

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ

О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Фармацевтичний факультет

Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

Випускна магістерська робота

на тему:

«Сучасний підхід до встановлення вимог до якості складних сольових розчинів для інфузій та його складових, які є неорганічними сполуками»

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи М2А

Спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітня програма «Фармація»

Войцеховська Яна Миколаївна

Керівник: к.б.н., асистент кафедри хімії та лікарської токсикології НМУ ім. О.О. Богомольця Виноградова К.Г.

Рецензент:

Київ 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Історія виникнення та застосування інфузійних розчинів.	8
1.2. Класифікація інфузійних розчинів.	9
1.3. Методологічний підхід фармацевтичної розробки інфузійних розчинів на основі неорганічних сполук.	12
1.4. Вимоги до якості інфузійних розчинів та існуючі стандарти	18
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
2.1. Встановлення вимог якості на речовини NaCl, KCl та NaHCO₃, методів контролю якості та пошук постачальників цих неорганічних сполук.	25
2.2. Встановлення вимог до якості на воду, як на допоміжну речовину.	39
2.3. Встановлення вимог якості генеричного інфузійного розчину на основі NaCl, KCl та NaHCO₃ та розробка його специфікації.	42
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	51
ДОДАТКИ	57
SUMMARY	64

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

GMP – Незалежна виробнича практика

IPCS – Міжнародна програма хімічної безпеки

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ГЛЗ – готовий лікарський засіб

ІР - Інфузійний розчин –

QdV - Методологія Quality by Design –

АФІ - Активний фармацевтичний інгредієнт –

GMP - Добра виробнича практика (Good Manufacturing Practice) –

АСФР - Аналітичний супровід фармацевтичної розробки -

ДФУ - Державна фармакопея України –

Ph. Eur - Європейська фармакопея -

CX - Специфікаційна характеристика

Chemical Abstracts Service – CAS (унікальний числовий ідентифікатор хімічних сполук)

°C - Градус Цельсія

Certification of Suitability – CEP (сертифікат, що засвідчує ступінь чистоти сполук)

EDQM – дирекція Європейська для якості лікарських засобів та охорони здоров'я (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)

НД – нормативний документ

ВСТУП

Актуальність. Сучасний підхід до визначення вимог до якості цих розчинів базується на комплексному аналізі фізико-хімічних та фармакологічних властивостей. Основні параметри, які враховуються, включають концентрацію іонів, рН середовища, стабільність розчинів та їх взаємодію з іншими медикаментами.

З метою забезпечення безпеки та ефективності лікування, встановлення вимог до якості сольових розчинів визначається не лише їхніми фізико-хімічними параметрами, але і враховує потреби конкретних пацієнтів та характеристики конкретного захворювання. Цей підхід сприяє розробці індивідуалізованих рішень та покращує якість надання медичних послуг.

Наголос на встановленні високих стандартів якості є важливим в контексті стрімкого розвитку медичної науки та технологій. Забезпечення якості інфузійних розчинів вимагає постійного вдосконалення методів контролю та стандартизації, щоб відповідати високим вимогам як медичної спільноти, так і самих пацієнтів. Це, беззаперечно, також стосується генеричних форм лікарських засобів, які забезпечують доступність та конкуренцію. Генерики дозволяють зберігати високий стандарт якості, роблячи необхідні терапевтичні опції більш доступними для пацієнтів. Однак важливо продовжувати вдосконалювати вимоги до якості генеричних інфузійних препаратів, забезпечуючи їхню ефективність та безпеку на рівні оригінальних препаратів, що само собою є неможливим без застосування сучасних підходів на етапах їхньої розробки.

Готовий лікарський засіб повинен мати набір критеріїв (або вимог), яким має відповідати продукція, щоб вважатись прийнятною для її передбачуваного застосування. Такий набір критеріїв має назву специфікації (англ. specification).

Згідно сучасних вимог до готових лікарських засобів та всіх їх складових специфікації для них містять перелік випробувань (посилань на

аналітичні методики) та критеріїв прийнятності, що є межами (інтервалами або іншими критеріями) для відповідних випробувань.

Відповідність специфікації означає, що продукція, яка пройшла випробування згідно з переліченими аналітичними методиками, відповідає наведеним критеріям прийнятності.

При виробництві та контролі якості лікарських засобів необхідно мати специфікації на вихідну сировину (складові ЛЗ) та готову продукцію.

Специфікації становлять собою необхідні стандарти якості, котрі пропонує та обґрунтовує виробник, а погоджують компетентні уповноважені органи.

Таким чином розробка специфікацій на ГЛЗ та його складові використовуючи сучасні вимоги ДФУ дозволить встановити необхідні вимоги до якості нового ЛЗ і тому є актуальною.

Мета досліджень. Метою магістерської роботи полягає в теоретичному аналізі складних сольових розчинів для інфузій, включаючи їхню структуру та призначення. Основний акцент дослідження скерований на вивченні офіційних вимог до якості та встановленні методів контролю для кожної складової розчину. Додатковими завданнями є розробка об'єктивних критеріїв для оцінки якості та визначення найкращих виробників діючих речовин. Теоретичне обґрунтування можливої специфікації на готовий продукт включатиме аналіз та наведення можливих методів контролю розробленої специфікації. Це стане основою для практичного впровадження у виробничі та лабораторні процеси, сприяючи розвитку ефективних методів якісного контролю складних сольових розчинів для інфузій.

Завдання досліджень. Для досягнення даної мети необхідно вирішити такі завдання:

- виконання аналізу літературних джерел та нормативної документації щодо діючих речовин складного сольового розчину для інфузій, зокрема натрію хлориду, калію хлориду та натрію гідрокарбонату та оцінка наявності

монографій на всі речовини, як діючі, так і на допоміжні, у провідних фармакопеях світу, таких як ДФУ, ЕР, ВР, USP тощо.

- проведення теоретичного аналізу монографій для речовин, які входять до складу розчину для інфузій за наведеними в них показниками та методами аналізу; у разі відсутності монографій для цих речовин, слід провести літературний пошук та оцінити необхідність розробки таких монографій; розробити проекти специфікацій на кожний компонент досліджуваного продукту.

- Розробка проекту специфікації для складного сольового розчину для інфузій та надання пропозиції щодо можливих методів контролю за встановленими показниками специфікації на основі аналізу отриманих теоретичних знань.

Об'єкт досліджень.

Об'єкт досліджень – складний сольовий розчин для інфузій, до складу якого входять натрію хлорид, калію хлорид та натрію гідрокарбонат, як допоміжна речовина використовується води для ін'єкцій.

Методи досліджень. Загальнонауковий підхід, який базується на обширному опрацюванні спеціальної медичної та фармацевтичної літератури, який є логічний у вигляді аналізу та узагальнення отриманої інформації на основі інформації, одержаної із таких джерел як Фармакопеї та інші нормативно-правові документи.

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 електrolітичного балансу на етапі підбору складу та розроблення критеріїв якості для вищенаведених об'єктів дослідження.

Отримані при виконанні роботи результати можна використати для вибору постачальників неорганічних сполук NaCl, KCl та NaHCO₃, які

ліцензовані, та мають міжнародно визнані сертифікати якості СЕР на ці речовини.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ», 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 65 сторінок, двох розділів: огляд літератури (4 підрозділів) та експериментальної частини (3 підрозділів), кількість використаних джерел – 40, кількість додатків (4)

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), sodium hydrogen carbonate (NaHCO₃)

Introduction.

The compliance with modern pharmacopoeial requirements of the components included in the medicinal product, which are inorganic compounds used for correcting electrolyte balance disorders, and the finished medicinal product is a mandatory condition for creating an effective and safe product. The implementation of these conditions is carried out through the use of quality standards defined in the State Pharmacopoeia of Ukraine and in leading pharmacopoeias worldwide, as well as through analytical control using modern analysis methods to determine the concentration of inorganic ions and other constituents.

Materials and methods. Physicochemical, pharmacotechnological, biological (microbiological), and physical methods have been employed, along with the requirements and approaches outlined in the general articles and monographs of the current edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine and the guidelines of the Ministry of Health of Ukraine.

Results.

The analysis of pharmacopoeial sources for the investigated inorganic substances: NaCl, KCl, and NaHCO₃, revealed the presence of corresponding monographs in the State Pharmacopoeia of Ukraine (ДФУ) and the European Pharmacopoeia (ЄФ) for all listed substances, indicating the unnecessary creation of new monographs.

A comparative analysis of monographs for NaCl, KCl, and NaHCO₃ compounds was conducted, confirming the identity of testing methods with quality criteria applicable in the pharmaceutical industry. The main quality criteria for the investigated

substances were identified, with the absence of impurities such as nitrates, sulfates, chlorides, heavy metals, iron, arsenic, aluminum, and ammonium salts being critically important within the limits specified in the corresponding monographs. It was determined that the presence of barium compounds is not allowed, according to the relevant determination method.

The main quality criteria for a generic product containing inorganic substances NaCl, KCl, and NaHCO₃ were defined, and the compilation of specifications for the qualitative characteristics of such a generic medicinal product was carried out.

Conclusions.

The conducted research has allowed proposing quality requirements for sodium chloride, potassium chloride, sodium bicarbonate, and water for injection, which are components of the finished medicinal product designed for correcting electrolyte balance disorders in the body. Based on the requirements for the composition of the drug form, a draft specification and control methods for the modern finished product have been suggested.