

УДК 378.147:615.07

DOI 10.11603/m.2414-5998.2023.1.13823

Н. О. Зарівна

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8522-4024>

ResearcherID Q-5610-2016

Scopus Author ID 57202011083

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України***РОЗРОБКА ПРОЄКТІВ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ НА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРИ ВИВЧЕННІ ДИСЦИПЛІНИ «СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

N. O. Zarivna

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University***DEVELOPMENT OF PROJECTS OF QUALITY CONTROL METHODS FOR FINISHED MEDICINAL PRODUCTS DEPENDING ON THE TYPE OF MEDICINAL FORM IN THE STUDY OF THE DISCIPLINE “STANDARDIZATION OF MEDICINAL”**

Анотація. У статті висвітлено основні питання щодо розробки проєктів методик контролю якості (МКЯ) на готові лікарські засоби (ГЛЗ) залежно від виду лікарської форми при вивченні здобувачами вищої освіти дисципліни «Стандартизація лікарських засобів». Проаналізовано основні питання, які можуть виникнути у студентів при розробці відповідних специфікацій на ГЛЗ. Дослідження базувалося на вивченні матеріалів, отриманих із власного досвіду авторів. У статті наведені основні аспекти щодо проведення стандартизації лікарських препаратів (ЛП), невід’ємним етапом якої є, власне, розробка МКЯ на ГЛЗ.

Як відомо, якість ЛП закладається на етапі фармацевтичної розробки, яка полягає в комплексному дослідженні щодо розробки готового лікарського засобу, яке переконливо демонструє, що запропонований склад, вибрана лікарська форма, технологія виробництва та первинне упакування забезпечують створення якісного ЛП. Враховуючи вищесказане, студент повинен знати її суть, цільові елементи відповідно, адже ці знання і вміння є передумовою створення якісного і безпечного ЛП. Методики контролю якості повинні містити повний хімічний, біологічний і фармако-технологічний контроль якості ЛП, тому для розробки МКЯ на ГЛЗ здобувачі освіти повинні 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. Крім того, мають вміти підтвердити їх доброякісність за зовнішнім виглядом, розчинністю, рН згідно з вимогами діючої нормативної документації, зокрема Державної Фармакопеї України (ДФУ). Ба більше, вони мають вміти проводити запропоновані реакції ідентифікації АФІ за катіонним і аніонним складом, використовувати хімічні методи аналізу для ідентифікації лікарських засобів органічної природи за аналітико-функціональними групами, враховуючи вимоги ДФУ. Також потрібно вміти визначати фізичні константи органічних речовин для ідентифікації і встановлення чистоти ЛП; використовувати, наприклад, визначення показника заломлення чи питомого обернення розчинів лікарських засобів для їх ідентифікації і встановлення чистоти; практикувати проведення кількісного визначення вмісту АФІ різними методами, проте обирати сучасний, експресний та точний метод аналізу. Крім того, студенти повинні 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. Тому, знаючи її вимоги щодо показників якості ГЛЗ, методів аналізу тощо, здобувач вищої освіти навчиться не лише розробляти проєкти відповідних МКЯ на ГЛЗ, а також зможе їх застосувати у своїй практичній діяльності для підтвердження оцінки якості ЛП.

Ключові слова: методики контролю якості; специфікація; фармацевтична розробка; лікарський засіб.

Abstract. The article highlights the main issues regarding the development of draft quality control methods (QCM) for finished medicinal products (MP), depending on the type of dosage form when students study the discipline “Standardization of medicines”. The main questions that students may have when developing the relevant specifications for (MP) are analyzed. The study was based on the study of materials obtained from the authors’ own experience. The article presents the main aspects of the standardization of drugs (MP), an integral stage of which is, precisely, the development of QCM on MP.

As it is known, the quality of MP is laid at the stage of pharmaceutical development, which consists in a comprehensive study on the development of the finished medicinal product, which convincingly demonstrates that the proposed composition, the selected dosage

© Н. О. Зарівна

form, production technology and primary packaging ensure the creation of high-quality MP. Given the above, the student should know its essence, target elements, respectively, because this knowledge and skills are a prerequisite for creating a high-quality and safe MP. Quality control methods should contain complete chemical, biological and pharmaco-technological quality control of MP, therefore, in order to develop QCM at MP, students must clearly select alternative methods for determining the qualitative composition and quantitative content of active substances in MP, taking into account the structure, physical and chemical properties of active pharmaceutical ingredients (API), etc. In addition, they should be able to confirm their good quality in appearance, solubility, pH in accordance with the requirements of current regulatory documentation, in particular the State Pharmacopoeia of Ukraine. Moreover, they should be able to carry out the proposed reactions of API identification by cationic and anionic composition, use chemical methods of analysis to identify organic medicines by analytical and functional groups, taking into account the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine. Moreover, they should be able to carry out the proposed reactions of API identification by cationic and anionic composition, use chemical methods of analysis to identify organic medicines by analytical and functional groups, taking into account the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine. Also, you need to be able to determine the physical constants of organic substances to identify and establish the purity of MP; use, for example, the determination of the refractive index or specific rotation of drug solutions for their identification and purity; practice quantifying the content of API by various methods, but choose a modern, express and accurate method of analysis. In addition, students should select pharmaco-technological indicators of the quality of MP depending on the type of dosage form according to the editorial board of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The State Pharmacopoeia of Ukraine establishes general requirements for certain methods of analysis, as well as eligibility criteria, which in appropriate cases are part of the evaluation of API and the drug, respectively. Therefore, knowing its requirements for glz quality indicators, analysis methods, etc., the applicant for higher education will learn not only to develop projects of the relevant QCM at the MP, but will also be able to apply them in their practical activities to confirm the assessment of the quality finished medicinal products.

Key words: quality control methods; specification; pharmaceutical development; medicinal products.

Вступ. Стандартизація лікарських засобів – це діяльність щодо встановлення правил, норм і характеристик для загального і багаторазового використання щодо реально існуючих або потенційних завдань із метою створення, виробництва, контролю якості, реєстрації та торгівлі лікарських засобів, яку здійснює орган державного контролю якості лікарських засобів [4].

На будь-який лікарський препарат, запропонований в Україні, розробляються методики контролю якості, де вказано список детальних вимог, яким повинні відповідати продукти або матеріали, використовувані або отримані (згідно з вимогами GMP), тобто це документ, який детально описує методики повного хімічного, біологічного та фармако-технологічного контролю якості ЛЗ [4, 7–9]. Тому майбутньому фахівцю у фармацевтичній галузі необхідно навчитися підбирати відповідно до лікарської форми альтернативні методи аналізу, враховуючи будову, властивості АФІ для того, щоб вміти розробляти проекти специфікацій на ГЛЗ та керуватися ними у своїй практичній діяльності для підтвердження якості ЛП [1–3, 5, 6].

Мета статті – висвітлити основні питання щодо розробки методик контролю якості на готові лікарські засоби, залежно від виду лікарської форми при вивченні курсу «Стандартизація лікарських засобів».

Теоретична частина. Навчальна дисципліна «Стандартизація лікарських засобів» належить до професійно-орієнтованої підготовки фахівців за напрямом «Фармація, промислова фармація» [4]. Вона є основою для аналізу готових лікарських засобів у підтвердженні їх якості, а саме вибору

методів їх ідентифікації, кількісного визначення, фармако-технологічних параметрів, терміну придатності, упакування, зберігання, а також підходів до розробки специфікацій якості на ГЛЗ, що ґрунтується на законодавчих вимогах та ДФУ [1–3, 5, 6] – конституції ЛЗ, які дозволять у майбутньому використанні знань і вмінь фахівцями у фармацевтичній галузі. На практичних заняттях, для здобувачів вищої освіти, закладаються теоретичні основи фармацевтичної системи якості [4, 9], яка передбачає контроль якості лікарських засобів на стадії фармацевтичної розробки [7, 8], дослідження, зберігання, а також споживання згідно з діючими методиками контролю якості та вимогами відповідно до належних практик: GMP/GLP, GCP, GPP, GDP [8, 9], що забезпечується використанням різних випробувань, таких, як: фізичні, фізико-хімічні, хімічні, теоретичні основи яких були вивчені студентами на попередніх курсах вивчення фармацевтичних дисциплін. Ба більше, вони знайомляться з державною політикою у сфері стандартизації ЛЗ, передумовою якої є, власне, розробка проектів МКЯ. Для цього вивчають основи Державної Фармакопеї України [1–3], настанови з якості [9], належні практики, закони, стандарти, кодекси усталеної практики, на основі яких вибирають основні та додаткові параметри якості готових лікарських засобів. Після цього підтверджують якісний склад та кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів альтернативним методом аналізу, в результаті чого вибирають маркери якості та відповідні критерії прийнятності [6].

Потреба гарантувати достовірність отриманих результатів кількісного визначення вимагає валідації аналітичних методик за валідаційними характеристиками згідно з редакцією ДФУ [1–3], застосовувавши закони математичної статистики тощо.

Відповідно до Державної Фармакопеї України (ДФУ) [2] для активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які застосовуються для розробки готових лікарських засобів, повинні бути встановлені всі показники якості, які регламентуються вимогами загальної монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування», та розроблені методи контролю якості (МКЯ), затверджені уповноваженим органом. Без розробки МКЯ на субстанцію речовини, зокрема таких показників, як методи ідентифікації, кількісного визначення АФІ в субстанції, не можна дослідити стабільність досліджуваних лікарських засобів упродовж терміну їх зберігання. Для встановлення терміну придатності лікарського засобу дуже важливою є інформація щодо терміну придатності субстанції речовини та необхідних умов для її зберігання. Без детальної інформації про фізико-хімічні властивості активного компонента (здатність до розкладу, окиснення/відновлення тощо) неможливо правильно підібрати допоміжні речовини, технологічні прийоми, оптимальне упакування тощо [7, 8]. Тому для складання відповідних МКЯ на субстанцію лікарських речовин ДФУ пропонує такі показники якості, як [1, 2]:

1. Вступна частина.
2. Опис.
3. Розчинність.
4. Ідентифікація.
5. Температура плавлення.
6. Температура кипіння або температурні межі перегонки.
7. Температура тверднення.
8. Відносна густина (густина).
9. Питоме оптичне обертання (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. Втрата 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 [1, 3].
- Для розробки здобувачами вищої освіти відповідних МКЯ на ГЛЗ потрібно враховувати не лише основні показники якості ЛЗ, а й додаткові, які є специфічними для різновидів лікарських форм. Для прикладу наведено показники якості для рідких та м'яких ЛФ, які узагальнено та представлено в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1. Показники якості для рідких лікарських форм згідно з ДФУ

Показники якості	Для орального застосування	Для нашкірного застосування	Вагінальні розчини	Ректальні розчини	Для парентерального застосування
Опис	+	+	+	+	+
Ідентифікація	+	+	+	+	+
рН	+	+	+	+	+
Супровідні домішки	+	+	+	+	+
Маса, або об'єм вмісту контейнера	+	+	+	+	+

Продовження табл. 1.

Показники якості	Для орального застосування	Для нашкірного застосування	Вагінальні розчини	Ректальні розчини	Для парентерального застосування
Кількісне визначення	+	+	+	+	+
Мікробіологічна чистота	+	+	+	+	–
Стерильність	–	–	–	–	+
Густина*	+	+	+	+	+
В'язкість*	+	+	+	+	+
Розмір часток**	+	+	+	+	+
Стійкість суспензії	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту**	+	+	+	+	+
Однорідність маси***	+	+	+	+	+
Доза і однорідність дозування****	+	–	–	–	–
Однорідність дозованих одиниць*****	+	+	+	+	+
Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів	+*****	+	+	+	+
Перекисне число	–	+	+	+	–
Окисне число	–	+	+	+	–
Прозорість	–	–	–	–	+
Кольоровість	–	–	–	–	+
Механічні включення: невидимі частки	–	–	–	–	+
Бактеріальні ендотоксини-пірогени	–	–	–	–	+
Аномальна токсичність	–	–	–	–	+
Об'єм, що витягається	–	–	–	–	+

Примітки:

- * – сиропи, розчини для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин.
- ** – суспензії; розчини для парентерального застосування у вигляді суспензій.
- *** – емульсії; розчини для парентерального застосування у вигляді емульсій.
- **** – краплі для орального застосування (за масою або об'ємом).
- ***** – не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину, і лікарські рослинні засоби.
- ***** – не поширюється на оральні краплі.

Таблиця 2. Показники якості для м'яких лікарських форм згідно з ДФУ

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:

- 1.* – не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину, і лікарські рослинні засоби.
- 2.** – якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.
- 3.*** – для м'яких ЛФ, які містять дисперговані частки.
- 4.**** – для очних мазей.
- 5.***** – для м'яких лікарських засобів, до складу яких входять речовини, здатні до гідролізу і окиснення.

У результаті представлених таблиць студент зможе швидко вибрати відповідний показник якості ГЛЗ на конкретну ЛФ та застосує їх на практиці при розробці відповідних специфікацій на аналізований ЛП. Крім того, на всі показники якості для досліджуваного препарату необхідно також навести посилення на відповідну нормативну документацію. Користуючись ДФУ, Міжнародною Фармакопеею, відповідними наказами, інструкціями [1–3, 6] та розробленим МКЯ на ГЛЗ, здобувачі вищої освіти застосують відповідні методи аналізу на практиці для проведення оцінки якості ЛП. В результаті одержаної інформації вони поглиблюють свої знання, уміння і навички згідно з розробкою методик контролю якості на ГЛЗ залежно від виду лікарської форми, які є основою для забезпечення належної фармацевтичної системи якості.

Список літератури

1. 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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. 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.
3. 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.
4. Зарівна Н. О. Методичні аспекти викладання стандартизації лікарських засобів вітчизняним студентам / Н. О. Зарівна, Л. С. Логойда, Д. Б. Коробко // Медична освіта. – 2014. – № 3. – С. 49–51.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Узагальнюючи вищесказане, методики контролю якості – це документ, який зазначає, що повно, точно обґрунтовано вимоги, склад, поведінку або інші характеристики ЛЗ, а також часто процедури перевірки того, чи були виконані такі вимоги щодо нього. Під час викладу основних положень із розробки МКЯ студентам глибше представлено інформацію про показники якості ГЛЗ, нормативну базу, а також про специфічність розробки МКЯ залежно від різновиду ЛФ. Це дозволить їм систематизувати отримані знання, практичні навички і їх використання у практичній фармації та тим самим бути конкурентоспроможними на ринку праці. Наступним етапом дослідження буде проведення аналізу показників якості ГЛЗ для інших лікарських форм згідно з вимогами ДФУ.

5. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / [П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.
6. Absorption spectrophotometry, ultraviolet and visible // European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – 7th edition. – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2009. – P. 40–41.
7. Medicament release from ointment bases: V. Naproxen in-vitro release and in-vivo percutaneous absorption in rabbits / M. S. Rahman, A. Babar, N. K. Patel, F. M. Plakogiannis // Drug development and industrial pharmacy. – 1990. – Vol. 16, No. 4. – P. 651–672.
8. Panagopoulou A. Effect of compression and diluent on drug release from mastix matrix tablets. A statistical analysis / A. Panagopoulou, M. Georgarakis // Drug development and industrial pharmacy. – 1990. – Vol. 16 (4). – P. 637–649.
9. WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories. Working document QAS/09.296. – 2009. – Rev. 1. – P. 34.

References

1. (2015). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 1). (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» [in Ukrainian].
2. (2014). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 2). (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» [in Ukrainian].
3. (2014). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 3). (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» [in Ukrainian].
4. Zarivna, N.O., Lohoida, L.S., & Korobko, D.B. (2014). Metodichni aspekty vykladannia standartyzatsii likarskykh zasobiv vitchyznianym studentam [Methodical aspects of teaching standardization of medicines to domestic students]. *Medychna osvita – Medical Education*, 3, 49-51 [in Ukrainian].
5. Bezuhlyi, P.O., Heorhiants, V.A., Hrytsenko, I.S., & Heorhiants, V.A. (2013). *Farmatsevtichnyi analiz [Pharmaceutical analysis]*. Kharkiv: NFaU «Zoloti storinky» [in Ukrainian].
6. (2009). *Absorption spectrophotometry, ultraviolet and visible*. European Pharmacopoeia. (7th ed.). Strasbourg Cedex, France.
7. Rahman, M.S., Babar, A., Patel, N.K., & Plakogiannis, F.M. (1990). Medicament release from ointment bases: V. Naproxen in-vitro release and in-vivo percutaneous absorption in rabbits. *Drug development and industrial pharmacy*, 16(4), 651-672.
8. Panagopoulou, A., & Georgarakis, M. (1990). Effect of compression and diluent on drug release from mastix matrix tablets. A statistical analysis. *Drug development and industrial pharmacy*, 16(4), 637-649.
9. (2009). WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories. Working document QAS/09.296, 34.

Отримано 10.02.23
Рекомендовано 27.02.23

Електронна адреса для листування: zarivna@tdmu.edu.ua