

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. О.
БОГОМОЛЬЦЯ

Фармацевтичний факультет
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«Встановлення сучасних вимог щодо якості готового
лікарського засобу та його складових, які є неорганічними сполуками та
застосовуються для корекції порушень електролітного балансу»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи М2А
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Освітня програма «Фармація»
Шковорода Аліна Олександрівна
Керівник: к. б. н., доц. кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
НМУ ім. О. О. Богомольця Виноградова К. Г.
Рецензент:

Київ 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

- 1.1. Історія виникнення лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу та їхнє застосування.
- 1.2. Іонна класифікація лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу та їхня взаємодія.
- 1.3. Принципи розробки лікарських засобів на основі неорганічних сполук.
- 1.4. Сучасні вимоги фармацевтичної розробки щодо якості лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

- 2.1. Визначення монографій для сполук NaCl, KCl та CaCl₂, методів моніторингу якості та вибір постачальників цих субстанцій.
- 2.2. Визначення монографій на воду, як на допоміжну речовину.
- 2.3. Визначення монографій генеричного лікарського засобу для корекції порушень електролітичного балансу на основі NaCl, KCl та CaCl₂ і створення специфікаційної характеристики якості.

ВИСНОВКИ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТКИ

SUMMARY

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕБ – електролітичний баланс

ЛЗ – лікарський засіб

ІВР – інтравенозний розчин

ЕЦР – екстрацелюлярна рідина

ІЦР – інтрацелюлярна рідина

ІР – інфузійний розчин

QbD – методологія «якість шляхом розробки»

GMP – методологія «добра виробнича практика»

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

АСФР – аналітичний супровід фармацевтичної розробки

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄФ – Європейська Фармакопея

CAS - Chemical Abstracts Service (унікальний ідентифікаційний номер хімічної речовини)

CER - Certification of Suitability Certification of Suitability (сертифікат, що засвідчує ступінь чистоти сполук)

ВСТУП

Електролітичний баланс є ключовим аспектом фізіології організму людини, оскільки він забезпечує правильне функціонування клітин та утримання внутрішньоклітинного середовища. Порушення цього балансу призводить до різноманітних медичних проблем, таких як дефіцит або надлишок певних електролітів, а це створює серйозні наслідки у плані погіршення здоров'я пацієнта. У таких випадках виникає необхідність у застосуванні лікарських засобів для корекції електролітичного балансу.

Одним із основних класів препаратів, що використовуються в таких ситуаціях є ті, які містять електроліти неорганічних солей, основними з яких є солі натрію, солі калію, солі кальцію та інші. Ці неорганічні субстанції грають важливу роль у регуляції різноманітних фізіологічних процесів, включаючи роботу серця, м'язів та нервової системи, перебуваючи у живому організмі у відповідній іонній формі. Лікарські засоби, що містять іони натрію, іони калію та іони кальцію використовуються для відновлення нормального електролітичного балансу пацієнта, а також для профілактики та лікування різноманітних станів, пов'язаних із його порушенням.

Важливість дотримання максимальних стандартів безпеки лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу першочергово пояснюється тим, що ці препарати вводяться безпосередньо у кров пацієнта під час проведення інфузійних процедур. Таким чином, дотримання високих стандартів безпеки таких препаратів стає можливим шляхом проведення повного та критичного аналізу на усьому шляху їхньої фармацевтичної розробки: від початкової стадії теоретичного аналізу до кінцевої стадії виробництва лікарського засобу безпосередньо на виробничій дільниці. Це особливо стосується генеричних форм, створення яких є дуже актуальним.

Таким чином, проблема забезпечення якості та ефективності препаратів-генериків для корекції порушень електролітичного балансу організму лежить через методи перевірки та підтвердження безпечності таких препаратів на рівні оригіналу, що є апріорі неможливим без дотримання сучасних вимог.

Актуальність роботи. Переваги застосування багатокомпонентних лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу виявляється в їхній здатності швидкої дії та точного вибіркового дозування необхідних активних речовин. У свою чергу, вибір активного фармацевтичного інгредієнта та його точне дозування визначається саме характером та важкістю захворювання під час проведення інфузійних процедур у таких ситуаціях як, наприклад, інтенсивна терапія або хірургічне втручання. Таким чином, лікарські засоби на зразок «розчину Рінгера» є одними із найзатребуваніших препаратів, виробництво яких постійно зростає, а створення специфікаційних характеристик якості для таких кінцевих лікарських засобів є завершальною стадією на завершальному етапі початкової стадії фармацевтичної розробки препаратів-генериків. Розроблені специфікаційні характеристики визначають перелік критеріїв якості такого інфузійного лікарського препарату для корекції порушення електролітичного балансу, які для препарату-генерика мають збігатися із переліком критеріїв якості оригінального лікарського препарату. Така відповідність визначає дотримання критерію прийнятності розробленого препарату-генерика, а її досягнення підтверджує те, що розроблений лікарський засіб відповідає усім стандартам якості, яким він має відповідати, і забезпечує дотримання основної мети під час розробки препарату, - безпечності розробленого лікарського засобу. Таким чином, такий підхід розробки специфікаційних характеристик є актуальним та відповідає сучасним вимогам дотримання високої якості розроблених лікарських засобів, зокрема, які використовуються для корекції порушень електролітичного балансу.

Мета досліджень полягає в проведенні теоретичного аналізу лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу, у якому розглядається їхній склад та особливості застосування. Головна увага наукового підходу спрямована на вивчення стандартів якості та встановлення методів контролю якості для кожного компоненту лікарського засобу. Додатковим завданням є розробка об'єктивних критеріїв для оцінки якості

субстанцій та їх використання для пошуку найкращих виробників. Теоретичне обґрунтування розробленої специфікації генеричної форми лікарського засобу передбачає пошук, аналіз та викладення сучасних методів контролю розробленої специфікації. Таким чином, розроблена специфікаційна характеристика якості стане фундаментом для практичної інтеграції у виробничі та лабораторні процеси і сприятиме вдосконаленню ефективних методів контролю якості генеричних лікарських засобів для корекції порушень електролітичного балансу.

Завдання досліджень:

1. Пошук літературних джерел та нормативних документів щодо лікарських препаратів для вирішення проблем з електролітичним балансом, допоміжних речовин та субстанцій які, використовуються, зокрема на натрію хлорид, калію хлорид та кальцію хлорид та проведення оцінки наявності монографій для всіх зазначених субстанцій і допоміжних речовин у провідних фармакопеях світу, таких як Державна Фармакопея України, Європейська Фармакопея, Британська Фармакопея тощо.

2. Здійснення теоретичного аналізу монографій для субстанцій, які входять до складу лікарського засобу корекції порушень електролітичного балансу із урахуванням зазначених у них критеріїв якості та відповідних методів аналізу; а у випадку відсутності монографій для них необхідно провести літературний пошук та визначити необхідність розробки відповідних монографій; розробити концепції специфікаційних характеристик на усі компоненти лікарського засобу.

3. Розробка специфікаційної характеристики для трикомпонентного лікарського засобу, призначеного для виправлення порушень електролітичного балансу та внесення пропозицій щодо можливих методів контролю на основі закріплених знань, як результату проведеного теоретичного аналізу.

Об'єкт досліджень. Трикомпонентний лікарський засіб для корекції порушень електролітичного балансу, активними субстанціями якого є натрію

хлорид, калію хлорид та кальцію хлорид, а як допоміжна речовина використовується води для ін'єкцій.

Методи досліджень. Теоретичний загальнонауковий підхід, який ґрунтується на аналізі обширного обсягу спеціалізованої медичної та фармацевтичної літератури, виражений у логічних процесах аналізу та узагальнення інформації, що надходить з різних джерел, таких як Фармакопеї та інші юридичні нормативи.

Новизна та значення отриманих результатів. Практичне значення роботи охоплює можливість подальшого використання отриманих результатів дослідження у фармацевтичній розробці нового препарату-генерика, як майбутнього лікарського засобу для корекції порушень електролітичного балансу на етапі підбору складу та розроблення критеріїв якості для вищенаведених об'єктів дослідження. Спираючись на отримані результати можна провести аналіз постачальників, які забезпечують постачання неорганічних сполук NaCl, KCl та CaCl₂ та мають відповідні міжнародні сертифікати якості для можливості їх використання у медичних цілях.

Наукова новизна полягає у потенційному впровадженні сучасних вимог якості та дозволяє запропонувати склад та встановити критерії якості до готового препарату-генерика як лікарського засобу, який може використовуватися для корекції порушень електролітичного балансу, а також його складників: субстанцій та допоміжних речовин.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВІТКУ», яка була присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 19 – 20 грудня 2023 року у м. Києві.

Публікації. Отримані наукові результати відображено в одній публікації [40].

Структура роботи. Робота складається з 83 сторінок, двох розділів: огляд літератури (4 підрозділів) та експериментальної частини (3 підрозділів), кількість використаних джерел – 40, кількість додатків – 4.

SUMMARY

Shkovoroda Alina

ESTABLISHMENT OF MODERN REQUIREMENTS FOR THE QUALITY OF THE MEDICINAL PRODUCT USED FOR THE CORRECTION OF ELECTROLYTE BALANCE DISORDERS

Department of Medical chemistry and toxicology

**Scientific supervisor: Vynohradova Kateryna, Teaching assistant,
Candidate of biological sciences**

Keywords: quality, combined solution for infusions, sodium chloride (NaCl), potassium chloride (KCl), calcium chloride (CaCl₂)

Introduction.

The creation and implementation of conditions for the production of safe and effective medicinal products are achieved through the use of quality standards defined in the State Pharmacopoeia of Ukraine and in leading pharmacopoeias worldwide. Establishing modern requirements for the quality of the finished medicinal product and its components, applied to correct electrolyte balance disorders, in combination with appropriate analytical control, remains relevant.

Materials and methods.

Physical, physico-chemical, pharmacotechnological, and biological (microbiological) methods, as well as requirements and approaches outlined in the general articles and monographs of the current edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine, are utilized. These methods and guidelines are also in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine.

Results.

An analysis of pharmacopoeial sources was conducted for the investigated inorganic substances: NaCl, KCl, and CaCl₂, to determine the presence of respective monographs. It was established that they are included in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) and the European Pharmacopoeia (EP) for all listed substances, indicating the absence of the need for their creation.

The analysis of monographs for NaCl, KCl, and CaCl₂ confirmed the identity of the quality criteria testing methods that these substances must adhere to in the pharmaceutical industry when developing medicinal products for correcting electrolyte balance disorders.

The main criteria for the purity of the investigated substances have been determined, among which the absence of impurities within the specified limits set in the respective monographs is critically important. This includes nitrates, sulfates, heavy metals, iron, arsenic, aluminum, and barium. It was established that the presence of barium content is not allowed, according to the relevant determination method.

The basic quality criteria have been determined for a generic medicinal product intended for correcting electrolyte balance disorders, which will contain the inorganic substances NaCl, KCl, and CaCl₂. The compilation of a specification for the qualitative characteristics of such a generic medicinal product has been carried out.

Conclusions.

As a result of the conducted research, modern quality requirements for inorganic compounds such as sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, and water for injections have been formulated. General requirements for the finished medicinal product containing these components have been established, along with proposed methods of control in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.