

Results. N-aryl-4-2-(1-allyl-1H-tetrazole-5-ylthio)acetamides and 2-(1-allyl-1H-tetrazole-5-ylthio)-1-arylethanone by alkylation of 1-allyl-1H-tetrazole-5-thiole have been synthesized. The preliminary prognosis of biological activity of substances was carried out.

Conclusion. As the result of our research acetamides and arylethanone have been synthesized. Prediction of pharmacological activity using PASS program allowed planning screening directed to determination of anti-ulcerogenic and antiviral activity of synthesized compounds.

Key words: synthesis, tetrazole-5-thiole, alkylation, acetamides.

© Л. П. САВЧЕНКО, 2013

Л. П. Савченко

### ОЦІНКА НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ПРИГОТУВАННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Охарактеризовано необхідність проведення валідації технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм (МЛФ) аптечного виготовлення з огляду на вимоги сучасної нормативної бази.

Мета. Провести розрахунок невизначеності приготування МЛФ аптечного виготовлення, оцінку відповідності отриманих даних вимогам Наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. А також порівняння вимог Наказу МОЗУ № 812 з вимогами ДФУ до якості МЛФ, виготовлених *ex tempore*.

Матеріали та методи. Для розрахунку невизначеності використані статистичні методи обробки даних. Об'єкт дослідження – МЛФ аптечного виготовлення.

Результати. Розрахована невизначеність приготування більше 40 МЛФ аптечного виготовлення. Отримані дані порівняні з вимогами Наказу № 812 МОЗ України до відхилень в загальній масі мазей, виготовлених *ex tempore*. Проаналізована відповідність вимогам даного наказу при фасуванні МЛФ на окремі одиниці з різною загальною масою.

Висновки. Встановлено, що майже всі досліджувані МЛФ відповідають вимогам Наказу № 812 МОЗ України. Показано, що величина невизначеності приготування МЛФ залежить від маси окремих інгредієнтів, які входять до їх складу.

Ключові слова: м'які лікарські форми, аптечне виготовлення, невизначеність приготування.

#### ВСТУП

На зарубіжних та вітчизняних фармацевтичних підприємствах з кожним днем все більше впроваджується практика валідації технологічного процесу. Вона є основною з ключових умов впровадження вимог належної виробничої практики (GMP), виконання стандартів якої є обов'язковим для реєстрації лікарських препаратів у всьому світі та в Україні. Процедури організації та проведення валідації відображають основні принципи GMP (планування процесу, його чітке виконання та документальне відображення всіх стадій виробництва) [1]. Проведення валідації процесу виробництва дозволяє провести оцінку ризиків для якості готового продукту. При її проведенні у відповідності з концепцією GMP контроль якості переноситься з контролю якості готового продукту на контроль якості самого процесу виробництва [1, 2]. Важливості проведення валідації технологічного процесу, основним його етапам присвячені багато як вітчизняних, так і зарубіжних літературних джерел [7, 8].

Що ж стосується ліків аптечного виготовлення, на сьогоднішній день Наказом МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. [6] регламентується необхідність забезпечення процесу виробництва серій лікарських засобів та внутрішньоаптечної заготовки розробленими технологічними інструкціями. При цьому необхідно вжити заходи щодо валідації технологічних процесів, які здійснюються у виробничих приміщеннях, а також методів контролю якості сировини та готових лікарських засобів.

Часто в аптечній практиці в серійному виробництві зустрічаються МЛФ. Вони представляють собою багатокомпонентні лікарські форми, до складу яких входять різноманітні за природою лікарські речовини. Вимоги до якості даних препаратів, окрім Наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р., регламентує ДФУ (статті “М’які лікарські засоби для зовнішнього застосування” та “М’які лікарські засоби для місцевого застосування”, які є загальними) [3, 4]. Окремої статті, яка стосувалась б МЛФ аптечного виготовлення поки що немає.

Метою дослідження став розрахунок невизначеності приготування МЛФ аптечного виготовлення та оцінка відповідності отриманих даних вимогам Наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. А також порівняння вимог Наказу МОЗУ № 812 з вимогами ДФУ до якості МЛФ, виготовлених *ex tempore*.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для дослідження обрані прописи МЛФ, наведені в методичних рекомендаціях з екстемпоральної рецептури [5], а також МЛФ, які часто виготовляються в аптеках різних областей України. Для дослідження були обрані ЛФ з різною загальною масою (у відповідності з вимогами до відхилень в загальній масі Наказу МОЗУ № 812 від 17.10.2012 р.). При виборі об’єктів дослідження основну роль відіграла різниця в кількості компонентів ЛФ та різні маси їх діючих компонентів. Для розрахунку невизначеності використані статистичні методи обробки даних.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вимоги до якості МЛФ повинні формуватись у відповідності з технологією виготовлення лікарського препарату. Для валідації технологічного процесу необхідним етапом є визначення критичних точок приготування ЛФ. При розробці технологічної інструкції для МЛФ аптечного виготовлення необхідно враховувати розмір кристалів вихідних субстанцій та вагове обладнання, яке використовується при виготовленні лікарської форми. При розробці технологічної інструкції необхідно оцінити відповідність МЛФ вимогам сучасної нормативної бази.

Наказ № 812 МОЗ України [6] висуває вимоги до величини відхилень в загальній масі та відхилення, допустимі при фасуванні МЛФ (табл. 1).

До ДФУ не входять такі вимоги до якості МЛФ. За вимогами ДФУ [3] при виробництві, зберіганні та реалізації МЛЗ необхідно вжити заходів, які б забезпечували їх однорідність. ДФУ наводить методику визначення однорідності з використанням предметного скла. Лише за необхідності однорідність визначають за кількісним вмістом компонентів при спеціальному відборі проб.

Ще одним випробуванням за вимогами ДФУ є визначення розміру часток, якщо від нього залежить біодоступність, терапевтична ефективність і нешкідливість ЛЗ. Кожен компонент екстемпоральних мазей виявляє свою фармакологічну дію. Допоміжною в даному випадку виступає основа-носіє, якій не притаманна терапевтична дія. Виходячи з цього, розмір часток кожної субстанції для мазей

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

аптечного виготовлення повинен обов'язково контролюватись для дотримання вимог однорідності дозування готового препарату.

Таблиця 1

Вимоги до якості МЛФ за вимогами Наказу № 812 МОЗ України

<b>Відхилення, допустимі в загальній масі мазей</b>		<b>Відхилення, допустимі при фасуванні МЛФ</b>	
<b>Прописана маса, г</b>	<b>Відхилення, %</b>	<b>Маса, що вимірюється, г</b>	<b>Відхилення, %</b>
< 5	± 15	< 5	± 5
5-10	± 10	5-50	± 4
10-20	± 8	50-100	± 2,5
20-30	± 7	> 100	± 1
30-50	± 5		
50-100	± 3		
> 100	± 2		

В процесі дослідження відповідності невизначеності приготування МЛФ встановленим вимогам було проаналізовано невизначеність приготування більше 40 прописів (табл. 2) та проведена оцінка їх відповідності вимогам Наказу МОЗУ № 812 щодо відхилень, допустимих в загальній масі ЛФ.

Проведені дослідження показали, що невизначеність приготування МЛФ не залежить від загальної маси лікарської форми (ЛФ) та не завжди залежить від кількості компонентів, які входять до її складу. Величина невизначеності виготовлення всіх досліджуваних МЛФ залежить від величини дози діючих та допоміжних компонентів. Якщо до складу МЛФ входять компоненти в дозі нижче 1 г, невизначеність їх дозування є значною та вносить основний вклад у загальну невизначеність приготування ЛФ. Невизначеність приготування лише двох з досліджуваних МЛФ не відповідає вимогам Наказу № 812 МОЗУ. Невідповідність обумовлена величиною маси окремих компонентів ЛФ (для першої ЛФ велике значення відіграв малий вміст ментолу, для другої ЛФ – низька маса трьох вітамінів).

**Rp.: Mentholi 0,02**

Zinci oxydi 1,0

Sol. Adrenalini 0,1 % - 1 ml

Vaselini 10,0

M. fiat ung.

D. S.

**Rp.: Laevomycetini 5,0**

Dimedroli 0,2

Vitamins B<sub>1</sub> 0,05

Vitamins B<sub>6</sub> 0,03

Vitamins B<sub>12</sub> 0,02

Hydrocortisoni 5,0

Novocaini 0,2

Vaselini 50,0

Lanolini 50,0

M. fiat ung.

D. S.

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Прописи даних ЛФ наведені нижче.

Для перевірки відповідності величини відхилення при фасуванні МЛФ нами була обрана наступна мазь.

Rp.: Iodi 2,0

Kalii iodidi 20,0

Aquae purificatae

Lanolini ana 10,0

Vaselini ad 200,0

M. fiat ungu.

D. S.

Таблиця 2

Результати розрахунку невизначеності приготування МЛФ

5-10		10-20		20-30	
<i>m, г</i>	невизн., %	<i>m, г</i>	невизн., %	<i>m, г</i>	невизн., %
9,60 (5)	1,68	10,10 (2)	3,00	20,50 (6)	4,61
10,00 (2)	1,022	10,20 (3)	1,59	24,00 (5)	1,46
10,00 (2)	1,67	10,50 (3)	1,04	27,00 (5)	2,54
		10,90 (4)	2,35	28,30 (6)	1,53
		11,10 (4)	3,05	30,00 (2)	0,38
		<b>12,02 (3)</b>	<b>15,01</b>	30,00 (4)	0,82
		15,45 (4)	2,61		
		20,00 (2)	1,28		
		20,00 (6)	1,50		
30-50		50-100		>100	
<i>m, г</i>	невизн., %	<i>m, г</i>	невизн., %	<i>m, г</i>	невизн., %
30,10 (8)	1,98	51,00 (4)	0,79	105,00 (4)	0,27
30,40 (5)	2,23	60,40 (6)	1,83	106,00 (3)	0,35
31,50 (4)	1,12	62,00 (6)	0,76	110,00 (7)	0,76
37,50 (5)	1,43	68,40 (5)	1,32	<b>110,60</b>	<b>19,13</b>
				<b>(10)</b>	
37,80 (6)	3,86	72,25 (4)	2,29	114,00 (5)	0,74
40,48 (3)	2,80	100,00 (2)	0,50	200,00 (5)	0,94
45,50 (4)	0,82	100,00 (3)	0,25		
48,00 (4)	0,76	100,00 (3)	0,25		
50,00 (2)	0,23				
50,00 (3)	0,36				
50,00 (4)	1,42				

Примітка: \* в дужках вказана кількість компонентів у МЛФ.

При розрахунках враховували можливість фасування мазі на окремі одиниці з різною масою (у відповідності з вимогами Наказу № 812 МОЗУ). При розважуванні мазі на окремі одиниці масою по 4,00 г невизначеність фасування складає 0,25 %; масою 10,00 г – 0,1 %; масою 20,00 г – 0,05 %; масою 25,00 г – 0,2 %; масою 50,00 г – 0,02 %; масою 100,0 г – 0,05 %. Таким чином, видно, що із збільшенням маси окремої

одиниці ЛФ зменшується значення невизначеності фасування.

### ВИСНОВКИ

- Проаналізовано відповідність вимогам Наказу МОЗУ № 812 до відхилень в загальній масі та відхилень при фасуванні для МЛФ аптечного виготовлення. Здійснено порівняння вимог до них Наказу № 812 МОЗУ з вимогами ДФУ.

- Встановлено, що майже всі досліджувані ЛФ відповідають вимогам Наказу № 812. Доведено, що загальна невизначеність приготування ЛФ не залежить від величини загальної маси ЛФ та кількості компонентів, які входять до її складу. На величину невизначеності приготування МЛФ впливає маса окремих діючих та допоміжних компонентів.

- В подальшій роботі планується проведення аналізу невизначеності проведення кількісного визначення компонентів досліджуваних ЛФ та оцінка відповідності отриманих результатів вимогам Наказу МОЗУ № 812 та ДФУ.

### Література

1. Александров А. Практика валидации процессов на примере фармацевтической отрасли [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://gmpnews.ru/2012/08/praktika-validacii-processov-na-primere-farmaceuticheskoy-otrasli/>.

2. Валидация технологического процесса в соответствии с требованиями GMP. Еженедельник "Аптека". 2012, 859 [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://www.apteka.ua/article/162959>.

3. Державна Фармакопея України. Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-е вид. Х. : PIPEP. 2001.

4. Державна Фармакопея України. Держ. п-во "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 1-е вид., 3 доп. Х. 2009.

5. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Лукієнко О. В. та ін. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура. Методичні рекомендації. За ред. О. І. Тихонова. Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки. 2003.

6. Наказ МОЗ України № 812 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках" від 17.10.2012 р. Офіційний вісник України. 2012, 87.

7. Frederick J. Carleton, James P. Agalloco. Validation of pharmaceutical processes. [Електронний ресурс]. 3-d ed. New York : Informa healthcare. 2008.

8. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3-d ed. Pinehurst: Informa healthcare. 2007, 5: 3928–3941.

Л. П. Савченко

## Оценка неопределенности изготовления мягких лекарственных форм аптечного приготовления

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. Охарактеризована необходимость проведения валидации технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм (МЛФ) аптечного приготовления в соответствии с требованиями современной нормативной базы.

Цель. Провести расчет неопределенности изготовления МЛФ аптечного приготовления, оценка соответствия полученных данных требованиям Приказа МЗ Украины № 812 от 17.10.2012 г. А также сравнение требований Приказа МЗУ № 812 с требованиями ГФУ к качеству МЛФ, приготовленных ex tempore.

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО  
імені П. Л. Шупика 22 (4)/2013

Матеріали и методи. Для расчета неопределенности использованы статистические методы обработки данных. Объект исследования – МЛФ аптечного приготовления.

Результаты. Рассчитана неопределенность изготовления более 40 МЛФ аптечного приготовления. Полученные данные сравнивали с требованиями Приказа № 812 МЗ Украины к отклонению в общей массе мазей, приготовленных ex tempore. Проанализировано соответствие требованиям данного Приказа при фасовке МЛФ на отдельные единицы с разной общей массой.

Выводы. Установлено, что почти все исследуемые МЛФ отвечают требованиям Приказа № 812 МЗ Украины. Показано, что величина неопределенности изготовления МЛФ зависит от массы отдельных ингредиентов, которые входят в их состав.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, аптечное приготовление, неопределенность изготовления.

L. P. Savchenko

### Estimation of preparation uncertainty of compounding ointments

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Necessity of validation of technological process of compounding ointments preparation according to the requirements of modern regulatory base was characterized.

Purpose. Calculation of uncertainty of compounding ointments preparation, evaluation of data obtained conformance to the requirements of Order № 812 of the Ministry of Health of Ukraine of 17.10.2012. Comparison of the requirements of the Order with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the compounding ointments quality.

Materials and methods. Statistical methods of data processing for uncertainty calculation were used. Compounding ointments served as the object of the research.

Results. Preparation uncertainty of more than 40 compounding ointments was calculated. The obtained data were compared with Order № 812 requirements to general weight deviation in compounding ointments. Conformance of compounding ointments to packing requirements of the above Order was analyzed.

Conclusions. Almost all tested ointments were found to conform the requirements of Order № 812. It was shown that uncertainty value of compounding ointments preparation depended on weight of separate constituents.

Key words: compounding ointments, uncertainty of compounding.

© С.В. СПИРИДОНОВ, 2013

С.В. Спиридонов

### ЗАГАЛЬНОБІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ БІОХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ МЕТАБОЛІЧНИХ РОСЛИН

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. У сучасному житті для профілактики та лікування захворювань застосовуються препарати переважно з лікарських рослин і синтетичних субстанцій без врахування хронічного дисбалансу харчових компонентів метаболічних рослин, що є підставою для вивчення їх біохімічної структури.