та первинне упакування забезпечують створення якісного ЛЗ. Методики контролю якості повинні містити повний хімічний, біологічний і фармако-технологічний контроль якості ЛЗ, тому для розробки МКЯ на ГЛЗ потрібно чітко підбирати альтернативні методи визначення якісного складу та кількісного вмісту діючих речовин у ГЛЗ, враховуючи будову, фізичні та хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) тощо. Сюди ж відносимо контроль за зовнішнім виглядом, розчинністю, рН згідно з вимогами діючої нормативної документації, зокрема Державної Фармакопеї України (ДФУ). Також потрібно обирати сучасний, експресний та точний метод аналізу та підбирати фармако-технологічні показники якості ГЛЗ залежно від виду лікарської форми згідно з редакцією ДФУ. Державна Фармакопея України встановлює загальні вимоги щодо певних методів аналізу, а також критеріїв прийнятності, які у відповідних випадках є частиною оцінки АФІ та лікарського препарату відповідно. Знаючи її вимоги щодо показників якості ГЛЗ, методів аналізу тощо, допустимо застосувати їх у практичній діяльності для підтвердження оцінки якості ЛЗ [78].

Для складання МКЯ на субстанцію в ДФУ визначено наступні показники якості [20, 73]:

1. Вступна частина.
2. Опис.
3. Розчинність.
4. Ідентифікація.
5. Температура плавлення.
6. Температура кипіння або температурні межі перегонки.

					НУХТ БТЕК 02.02.22 КР ПЗ			
Зм	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Юрчук К.А.			РОЗДІЛ 13. Опис лікарського засобу	Літера	Аркуш	Аркушів
Керівник		Карлаш Ю.В.					153	173 154
Н. контр.						Кафедра БТМ		
Консульт								
Зав. каф.		Стабніков В.П.						

7. Температура тверднення.
8. Відносна густина (густина).
9. Питоме оптичне обертання.
10. Питомий показник поглинання.
11. Показник заломлення.
12. В'язкість.
13. Показники якості розчину:
 - прозорість;
 - кольоровість;
 - кислотність (лужність) або рН.
14. Механічні включення.
15. Супровідні домішки:
 - конкретно зазначувані домішки;
 - неназивані домішки;
 - сумарний вміст домішок.
16. Залишкові кількості органічних розчинників.
17. Речовини, що легко обвуглюються.
18. Неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати тощо).
19. Неорганічні катіони (залізо та інші).
20. Втрати в масі при висушуванні, або вода.
21. Загальна зола, або сульфатна зола.
22. Важкі метали.
23. Арсен.
24. Мікробіологічна чистота (або стерильність).
25. Пірогени* (бактеріальні ендотоксини).
26. Кількісне визначення.
27. Активність.
28. Пакування.
29. Маркування.
30. Транспортування.
31. Зберігання.
32. Термін придатності.
33. Основна фармакологічна дія.

Залежно від виду лікарської форми ЛЗ, згідно з ДФУ, класифікують на тверді, рідкі, м'які та рослинні препарати [19, 73].

Мною обрана кремова форма м'якого лікарського засобу. Нижче наведено стандартні показники якості, які використовуються для створення АНД м'яких форм [16]:

Показники якості	Мазі	Креми	Гелі	Пасти	Лініменти
Опис	+	+	+	+	+
Ідентифікація	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	+	+	+	+
Однорідність дозованих одиниць*	+	+	+	+	+
Маса вмісту контейнера	+	+	+	+	+
Мікробіологічна чистота/стерильність**	+	+	+	+	+
Кількісне визначення	+	+	+	+	+
Розмір часток***	+	+	+	+	+
Супровідні домішки	+	+	+	+	+
pH	+	+	+	+	+
Кислотне число	+	+	+	+	+
Перекисне число	+	+	+	+	+

Показники якості	Мазі	Креми	Гелі	Пасти	Лініменти
Герметичність контейнера	+	+	+	+	+
Металеві частки	+****	-	-	-	-
Перекисне число*****	+	+	+	+	+
Кислотне число*****	+	+	+	+	+

Примітки:

- * – не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину, і лікарські рослинні засоби.
- ** – якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.
- *** – для м'яких ЛФ, які містять дисперговані частки.
- **** – для очних мазей.
- ***** – для м'яких лікарських засобів, до складу яких входять речовини, здатні до гідролізу і окиснення.

Опираючись на вище надану інформацію в наступних підрозділах наведемо розроблену аналітично нормативну документацію для крему фузидової кислоти (на прикладі Фузікутан крем 2% туба 5 г).

13.1. Склад лікарського засобу Фузікутан крем 2% туба 5 г

Заявник, ТОВ «МІБЕ Україна», Україна
країна:

Виробник, мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина
країна

Склад:

діюча речовина: фузидова кислота;

1 г крему містить 20 мг фузидової кислоти (у вигляді фузидової кислоти гемігідрату);

діючі речовини

Кількість на 100г крему

фузидова кислота 2,0 г
гемігідрату

Виробник «ERCROS S.A»,
Іспанія

допоміжні речовини на 100 г крему:

- бутилгідроксіанізол (Е 320), 0.5 г
- калію сорбат, 0.5 г
- парафін білий м'який, 10 г
- спирт цетиловий, 5 г
- олія мінеральна, 20 г
- полісорбат 60, 2 г
- гліцерин 85 %, 5 г
- кислота хлористоводнева розведена, 0.2 г
- альфа-токоферол, 0.1 г
- вода очищена, 55 г.

13.2. Специфікація

Таблиця 12. Специфікація

№	Показники	Вимоги	Методи контролю
1.	Загальні характеристики		
1.1.	Опис	Білого кольору блискучий гомогенний м'який крем зі слабким специфічним запахом	п.1.1 МКЯ, візуально
1.2.	Однорідність наповнення туби	Номінальна вага крему 5,0 г 4,75 г– 5,25 г	п.1.2 МКЯ, ДФУ 2.9.40
2.	Справжність (ідентифікація)		
2.1.	Фузидова кислота гемігідрату	Повинен витримувати вимоги, як зазначено в розділі «Кількісне визначення»	п.4.1 МКЯ
3.	Тести чистоти		
3.1.	pH	4,5 - 5,0	ДФУ 2.2.3.
3.2.	Пероксидне число	≤10 мг	п.3.2 МКЯ

3.3.	Мікробіологічна чистота	Не більше 100 КУО на 1 грам продукту Відсутність <i>Escherichia coli</i> - 0 КУО/г. Відсутність патогенних грибків та бактерій - 0 КУО/г Відсутність патогенних бактерій - 0 КУО /г	ДФУ 2.6.12-2.6.13
4.	Кількісне визначення		
4.1.	Фузидова кислота гемігідрату	Номинал: 20,0 мг Межа: 19,0 - 21,0 г/л	п.4.1 МКЯ

13.3. Методи контролю якості

1. Загальні характеристики

1.1. Опис

Оцінку проводять візуально.

Норма:

Білого кольору блискучий гомогенний м'який крем зі слабким специфічним запахом

1.2. Однорідність наповнення туби

Посилання: ДФУ **2.9.40. ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗОВАНИХ ОДИНИЦЬ РОЗРАХУНКОВО-ВАГОВИЙ МЕТОД**

Кількісне визначення діючої речовини або речовин проводять на репрезентативному зразку серії, використовуючи підходящий аналітичним метод. Отримують значення *A*, виражене у відсотках від номінального вмісту (див. «Розрахунок приймального числа»). Припускають, що концентрація (маса діючої речовини на масу дозованої одиниці) однакова для всіх дозованих одиниць.

Відбирають не менше 10 дозованих одиниць лікарського засобу і проводять визначення, як зазначено для цієї дозованої форми.

Точно зважують кількість крему, витягнуту з кожного з 10 відібраних індивідуальних туб в умовах звичайного застосування. Якщо необхідно, розраховують еквівалентний об'єм після визначення густини. Розраховують

вміст діючої речовини в кожній тубі виходячи з маси вмісту, витягнутого з окремого контейнера та результатів кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

Розрахунок приймального числа. Розраховують приймальне число (A) так само, як і для методу прямого визначення, замінюючи значення вмісту в окремих дозованих одиницях на розрахунковий вміст, одержаний, як зазначено нижче.

x_1, x_2, \dots, x_n — розрахунковий вміст в окремих випробовуваних дозованих одиницях,

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{w}},$$

де

w_1, w_2, \dots, w_n — маси

окремих випробовуваних дозованих одиниць;

A — вміст діючої речовини (у відсотках від номінального вмісту), одержаний із використанням підхожого аналітичного методу (кількісне визначення);

\bar{w} — середнє значення маси окремих одиниць.

Норма:

Номінальна вага 5,0 г

4,75 г– 5,25 г

2. Справжність (ідентифікація)

2.1. Фузидова кислота гемігідрату

Посилання: п.4.1 МКЯ.

Норма:

Повинен відповідати вимогам, як зазначено в розділі «Кількісне визначення».

3. Тести чистоти

3.1. рН

Посилання: ДФУ 2.2.3.

Норма:

4,5 - 5,0

3.2. Пероксидне число

Підготовка проби: 5 г крему розчинити у розчиннику, ацетоні. Ця проба розводиться до сталої концентрації для проведення титрування.

Реакція з йодом: У стандартну пробу, яка містить натрій тіосульфат, додається розчин йоду. Йод реагує з пероксидами, утворюючи продукти реакції.

Титрування з натрій тіосульфатом: Після реакції з йодом залишок натрій тіосульфату додається до реакційної суміші для визначення кількості незакріпленого йоду. Титрування проводиться з використанням стандартного розчину натрій тіосульфату.

Розрахунок пероксидного числа: Пероксидне число обчислюється на основі кількості міліеквівалентів йоду, витрачених на реакцію з пероксидами у пробці. Зазвичай вираз пероксидного числа подається в грамах пероксидів на кілограм жиру чи олії.

Норма:

≤10 мг

3.3. Мікробіологічна чистота

ДФУ 2.6.12-2.6.13

Норма:

Не більше 100 КУО на 1 грам продукту

Відсутність *Escherichia coli* - 0 КУО/г.

Відсутність патогенних грибків та бактерій - 0 КУО/г

Відсутність патогенних бактерій - 0 КУО /г

4. Кількісне визначення

4.1. Фузидова кислота гемігідрату

Кількісне визначення фузидової кислоти проводять алкаліметрично у спиртовому середовищі.

Вміст фузидової кислоти визначають титруванням стандартним розчином гідроксиду натрію.



У точці еквівалентності розчин містить ацетат натрію, що, у результаті гідролізу обумовлює слабощелочную реакцію середовища. У точці еквівалентності рН розраховують за формулою:

$$pH = 7 + \frac{1}{2} pK_{\text{кисл}} + \frac{1}{2} \lg C_{\text{соли}}$$

Так як для фузидової кислоти $pK = 4,76$, а вміст ацетату натрію наприкінці титрування приблизно $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, отже:

$$pH = 7 + 2,38 - 0,7 = 8,68$$

Висновок: найбільше підходить індикатор фенолфталеїн ($pT = 9,0$).

Реагенти: *NaOH 0,1 н розчин; індикатор - фенолфталеїн, 0,1 % спиртовий розчин.*

Методика

Аналізований розчин фузидової кислоти, який знаходиться у мірної колбі місткістю 100 мл, розбавляють дистильованою водою до мітки та перемішують. З отриманого розчину відбирають аліквотний об'єм 20-25 мл розчину, переносять його у колбу для титрування, додають 2 - 3 краплі розчину фенолфталеїну й титрують стандартним розчином NaOH до появи рожевого забарвлення.

Масу фузидової кислоти $m(C_{31}H_{48}O_6)$ знаходять за формулою:

$$V(\text{NaOH}) \cdot N(\text{NaOH}) \cdot \text{Э}(C_{31}H_{48}O_6) \cdot V_{\text{м.к.}}$$

$$m(C_{31}H_{48}O_6) = \frac{\text{-----}}{V_{\text{ал.}} \cdot 1000} \quad (\text{г}),$$

де $C(\text{NaOH})$ - молярна концентрація еквіваленту NaOH (моль/л);

$M(C_{31}H_{48}O_6)$ - молярна маса еквіваленту $C_{31}H_{48}O_6$ (г/моль);

$V_{\text{м.к.}}$ і $V_{\text{ал.}}$ - об'єм мірної колби та аліквотної частини розчину, що аналізують, мл.

Норма:

Номінал: 20,0 мг

Межа: 19,0 - 21,0 г/л

УПАКОВКА.

Крем 2 % по 5 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці

Крем 2 % по 10 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці

Крем 2 % по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці

Крем 2 % по 30 г у тубі; по 1 тубі в картонній пачці

МАРКУВАННЯ.

Згідно з текстом маркування.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Не заморозувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.

2 роки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2022.” Wwww.who.int, 9 Dec. 2022, www.who.int/publications/i/item/9789240062702.
2. Кравченко, В.Г. «Сучасні топічні антибактеріальні засоби в умовах антибіотикорезистентності мікробної флори – Українські медичні вісті.» Українські медичні вісті, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, 19 Mar. 2021, umv.com.ua/suchasni-topichni-antibakterialni-zasobi-v-umovax-antibiotikorezistentnosti-mikrobnoi-flori/. Accessed 10 Jan. 2023.
3. Waqas, Muhammad Khurram et al. “Development and characterization of niosomal gel of fusidic acid: in-vitro and ex-vivo approaches.” *Designed monomers and polymers* vol. 25,1 165-174. 9 Jun. 2022, doi:10.1080/15685551.2022.2086411
4. Krishna S, Hegde SP, Shenoy MM. “Topical antibacterials: Current concepts and advances.” *BLDE Univ J Health Sci* [serial online] 2020 [cited 2023 Jan 26];5:3-7. Available from:<https://www.bldeujournalhs.in/text.asp?2020/5/1/3/289197>
5. Huang, W W et al. “High-yield strain of fusidic acid obtained by atmospheric and room temperature plasma mutagenesis and the transcriptional changes involved in improving its production in fungus *Fusidium coccineum*.” *Journal of applied microbiology* vol. 130,2 (2021): 405-415. doi:10.1111/jam.14797
6. Сучасні досягнення фармацевтичної технології: Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю (21-23 листопада 2012р.). - Х.:Вид-во НФаУ, 2012. – 214 с.
7. Байва П.П. Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з фузидієвою кислотою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. – Х.: НФаУ, 2019. – 184 с.
8. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер.Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (19-20 квітня 2012 р.). – Х.: НФаУ, 2012. – 724 с.
9. Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби: пат. 88421 України: МПК (2014/01), А61К 9/06, А61К 31/00. № u 201313028; заявл. 08.11.2013, опубл. 11.03.2014
10. European Medicines Agency, Marketing authorisation, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en>
11. Pader V, Hakim S, Painter KL, Wigneshweraraj S, Clarke TB, Edwards AM. Fusidic acid: a bacteria-sensing molecule with potential for novel antibacterial

- agent development. *Microbiology*. 2016 May;162(5):813-24. doi: 10.1099/mic.0.000274. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26980163.
12. Jiang T, Xu X, Jin Y, Hu J, Chu C, Zhang X, Zhang J. Efficacy of fusidic acid for treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):2768-2778. doi: 10.21037/apm-20-1325. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32931818.
13. Perry JD, Dancer SJ, Jones AM. Fusidic acid in the treatment of patients with skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus*: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69(9):2350-64. doi: 10.1093/jac/dku174. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24934643.
14. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fusidic Acid Derivatives as Two-in-One Agent with Potent Antibacterial and Anti-Inflammatory Activity, *Antibiotics* 2022, 11(8),1026;
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11081026>
15. Novel Fusidic Acid Cream Containing Metal Ions and Natural Products against Multidrug-Resistant Bacteria, *Pharmaceutics* 2022, 14(8), 1638; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081638>
16. Зарівна, Н.О. 2023. Розробка проєктів методик контролю якості на готові лікарські засоби залежно від виду лікарської форми при вивченні дисципліни «стандартизація лікарських засобів». *Медична освіта*. 1 (Квіт 2023), 29–34. DOI:<https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2023.1.13823>.
17. Fernandes, Prabhavathi. “Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections.” *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 6,1 a025437. 4 Jan. 2016, doi:10.1101/cshperspect.a025437
18. Bonamonte, D et al. “Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema.” *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* vol. 149,4 (2014): 453-9.
19. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
20. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

21. WH 012 nF. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://prom.ua/p1200110240-luzhniy-nepinnij-miyuchij.html>
22. Засіб мийний лужний ТМ «LIV». [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://officem.com.ua/uk/675-moyuschee-sredstvo-schelochnoe-liv-dlyapischevogo-oborudovaniya-s-aktivnim-hlorom-10kg>
23. Curbete, Mariane Machado, and Hérica Regina Nunes Salgado. “A Critical Review of the Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for Its Determination.” *Critical reviews in analytical chemistry* vol. 46,4 (2016): 352-60. doi:10.1080/10408347.2015.1084225
24. Сублімаційна (ліофільна) сушка. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.sublimat.com.ua/uk/sublimatsionnaja-sushilka%20-siriy>
25. Gehrig, K. A., & Warshaw, E. M. “Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management.” *Journal of the American Academy of Dermatology* (2008) 58(1), 1–21. doi:10.1016/j.jaad.2007.07.050
26. M. Lindsay Grayson, et al. *Kucers' the Use of Antibiotics Sixth Edition : A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs*. Crc Press, 2010.
27. Farrell, David J et al. “Activity of Fusidic Acid Tested against Staphylococci Isolated from Patients in U.S. Medical Centers in 2014.” *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 60,6 3827-31. 23 May. 2016, doi:10.1128/AAC.00238-16
28. Sharma, Anshul, et al. “Fusidic Acid: A Therapeutic Review.” *Asian Journal of Research in Chemistry*, 1 Oct. 2022, pp. 372–380, doi:10.52711/0974-4150.2022.00066.
29. Long, B H. “Fusidic acid in skin and soft-tissue infections.” *Acta Dermatovenereologica* 216 (2008): 14-20.
30. Primhak, Sarah, et al. “Treatment of Impetigo with Antiseptics—Replacing Antibiotics (TIARA) Trial: A Single Blind Randomised Controlled Trial in School Health Clinics within Socioeconomically Disadvantaged Communities in New Zealand.” *Trials*, vol. 23, no. 1, 2 Feb. 2022, doi:10.1186/s13063-022-06042-0.
31. Nardi, Naomi M., and Timothy J. Schaefer. “Impetigo.” *PubMed*, StatPearls Publishing, 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430974/.
32. Hartman-Adams, Holly et al. “Impetigo: diagnosis and treatment.” *American family physician* vol. 90,4 (2014): 229-35.
33. “Rationales | Secondary Bacterial Infection of Eczema and Other Common Skin Conditions: Antimicrobial Prescribing | Guidance | NICE.” www.nice.org.uk,

- National Institute for Health and Care Excellence, 2 Mar. 2021, www.nice.org.uk/guidance/ng190/chapter/Rationales.
34. Spelman, D. "Fusidic acid in skin and soft tissue infections." *International journal of antimicrobial agents* vol. 12, Aug. 1999: pp. S59-66. doi:10.1016/s0924-8579(98)00074-0
 35. Kraus, Carl N., and Barry W. Burnstead. "The Safety Record of Fusidic Acid in Non-US Markets: A Focus on Skin Infections." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, no. suppl_7, 1 June 2011, pp. S527–S537, doi:10.1093/cid/cir168
 36. Farrell, David J., et al. "Characterization of Global Patterns and the Genetics of Fusidic Acid Resistance." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, no. suppl_7, 1 June 2011, pp. S487–S492, doi:10.1093/cid/cir164.
 37. Cox, Georgina et al. "Ribosome clearance by FusB-type proteins mediates resistance to the antibiotic fusidic acid." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 109,6 (2012): 2102-7. doi:10.1073/pnas.1117275109
 38. Edslev, Sofie Marie, et al. "Genomic Analysis Reveals Different Mechanisms of Fusidic Acid Resistance in Staphylococcus Aureus from Danish Atopic Dermatitis Patients." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, no. 4, 14 Dec. 2017, pp. 856–861, doi:10.1093/jac/dkx481.
 39. Сушильні процеси та установки. Навчальний посібник / Ткаченко С. Й., Співак О. Ю. - Вінниця: ВНТУ, 2007. – 8-12 с
 40. Morrissey I, et al. Antimicrobial resistance: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 1;70(3):201-8.
 41. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P&T*. 2015 Apr; 40(4):277-83.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>
 42. World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
 43. "Process for the production of fusidic acid by fermentation" (European Patent EP0100647B1)
 44. Fusidic acid: A valuable antibiotic produced by *Fusidium coccineum*", Lalitha, J. et al., 2015
 45. "Process for the production of fusidic acid by fermentation using a recombinant microorganism" (United States Patent US8435746B2)
 46. "Сучасні лікарські засоби" (2018) О. М. Миронової та І. В. Березівської.
 47. "Introduction to Cosmetic Formulation and Technology" by Gabriella Baki and Kenneth S. Alexander. First edition. 2015

48. The Handbook of Pharmaceutical Excipients by Paul J. Sheskey, Walter G. Cook, and Marian E. Fenton (2017).
49. Кириченко О.В., Іващенко С.М. Мазь народна // Харківський національний медичний університет. Електронне наукове видання "Фармація", 2016. - Т. 4, № 2. - С. 77-83.
50. Руденко О.В., Турчина Н.І., Ємельянова Н.В. та ін. Створення та вивчення фізико-хімічних властивостей мазей на основі комплексного використання рослинних та синтетичних компонентів // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2018. - Т. 3, № 1. - С. 76-81.
51. Чуєшова І. В. Загальна фармація: навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / І. В. Чуєшова, О. О. Кравцова, В. Л. Розум, Н. В. Ільїна. – Харків: Вид-во НФаУ, 2019. – 416 с.
52. Пастух Г. В. Основи технології ліків: підручник / Г. В. Пастух, В. Г. Фесенко. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Моріон, 2019. – 768 с.
53. Кучеренко І. С. Фармацевтична технологія ліків: підручник / І. С. Кучеренко, Ю. О. Хіміч, М. І. Паламарчук. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Медицина, 2020. – 928 с.
54. Гриневич І. І. Організація та управління фармацевтичним виробництвом: навчальний посібник / І. І. Гриневич, Н. М. Масюк. – Львів: Вид-во Львівської політехніки, 2018. – 256 с.
55. Ansel, Howard C. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
56. Muzzalupo, R., Tavano, L., & Trombino, S. (2015). Quality by design approach for topical dermatological products. Current pharmaceutical design, 21(18), 2483-2492.
57. Liu, Y., Li, P., Liu, J., & Xu, X. (2014). Preparation and characterization of a novel ethosomes-based hydrogel for topical delivery of fluconazole. International journal of nanomedicine, 9, 227-234.
58. Raj K. Keservani та Anil K. Sharma. Nanoparticulate Drug Delivery Systems. Apple Academic Press, Inc, CRC Press, 2019.
59. Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. International journal of nanomedicine, 10, 975-999.
60. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 2" edited by Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag, John D. Ludwig, 2018.
61. Перцев ІМ, Рубан ОА. Допоміжні речовини у виробництві ліків–2. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/320536>

62. Гурєєва СМ, Лукашів ОІ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. 2012; 4:148-183.
63. Чумаченко Н.С., Ліщинський О.В., Грищенко С.М. Дослідження впливу консервантів на стабільність лікарської форми // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (94). – С. 27-31.
64. Jón Hjaltalín Ólafsson, Roderick James Hay, Antibiotic and Antifungal Therapies in Dermatology, 2016
65. Matthew Dallo, Kavina Patel, Adelaide A. Hebert, Topical Antibiotic Treatment in Dermatology, Antibiotics 2023, 12(2),188; Доступно: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020188>
66. Koripella, R.K.; Chen, Y.; Peisker, K.; Koh, C.S.; Selmer, M.; Sanyal, S. Mechanism of elongation factor-G-mediated fusidic acid resistance and fitness compensation in Staphylococcus aureus. J. Biol. Chem. 2012, 287, 30257–30267.
67. Концентрування в аналітичній хімії. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3678/koncentruvannya-vanalitichnij-ximii>
68. Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів III-IV рівня акредитації «Фармацевтична хімія. Аналіз препаратів біотехнологічного виробництва» / За загальною редакцією професора В.А. Георгіянц. – Харків: 2013. – 215 с.
69. Schöfer, H.; Simonsen, L. Fusidic acid in dermatology: An updated review. Eur. J. Dermatol. 2010, 20, 6–15.
70. Buechler, C.R.; Daveluy, S.D. A Comprehensive Guide to Hidradenitis Suppurative-Topical Therapeutics; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2021.
71. Aronson, J.K. Fusidic Acid. In The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, 16th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; pp. 475–477.
72. "European Pharmacopoeia" (Ph. Eur. 10th edition), 2019.
73. Державна фармакопея України. – Т. 1, 2. – Харків: Державне підприємство "Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015 р.
74. Фузікутан мазь 2 % по 5 г у тубах [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://tabletki.ua/uk/%D0%A4%D1%83%D0%B7%D0%B8%D0%BA%D1%83%D1%82%D0%B0%D0%BD/16024/#%D0%A1%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%96%D0%B1_%D0%B7%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D

[1%83%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F_%D1%82%D0%B0_%D0%B4%D0%BE%D0%B7%D0%B8](#)

75. Наказ Міністерства аграрної політики та продовольства України 12 грудня 2016 року № 540. «Методи визначення показників якості продукції рослинництва»
76. Guideline for the evaluation of stability of topical antibacterial products, 2018. Доступно: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf
77. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, 2022. Доступно: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf
78. Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. *Exp Eye Res.* 2018 Mar;168:149-160. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29352994.
79. Фармацевтическая биотехнология: Производство биологически активных веществ. Часть I. Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев. – Харьков: НТУ «ХПИ» (2012). – 303 с.
80. Фармацевтическая биотехнология: Производство биологически активных веществ. Часть II. Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев. – Харьков: НТУ «ХПИ» (2013). – 192 с.
81. Raval, M., et al. "Microencapsulation: a promising technique for topical delivery of fusidic acid." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 46 (2018): 311-317.
82. Rajinikanth, P. S., et al. "Liposomes in topical formulations: recent advances and future prospects." *Journal of Liposome Research* 19.2 (2009): 129-141.
83. Kumari, A., et al. "Polymeric nanoparticles: a novel approach towards topical delivery of fusidic acid for the treatment of acne." *International Journal of Applied Pharmaceutics* 8.3 (2016): 26-30.
84. Sivaranjani, S., et al. "Formulation and evaluation of fusidic acid loaded polymeric nanoparticles for topical delivery." *International Journal of Applied Pharmaceutics* 8.1 (2016): 30-34.
85. *Micromonospora echinospora* DSM 43816 is a mesophilic bacterium that builds an aerial mycelium and produces antibiotic compounds. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://bacdive.dsmz.de/strain/7972>

86. Livermore D. M. et al. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2009, т. 373, № 9666, с. 814-815.
87. Fucibet Cream- Summary of Product Characteristics. LEO Pharma. Accessed 28 Jul 2022 <https://www.medicines.org.uk/emc/product/983/smpc>
88. Gao, Yong-Gui et al. “The structure of the ribosome with elongation factor G trapped in the posttranslocational state.” *Science (New York, N.Y.)* vol. 326,5953 (2009): 694-9. doi:10.1126/science.1179709
89. Guo, Xiaohu et al. “Structure and function of FusB: an elongation factor G-binding fusidic acid resistance protein active in ribosomal translocation and recycling.” *Open biology* vol. 2,3 (2012): 120016. doi:10.1098/rsob.120016
90. Collignon, P, and J Turnidge. “Fusidic acid in vitro activity.” *International journal of antimicrobial agents* vol. 12 Suppl 2 (1999): S45-58. doi:10.1016/s0924-8579(98)00073-9
91. Красінько В. О. Методи контролю біотехнологічних, фармацевтичних і харчових виробництв: конспект лекцій для здобув. освіт. ступ. «бакалавр» спец. 162 «Біотехнології та біоінженерія». – К.: НУХТ, 2019. – с. 144-157.
92. Topical use of fusidic acid: a review of microbiology and clinical use. Roshdy H, Fouad M, et al. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(3):e38-42.
93. Посібник з лікування інфекцій шкіри / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – К.: ВСВ Медіа, 2017. – 316 с.
94. Tian, Chuan et al. “Fusidic acid derivatives from the endophytic fungus *Acremonium pilosum* F47.” *Journal of Asian natural products research* vol. 23,12 (2021): 1148-1155. doi:10.1080/10286020.2020.1866559
95. Компендіум. Електронний довідник ЛЗ. 2023
Джерело: <https://compendium.com.ua/uk/akt/65/2678/acidum-fusidicum/>
96. Компендіум. Електронний довідник ЛЗ. 2023
Джерело: <https://compendium.com.ua/dec/267743/129887/#toc-5>
97. Pichereau S, Rose WE. Evolution of fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct 1;74(10):2871-2880. doi: 10.1093/jac/dkz292. PMID: 31220320.
98. Haddad FA, Younes A, El Feghaly R, Samaha-Kfoury J, Araj GF. In vitro activity of fosfomycin and fusidic acid against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Lebanon. *J Infect Dev Ctries*. 2019 Oct 31;13(10):869-875. doi: 10.3855/jidc.11408. PMID: 31710062.

99. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018 Aug 8;11:2321-2333. doi: 10.2147/IDR.S177247. PMID: 30140197.
100. Naylor B, Yuldasheva N, Sarkar R, Rowan A, Jarvis J, Fryer AA, Hutcheson IR. The effect of fusidic acid on breast cancer cell line proliferation and gene expression. *Anticancer Res.* 2015 Jun;35(6):3457-67. PMID: 26026089.
101. Pachuau, L. Recent developments in novel drug delivery systems for wound healing. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015, 12, 1895–1909.
102. Sharma, G.; Thakur, K.; Raza, K.; Singh, B.; Katare, O.P. Nanostructured Lipid Carriers: A New Paradigm in Topical Delivery for Dermal and Transdermal Applications. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2017, 34, 355–386.
103. Manconi, M.; Valenti, D.; Sinico, C.; Lai, F.; Loy, G.; Fadda, A.M. Niosomes as carriers for tretinoin. II. Influence of vesicular incorporation on tretinoin photostability. *Int. J. Pharm.* 2003, 260, 261–272.
104. Sinico, C.; Manconi, M.; Peppi, M.; Lai, F.; Valenti, D.; Fadda, A.M. Liposomes as carriers for dermal delivery of tretinoin: In vitro evaluation of drug permeation and vesicle-skin interaction. *J. Control. Release* 2005, 103, 123–136.
105. Manconi, M.; Sinico, C.; Valenti, D.; Lai, F.; Fadda, A.M. Niosomes as carriers for tretinoin. III. A study into the in vitro cutaneous delivery of vesicle-incorporated tretinoin. *Int. J. Pharm.* 2006, 311, 11–19.
106. Ourique, A.F.; Melero, A.; de Bona da Silva, C.; Schaefer, U.F.; Pohlmann, A.R.; Guterres, S.S.; Lehr, C.M.; Kostka, K.H.; Beck, R.C. Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: Development of a semisolid nanomedicine. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011, 79, 95–101.
107. Wadhwa, S.; Singh, B.; Sharma, G.; Raza, K.; Katare, O.P. Liposomal fusidic acid as a potential delivery system: A new paradigm in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Drug Deliv.* 2016, 23, 1204–1213.
108. Huh, A.J.; Kwon, Y.J. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J. Control. Release* 2011, 156, 128–145.
109. Kalhapure, R.S.; Suleman, N.; Mocktar, C.; Seedat, N.; Govender, T. Nanoengineered drug delivery systems for enhancing antibiotic therapy. *J. Pharm. Sci.* 2015, 104, 872–905.
110. Sharma, G.; Goyal, H.; Thakur, K.; Raza, K.; Katare, O.P. Novel elastic membrane vesicles (EMVs) and ethosomes-mediated effective topical delivery of aceclofenac: A new therapeutic approach for pain and inflammation. *Drug Deliv.* 2016, 23, 3135–3145.

111. Iman S. Ahmed, Osama S. Elnahas, Nouran H. Assar, Amany M. Gad, Rania El Hosary. Nanocrystals of Fusidic Acid for Dual Enhancement of Dermal Delivery and Antibacterial Activity: In Vitro, Ex Vivo and In Vivo Evaluation, *Pharmaceutics* 2020, 12(3), 199; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030199>
112. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2001. — 82 с.
113. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2009. — 144 с.
114. Фармацевтична енциклопедія (*Pharmaceutical Encyclopedia*, 2018).
Доступно: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3534/kislota-fuzidova>
115. "Державний реєстр лікарських засобів України"
Джерело: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=D06AX01>
116. Медичне та фармацевтичне товарознавство: практикум. / Дем'яненко В. Г., Афанасьєва В. А., Проскочило А. В., Бреусова С. В. — К. : ВСВ — Медицина, 2010. — 296 с.
117. Лікарські засоби і готові лікарські форми. Організація зберігання фармацевтичних товарів на аптечних складах і в аптечних умовах. / Градусов В.І., Оридорога Л.М., Винник О.В. та ін. — Х., 1999. — 72 с.
118. *Pharmaceutical Packaging Professionals*. URL: www.pharmpackpro.com
(Дата звернення 01.01.2024)
119. PCI Completes Acquisition of Pharmaceutical Packaging Professionals. URL: <http://pciservices.com/pci-completes-acquisition-pharmaceutical-packaging-professionals> / (Дата звернення 01.01.2024)
120. PCI intends to Acquire Pharmaceutical Packaging Professionals URL: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/PCI_intends_to_acquire_Pharmaceutical_Packaging_Professionals/139495 (Дата звернення 30.12.2023)
121. Digital Journal, By A2Z Market Research Published January 13, 2023,
Джерело: <https://www.digitaljournal.com/pr/next-generation-biomanufacturing-market-is-expected-to-exhibit-a-massive-cagr-of-14-by-2030-aplikon-biotechnology-bv-bbi-biotech-gmbh>
122. Каталог обладнання «Бердичівський Машинобудівний Завод «Прогрес»» Джерело: https://www.progress.ua/storage/app/media/brochures/Progress_2022_Ua.pdf#page=9
123. Igor Karassik, Joseph Messina, Paul Cooper, *Pump Handbook* 4th edition, ISBN-13: 978-0071460446, December 18, 2007

124. Каталог Сумська НПО, джерело: <http://snpo.ua/produksiya/ustatkuvannya-tehnologichne-naftogazo/aparati-yemnisni-tsilindrichni/>
125. Фармацевтичний огляд №1 (90), лютий 2022 Pharmaceutical Industry Review No1 (90), February 2022
126. *Корецька О. Ю., Федотов В. П.* Вугрова хвороба, ускладнена маласезіозом шкіри (клініка, патогенез, терапія).2014. Джерело: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/4920/1/14%20Fedotov%20368-383.pdf>
127. Державної служби статистики України, Оцінка чисельності населення, 2022 рік. Джерело: http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/news/op_popul.asp
128. Yim, V., Chooi, Y.H. (2013). The Road Less Traveled: Discovery of Fusidane-Type Antibiotics. *Chemical Record*, 13(5), 570-578.
129. Song, Y., Yu, H., Li, Z., Chen, Y., Zhang, Y., Liu, D., ... Liu, X. (2019). Advances in the biosynthesis and regulation of fusidic acid: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(14), 5545-5553.
130. Demyanenko, S., Gal'chinsky, N., Lukina, A., Ivanov, V., Fedorenko, V. (2020). Review on chemical synthesis and biosynthesis of fusidic acid. *Chemistry of Natural Compounds*, 56(6), 1201-1216.
131. Bonomo, S., Rigano, D., Cennamo, P., Merino, V., Russo, C., Avolio, R., De Castro, C. (2017). Fermentation process for fusidic acid production: Current state and perspectives. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 92(2), 311-320.
132. Исмаилова, Р.Н., Паньков, С.В., Калинина, Т.В. та ін. (2016). Ферментативный метод получения фуцидовой кислоты из *Fusidium coccineum*: состояние и перспективы. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире*, 2(11), 226-231.
133. Wrigley, S.K., Gray, D.W., McClean, K.L., Smallshaw, J.E., Spelman, D.W. (2002). Fermentation Studies on *Fusidium coccineum*. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 28(1), 23-28.
134. Horinouchi, S., Ohnishi, Y., Kang, D.K. (2010). Chapter 8 - Biosynthesis, biodegradation, and application of fungal antibiotic fusidic acid. In: Demain AL, Davies JE, editors. *Antibiotics: Current Innovations and Future Trends*. Poole: Horizon Scientific Press, p. 133-145.
135. Патент CN109468233A, винахідники: GAO JIAN; HUANG WEIWEI; XU HONG; LI JUN; ZHANG LI; XUE FENG; NI HAO; XIONG LULU. Джерело:

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/065665912/publication/CN109468233A?q=prn%3DCN109468233A>

136. Ю. І. СИДОРОВ, «ПРОМИСЛОВІ ФЕРМЕНТЕРИ» огляд Національний університет «Львівська політехніка», 2011р.
137. І.П. Данилов, С.І. Самойленко, Апарати мікробіологічної промисловості. Навчальний посібник для студентів напрямку підготовки «Біотехнологія», Х.:2008.
138. Каталог Заводу Технічного Обладнання (ЗТО), Джерело: <https://www.zto.com.ua/product/emnisne-obladnennya/>
139. Büchi AG, каталог. Джерело <https://dlu.com.ua/Нутч-фільтр-3>
140. Каталог Лабімпекс. Джерело: <https://labimpex.com.ua/ua/p386553332-vakuumnyj-sushilnyj-shkaf.html>