

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

САВЧЕНКО ЛЕСЯ ПЕТРІВНА

УДК 615.12:615.014.2:615.454.1:615.072/.076.7

**НАУКОВО-МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ
МАЗЕЙ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

22 – Охорона здоров'я

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук**

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант:

доктор фармацевтичних наук, професор
ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА
*Національний фармацевтичний університет,
завідувачка кафедри фармацевтичної хімії*

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник

КОТОВ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

*Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»,
начальник відділу ДФУ*

доктор фармацевтичних наук, професор

АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА

*Ужгородський національний університет,
професорка кафедри фармацевтичних дисциплін*

доктор фармацевтичних наук, професор

ВАСЮК СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

*Запорізький державний медичний університет,
завідувачка кафедри аналітичної хімії*

Захист відбудеться «28» вересня 2021 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розіслано «27» серпня 2021 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради, професор

С. В. Гарна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. В сучасному світі гарантією якості, безпеки та ефективності лікарських засобів (ЛЗ) є впровадження та дотримання підприємствами вимог системи забезпечення якості (СЗЯ). В Україні застосування її принципів є обов'язковим для промислових виробників, які з успіхом їх використовують. Дещо іншими є вимоги до необхідності впровадження СЗЯ виробничими аптеками. В більшості зарубіжних країн протягом останніх десяти років вони пройшли суттєве оновлення і, на сьогоднішній день, ряд їх нормативних документів регламентують необхідність здійснення виготовлення ліків за принципами СЗЯ. Вимоги до промислового виробництва ЛЗ в Україні проходять постійну гармонізацію з європейськими, однак, лікарські засоби, виготовлені в аптеках (ЛЗВА) чомусь, у більшості випадків, стали виключенням, а вітчизняні вимоги нормативної бази з цього питання різняться. Для вирішення даної проблеми необхідним є оновлення і узгодження законодавчих документів України стосовно виготовлення і контролю якості ЛЗВА, а також їх адаптація до сучасних світових вимог. В цьому напрямі було розпочато формування національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА з акцентом на рідкі лікарські форми (ЛФ).

Друге місце за обсягами виготовлення в асортименті ЛЗВА займають різноманітні за складом мазі. Вони, безперечно, мають свої особливості виготовлення, аспектів стабільності та проведення контролю якості, що обумовлює необхідність розробки окремих науково-методологічних підходів. Вирішення даного питання полягає в створенні фармакопейної концепції стандартизації мазей, виготовлених в аптеках (МВА) з визначенням критичних факторів впливу на їх якість та наступним формулюванням рекомендацій щодо їх оцінки при проведенні контролю якості і створенні монографій для введення до ДФУ.

Аналіз наукових літературних джерел свідчить про досить обмежений обсяг інформації з даного питання. При цьому в нормативних документах стосовно практики виготовлення ЛЗ описані різні неузгоджені вимоги до необхідності впровадження СЗЯ в аптеках, її структури, регулювання процесу виготовлення та контролю якості. Особливо важливим дане питання є для виробничих аптек, які, здійснюючи виготовлення та відпуск ЛЗВА, стикаються з безліччю запитань та труднощів. В першу чергу слід згадати про необхідність збільшення термінів придатності мазей, які виготовляються про запас, однак порядок проведення вивчення їх стабільності не регламентований. При написанні технологічних інструкцій виникає питання щодо ступеня впливу технології виготовлення мазі на якість готового продукту. Неодноразово на багатьох конференціях та симпозіумах обговорювалась необхідність оцінки стабільності субстанцій для виготовлення ЛЗВА при їх зберіганні у відповідних контейнерах в умовах аптеки. Для МВА це питання є досить важливим, оскільки сама основа мазі за умови мікробіологічного забруднення від самого початку стане причиною виготовлення та відпуску неякісної ЛФ.

Таким чином, різниця в нормативній базі стосовно різних ЛФ, в тому числі МВА, потребує формування єдиних підходів до забезпечення їх якості з

врахуванням сучасного зарубіжного досвіду. Такі зміни дозволять підняти мазі та інші ЛЗВА на якісно новий рівень.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом наукових досліджень, що проводяться співробітниками хімічних кафедр Національного фармацевтичного університету (НФаУ) у напрямку стандартизації ЛЗВА, розробки та валідації методик контролю їх якості. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№№ державної реєстрації 0114U000949). Крім цього, фрагменти дисертаційного дослідження виконані згідно державної теми МОЗ «Розробка монографій Державної Фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (номер державної реєстрації: 0120U102430).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було формулювання науково-методологічних підходів до стандартизації МВА з визначенням критичних елементів і факторів впливу на їх якість та наступним обґрунтуванням підходів до контролю якості і обсягу необхідних досліджень в залежності від категорії мазей.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- спираючись на досвід зарубіжних країн щодо застосування принципів СЗЯ у аптеках з виготовленням обрати раціональні вимоги та оцінити можливість їх адаптації і впровадження в практику виробничих аптек України. Провести оновлення фармакопейних вимог до нестерильних ЛЗВА, орієнтуючись на досвід Компендіуму з виготовлення Фармакопеї США;
- обґрунтувати етапи стандартизації МВА з врахуванням сучасних підходів до контролю якості ЛЗВА. Провести асортиментний аналіз прописів МВА України та Литовської Республіки, виділити їх основні категорії та обрати об'єкти з кожної групи для формування науково-методологічних підходів до їх стандартизації;
- виявити та систематизувати ризики для якості МВА з виділенням основних категорій та факторів, які на них впливають, провести їх кількісну оцінку методом FMEA/FMECA. Запропонувати заходи щодо попередження виникнення потенційних дефектів якості МВА та сформулювати стратегію експериментальних досліджень;
- провести комплексне дослідження допоміжних речовин МВА. Оцінити стабільність компонентів основи МВА (вазеліну, ланоліну і базалісу) при зберіганні в умовах аптеки, в тому числі з використанням різних контейнерів. Здійснити дослідження щодо стандартизації жирних олій, які найчастіше зустрічаються в складі МВА (соняшникова, персикова та абрикосова) та оцінити ступінь залежності отриманих значень від терміну їх зберігання. Розробити проекти монографій на жирні олії для введення до ДФУ;
- теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити вибір методів кількісного визначення для контролю якості та вивчення стабільності МВА в залежності від природи АФІ та категорії мазі;
- на основі розрахунків невизначеності виготовлення та оцінки величини відхилень при дозуванні компонентів МВА сформулювати рекомендації щодо

вибору обладнання для його проведення. Розробити загальні рекомендації з проведення валідації технологічного процесу для різних категорій мазей;

- сформувані та обґрунтувані підходи до вивчення стабільності МВА. Дослідити фізичну, хімічну, механічну, мікробіологічну стабільність мазей, які виготовляються про запас, мазей, виготовлених на основі мазей промислового виробництва та мазей з рослинними компонентами. На основі отриманих результатів оцінити можливості продовження термінів їх придатності;
- спираючись на міжнародний досвід та національні особливості сформувані та обґрунтувані особливості структури монографій для різних категорій МВА для введення до ДФУ.

Об'єкт дослідження: стандартизація та забезпечення якості МВА, теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження основних положень національної фармакопейної концепції їх якості з визначенням переліку основних параметрів стандартизації залежно від категорії мазі. Сучасні нормативні вимоги зарубіжних країн щодо виготовлення ЛЗВА.

Предмет дослідження: аналіз та порівняння елементів СЗЯ нормативної бази України; проведення адаптації проекту Настанови PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» та його імплементації в Настанову «*Лікарські засоби. Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я*»; оновлення вимог ДФУ до нестерильних ЛЗВА; якісний та кількісний аналіз ризиків; визначення параметрів якості та оцінка стабільності допоміжних речовин при зберіганні в умовах аптеки; визначення числових показників та жирнокислотного складу жирних олій; обґрунтування вибору, розробка, валідація та верифікація методик кількісного визначення для контролю якості та вивчення стабільності МВА; оцінка технології виготовлення МВА та виділення критичних етапів при проведенні валідації; проведення експериментальних досліджень для розробки підходів до вивчення фізичної, хімічної, мікробіологічної та механічної стабільності; формулювання рекомендацій з необхідності створення та структури монографій на різні категорії МВА для введення до ДФУ.

Методи дослідження. Для проведення досліджень щодо стандартизації МВА були використані метод системного аналізу та узагальнення інформації. Для визначення можливих дефектів МВА та ідентифікації ризиків застосовані методи мозкового штурму і побудови діаграми Ішикави, а для кількісної оцінки ризиків використане поєднання методів аналізу характерів наслідків відмов та аналізу характеру, наслідків та критичності відмов (FMEA/FMECA). Експериментальні дослідження здійснювали наступними методами: органолептичний; фізико-хімічні (високоєфективна тонкошарова хроматографія; абсорбційна спектрофотометрія у видимій та УФ ділянці спектра; парофазний аналіз; газова хроматографія з мас- (ГХ-МС) та з полуменево-іонізаційним детектором (ГХ-ПІД), високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) та ультраєфективна рідинна хроматографія (УЕРХ)), хімічні методи (хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи аналізу). Вивчення мікробіологічної чистоти проведено методами глибинного та двошарового висівання. Для визначення структурно-механічних властивостей МВА використаний

метод дослідження реологічних параметрів. Обробку результатів проводили методами математичної статистики з використанням програм Microsoft Office.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведене теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження підходів до стандартизації МВА. Сформульовані науково-методологічні підходи до контролю якості МВА лягли в основу створеної фармакопейної концепції їх якості з врахуванням категорії.

Вперше проведена системна оцінка ризиків для якості МВА, результати якої дозволили теоретично обґрунтувати критичні фактори процесу отримання готового продукту. На основі комплексного аналізу отриманих результатів обрано основні елементи СЗЯ для МВА з переліком обов'язкових контрольних параметрів якості.

Вперше проведена стандартизація соняшникової олії українських виробників показала відповідність їх жирнокислотного складу вимогам монографії «Sunflower oil refined» ЄФ. Вперше з використанням методу ГХ-ПДД проведено стандартизацію абрикосової та персикової олій, що дозволило визначити їх повний жирнокислотний склад та обґрунтувати вимоги до олій для формування монографій.

Запропоновано оригінальні методики для кількісного визначення (титриметричні, спектрофотометричні: патенти України на корисну модель № 120550 U від 10.11.2017, Бюл. № 21 та № 124688 U від 25.04.2018, Бюл. № 8) та вивчення хімічної стабільності (хроматографічні методики: патенти України на корисну модель № 125632 U від 10.05.2018, Бюл. № 9 та № 126228 від 11.06.2018, Бюл. № 11) АФІ МВА. Експериментально підтверджено доцільність використання хроматографічних методів для вивчення хімічної стабільності ряду МВА, особливо з рослинними компонентами.

За результатами комплексної оцінки невизначеності виготовлення близько 50 мазей для індивідуального пацієнта виділені фактори впливу на точність дозування інгредієнтів та відхилення в загальній масі готової мазі. Шляхом проведення валідації технології мазей, які виготовляються про запас, визначено загальні критичні стадії процесу виготовлення та доведено їх незначний вплив на якість кінцевого продукту.

Вперше запропоновано комплексний підхід до вивчення стабільності та встановлення терміну придатності МВА (обґрунтовано порядок вивчення фізичної, хімічної, мікробіологічної стабільності та визначення структурно-механічних параметрів). Оцінено можливість збільшення терміну придатності МВА з рослинними компонентами, виготовлених на основі мазей промислового виробництва та мазей, які виготовляються про запас.

Для кожної з категорій МВА обрано оптимальні показники якості та теоретично обґрунтовано порядок їх експериментального дослідження.

На основі проведених досліджень сформовано рекомендації щодо порядку формування монографій на різні категорії мазей для введення до ДФУ.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Запропоновано підхід для проведення оцінки ризиків для якості МВА, що може бути використано в практиці роботи виробничих аптек. Для забезпечення якості, безпеки та ефективності МВА проведено структурування можливих дефектів їх якості. Для виділення основних критичних етапів процесу виготовлення проведено ідентифікацію та кількісну оцінку ризиків. Сформульовані для кожної з категорій

ризикую рекомендації по попередженню їх негативного впливу на якість мазей дозволять скоротити виникнення дефектів при виготовленні мазей в аптеках. Розроблені критерії кількісної оцінки ризиків дозволили оцінити вплив кожного потенційного дефекту якості мазей на якість, безпеку та ефективність готового продукту, а також визначити наслідок виникнення можливого дефекту, ймовірність його виникнення та можливість виявлення. Виділені основні категорії ризику дозволили сформулювати перелік необхідних експериментальних випробувань для стандартизації МВА.

Сформовані положення національної фармакопейної концепції якості МВА є підґрунтям для створення монографій на дану ЛФ для введення до ДФУ. З їх використанням сформовано та подано до ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» проекти монографій «Мазь Симановського» та «Мазь дефлагілова» (акти впровадження ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»). Рекомендовані підходи до вивчення стабільності мазей можуть бути внесені до фармакопейної концепції з вивчення стабільності ЛЗВА.

Результати стандартизації жирних олій стали підґрунтям для формування та введення до Доповнення 5 ДФУ 2.0 монографій «Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N. В рамках осучаснення вимог нормативних документів до виготовлення нестерильних ЛЗВА автором дисертації, разом зі співробітниками НФаУ та ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», теоретично обґрунтовано положення, адаптовано та введено до Доповнення 5 ДФУ 2.0 монографію «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках» (акти впровадження ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»).

За результатами проведення низки обговорень з представниками виробничих аптек в складі робочої групи зі стандартизації ЛЗВА та шляхом обґрунтування положень рядом експериментальних досліджень, проведених в дисертаційній роботі, було здійснено адаптацію Настанови PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» та її імплементацію в проект Настанови «*Лікарські засоби. Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я*». Останній направлений на розгляд до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (акт впровадження Департаменту контролю якості лікарських засобів Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками).

Загальні висновки з оцінки технології виготовлення мазей можуть бути використані аптеками при виборі обладнання для дозування компонентів та створенні технологічних інструкцій. Описаний хід валідації технології мазей дефлагілової та Симановського може бути використаний при формуванні звітів при проведенні валідації технології виробничими аптеками.

Методики титриметричного та спектрофотометричного визначення АФІ мазей можуть бути відтворені в аптеках при проведенні хімічного контролю якості МВА. Актуальність методик для контролю якості компонентів мазі Симановського

підтверджена інформаційним листом про нововведення у галузі охорони здоров'я (протокол № 103 від 25.10.2017 р.).

Проведені дослідження стабільності МВА дозволили збільшити терміни їх придатності: для мазі Симановського до 2 місяців, дефлагілової мазі до 3 місяців; крему з метронідазолом та мазі з настоянкою евкалипту до 6 місяців; мазі з тетрацикліну гідрохлоридом – до 6 місяців.

Окремі результати дисертаційних досліджень впроваджено в практичну діяльність Державних служб України з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Волинській, Сумській, Рівненській, Харківській і Житомирській областях та виробничих аптек міста Ужгород, Житомир, Харків, Запоріжжя, Дніпро, Хмельницький та Каунас (Литовська Республіка).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову діяльність кафедр Одеського національного медичного університету, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Литовського університету наук здоров'я, Ташкентського фармацевтичного інституту, Житомирського базового фармацевтичного фахового коледжу Житомирської обласної ради та КЗВО «Рівненська медична академія».

Особистий внесок здобувача. Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проводились дослідження. Дослідження хроматографічними методами проводились під час стажування на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас, Литовська Республіка) (7-17 листопада 2016 р. «Studies on the technological functionalization of various pharmaceutical dosage forms using innovative technologies and modern equipment»; стажування з 29 жовтня по 16 листопада 2018 р. та з 11 по 16 листопада 2019 р. з проведення досліджень хроматографічними методами).

У комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто здобувачем здійснено:

- ✓ системний аналіз наукових джерел щодо впровадження вимог СЗЯ в зарубіжних аптеках, його нормативного регулювання в Україні, інформації щодо оцінки ризиків, документації та валідації процесів виготовлення;
- ✓ постановку мети і формулювання завдань роботи, розробку дизайну дослідження, а також вибір об'єктів та планування усіх експериментальних робіт;
- ✓ комплексний аналіз ризиків для якості МВА шляхом анкетування виробничих аптек та теоретичну оцінку отриманих результатів;
- ✓ стандартизацію ряду зразків соняшникової, персикової та абрикосової олій з визначенням основних числових показників та жирнокислотного складу;
- ✓ теоретичне обґрунтування можливості використання спектрофотометричних, титриметричних та хроматографічних методик для контролю якості та вивчення стабільності МВА;

- ✓ оцінку впливу обладнання на якість готових МВА в процесі дозування, виділення критичних етапів їх виготовлення серійно чи про запас;
- ✓ вибір та обґрунтування набору параметрів для вивчення стабільності МВА, формулювання рекомендацій з її проведення та критичний аналіз отриманих результатів;
- ✓ обґрунтування структури монографій на різні категорії МВА; визначення переліку обов'язкових показників якості для відповідності фармакопейній концепції контролю їх якості.

Співавторами наукових праць захищено такі дисертації: Хмельова М.О. «Стандартизація методик контролю якості мазей та розчинів аптечного виготовлення, що містять саліцилову кислоту та борну кислоту», 2015 р.; Вракін В.О. «Розробка та валідація методик контролю якості комбінованих мазей з тетрацикліном та гідрокортизоном», 2017 р.; Умінська К.А. «Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження», 2019 р.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях зазначено за текстом дисертації. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, сформульовані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 19-20 квітня 2012); V, VI та XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 12 жовтня 2012, 17 травня 2013, 19 травня 2017); науково-практична конференція «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (Одеса, 20-21 червня 2014); Міжнародна науково-практична конференція «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 19-20 березня 2015); 44-th conference «Drug Synthesis and Analysis» (Брно, Чеська Республіка, 2-4 вересня 2015); the 6th, 7th, 9th and 10th International Pharmaceutical Conference «Science and practice» (Каунас, Литовська Республіка, 5-6 листопада 2015, 20-21 жовтня 2016, 9 листопада 2018, 15 листопада 2019); II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 17 березня 2016); I та II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 24-25 березня 2016, 27 квітня 2018); International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (Харків, 21 квітня 2016, 20 квітня 2017); VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016); XVI-я Международная конференция студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ «Студенческая медицинская наука XXI века и I Форума молодежных научных обществ» (Вітебськ, Росія, 2-3 листопада 2016); Хист, Всеукраїнський журнал молодих вчених (Чернівці, 5-7 квітня 2017); Міжнародна науково-практична конференція «Сучасний вимір медичної науки та практики» (Дніпро, 12-13 травня 2017); міжнародна науково-практична конференція «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 16-17 червня

2017); the 8th International conference «Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice» (Каунас, Литовська Республіка, 15 грудня 2017); VI научно-практическая конференция с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии от теории к практике» (Алмати, Казахстан, 24 листопада 2017); Наука и инновация (Таджикистан, 2017); Chemistry conference for young scientists «Chemsys» (Бланкенберге, Бельгія, 21-23 лютого 2018); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018); III міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 26-28 листопада 2018); the XXVI International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new medicines development» (Харків, 10-12 квітня 2019); the 22nd annual international scientific-practical conference «Pharmacists as drug experts: their role in health care system» (Каунас, Литовська Республіка, 13-14 квітня 2019); XIV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновация в медицине (Душанбе, 19 квітня 2019); International scientific conference «Green medications – by green technologies – for healthy life» (Тбілісі, Грузія, 27-28 вересня 2019); 34th congress and international scientific-practical conference of the Lithuanian Pharmaceutical association «Farmacines draugijos vaidmuo sveikatinimo sistemoje: praeitis, dabartis ateitis» (Вільнюс, Литовська Республіка, 19 жовтня 2019); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, 25 січня 2020); International distance conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation» (Каунас, Литовська Республіка, 8 травня 2020); Науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю, присвячена 75-й річниці університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020); V міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 19 березня 2021).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 62 наукові роботи, у тому числі 23 статті у наукових фахових виданнях, з яких 2 статті в зарубіжних фахових виданнях, 5 статей, які опубліковано в журналах, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science (2 статті з них мають квартиль Q2, інші 2 – Q3 та одна без квартилю); 34 тези доповідей; 4 патенти України на корисну модель; 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 471 сторінці машинописного тексту, складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 295 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 110 таблицями, 81 рисунком

та 3 схемами. Список використаних джерел містить 350 найменувань, з них 116 кирилицею та 234 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукової проблеми відсутності державної фармакопейної концепції стандартизації МВА.

Розділ 1. Положення системи забезпечення якості по відношенню до ЛЗВА, в тому числі мазей (огляд літератури). Останнім часом в зарубіжних країнах спостерігається тенденція до зростання обсягів виготовлення ЛЗ. Незважаючи на деяке скорочення кількості виробничих аптек в Україні, практику виготовлення ліків з успіхом розвивають приватні аптеки, що є сучасним трендом українського фармацевтичного ринку. Виготовляють вони всі можливі ЛФ, а асортимент зазвичай розширюють за рахунок косметичних ЛЗ. Головною умовою відпуску будь-якого ЛЗ є його якість, безпека та ефективність, належний рівень яких гарантують принципи СЗЯ. Основні елементи СЗЯ дають можливість попередити виникнення відхилень у якості ЛЗ, виділити та контролювати критичні етапи виготовлення. Вимоги до її впровадження у виробничих аптеках в нормативній базі неоднозначні.

У виробничих аптеках США та ЄС впровадження і використання вимог СЗЯ є обов'язковим. В залежності від рівня ризику (наприклад, серійне виготовлення стерильних розчинів) обов'язковою є відповідність вимогам належної виробничої практики. Принципи СЗЯ за кордоном описані у Настанові PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» 2014 року, вимоги якої у видозміненому вигляді в Україні впроваджені Настановою СТ-Н МОЗУ 42.4-5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Однак остання більше орієнтована на регламентацію процесу виготовлення, ніж на принципи контролю якості, що потребує адаптації повних вимог Настанови PIC/S з обов'язковим врахуванням національних особливостей.

Проведений аналіз асортименту ЛЗВА виробничих аптек України та Литовської Республіки показав, що мазі є другою за обсягами виготовлення ЛФ. Зважаючи на це, в рамках стандартизації ЛЗВА, вона потребує значної уваги. Створення національної фармакопейної концепції якості МВА з врахуванням їх особливостей та наступним формуванням переліку параметрів стандартизації стане гарантією якості даної ЛФ.

Розділ 2. Дизайн та методологія досліджень. Найбільшою групою серед ЛЗВА є нестерильні ліки. Вимоги до їх виготовлення та контролю якості містить ряд нормативних документів, затверджених МОЗ України. В більшості випадків вони схожі між собою, однак мають і деякі розбіжності, що викликає необхідність їх узгодження та осучаснення. Найбільший обсяг інформації стосовно виготовлення ЛЗВА містить Компендіум з виготовлення Фармакопеї США (далі - Компендіум). Зважаючи на це спеціалістами робочої групи з напрямку «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Стандартизація» НФаУ була проведена робота щодо адаптації вимог останнього стосовно нестерильних ЛЗВА. В результаті чого, разом зі спеціалістами ДП «Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ», до Доповнення 5 ДФУ 2.0 введено монографію «*Основні принципи виготовлення*

нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках». Доповнення існуючих вимог до виготовлення ЛЗВА рекомендаціями Компендіуму дозволить врахувати сучасні вимоги до їх виготовлення та, насамперед, контролю якості при впровадженні СЗЯ у виробничих аптеках.

За результатами аналізу літературних джерел та керуючись досвідом впровадження принципів СЗЯ у практику роботи виробничих аптек зарубіжних країн було побудовано дизайн дослідження (рис. 1). При його створенні визначено основні етапи формування фармакопейної концепції якості МВА з врахуванням допоміжних етапів для повноти проведення досліджень.

В світі відсутні вимоги до державної реєстрації ЛЗВА, в той же час їх якість, безпека та ефективність забезпечуються принципами СЗЯ, яка є обов'язковою. Деякі її елементи давно використовуються в практиці роботи виробничих аптек України, але для гарантії якості ЛЗВА бажано впровадити та використовувати всі її принципи.

Першим етапом формування СЗЯ є проведення оцінки ризиків. Необхідність її проведення для підтвердження можливості виготовлення ЛЗВА підкреслена в підрозділі «Етичні міркування і керівництво з виготовлення лікарських засобів, що не підлягають реєстрації» монографії «Фармацевтичні препарати» ДФУ. За рекомендаціями Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» ідентифікацію ризиків проведено методом мозкового штурму в поєднанні з діаграмою Ішикави. На основі проведеного аналізу основних нормативних документів з регулювання якості МВА в Україні та зарубіжних країнах були виділені 42 потенційних дефекти. Вони були розділені на 6 основних груп: дефекти, пов'язані з зовнішнім виглядом МВА; дефекти, пов'язані зі складом/технологією МВА; дефекти, пов'язані з відповідністю МВА вимогам до мікробіологічної чистоти; дефекти, пов'язані з упаковкою МВА; дефекти, пов'язані з маркуванням МВА та дефекти, пов'язані з їх застосуванням. Для структурування дефектів та виділення основних категорій ризику для якості МВА було побудовано діаграму Ішикави (рис. 2). Загалом було виділено шість основних категорій, які мають найбільший вплив на якість МВА (персонал, АФІ та допоміжні речовини, приміщення та обладнання, технологія виготовлення, стабільність та контроль якості). Для кожної з категорій було визначено фактори, які необхідно враховувати для запобігання відпуску неякісних мазей. Крім цього, для кожної з шести категорій були охарактеризовані потенційні джерела ризиків. Для кожного потенційного дефекту було визначено наслідки його впливу, а також запропоновано заходи, які допоможуть попередити його виникнення.

Результатом ідентифікації ризиків є перелік можливих дефектів якості, однак цифрову оцінку значимості впливу різних дефектів на якість МВА можна отримати лише шляхом кількісної оцінки. Для цього нами було створено дві анкети з розробленими критеріями оцінки кожної категорії. В анкетуванні приймали участь спеціалісти з виготовлення та контролю якості МВА десяти областей України. 66,66 % респондентів були провізорами чи провізорами-аналітиками, які займаються виготовленням ЛЗВА. 88,88 % респондентів мали вищу освіту.

За першою анкетною було проведено оцінку наслідку виникнення дефекту, ймовірності його виникнення та можливості виявлення. Оцінювання проводилось за

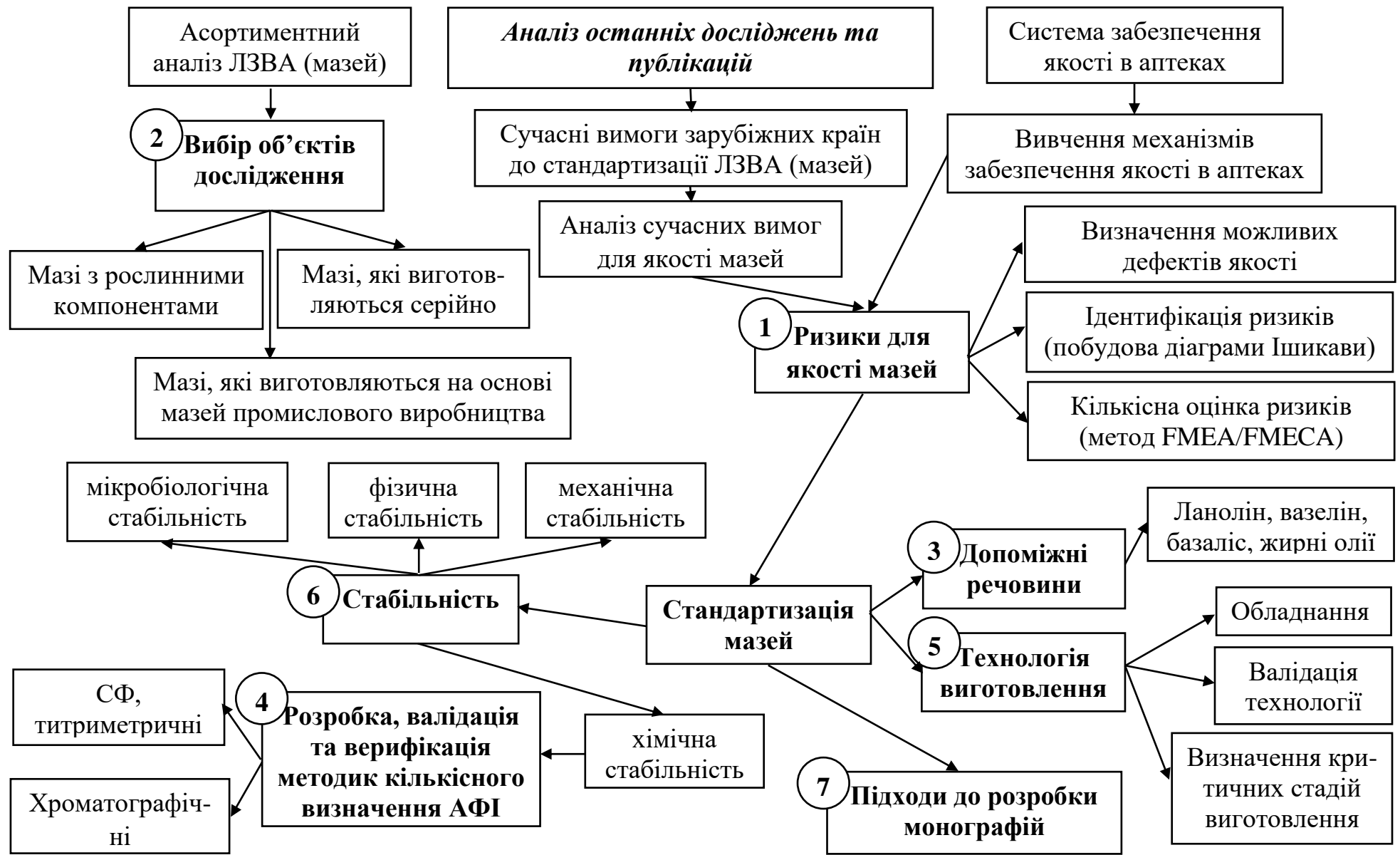


Рис. 1 Дизайн дослідження

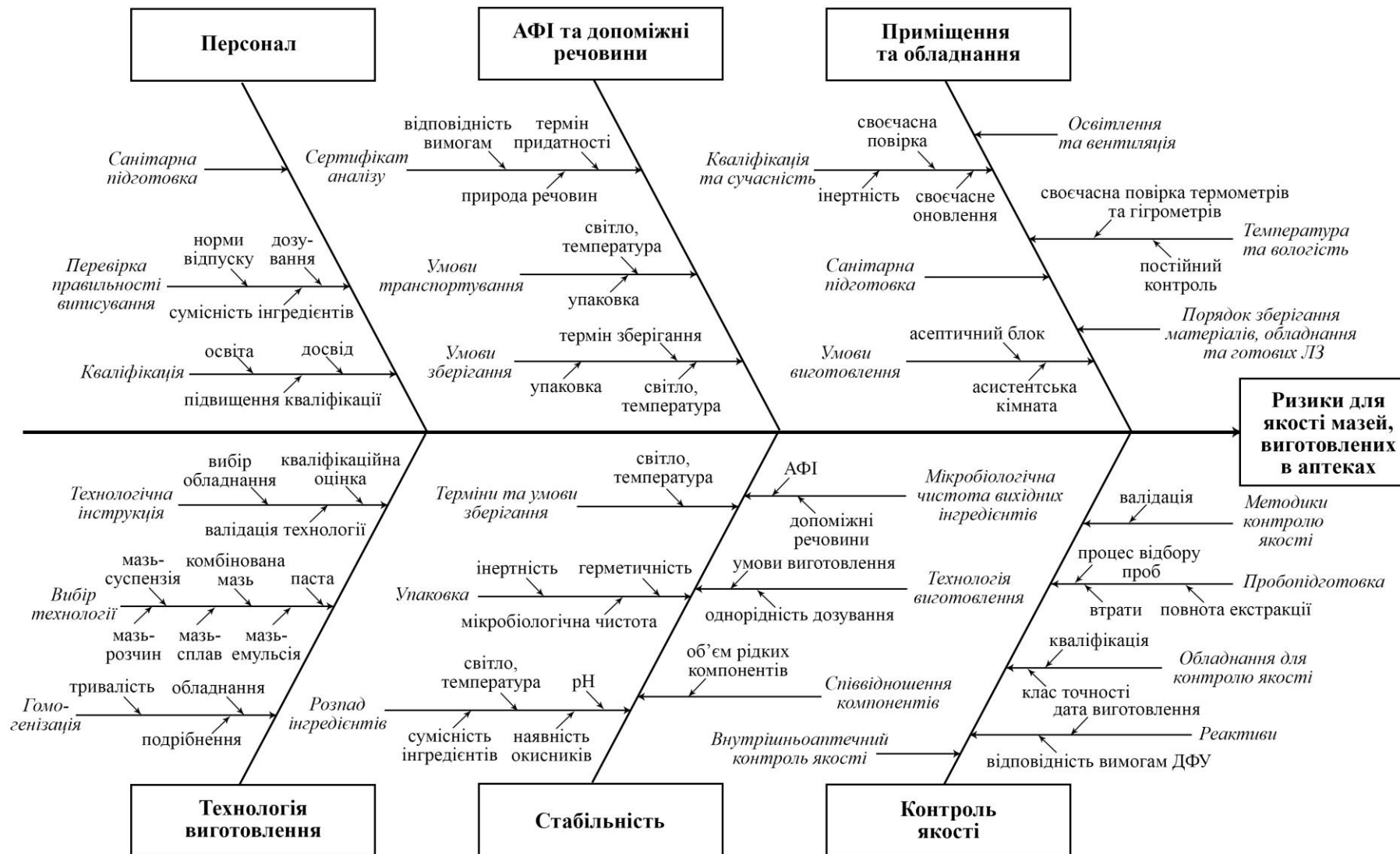


Рис. 2 Діаграма Ішикави (діаграма причинно-наслідкових зв'язків)

10-ти бальною шкалою. Для кожної аптеки розраховане середнє значення бальної кількісної оцінки дефектів, враховуючи отримані бальні оцінки всіх трьох показників. Результати розрахунку середнього балу трьох категорій дефектів для більшості аптек знаходиться в діапазоні від 1,7 до 4 балів. Найвищий бал склав 5,3, а найнижчий – 1,7 бала.

Середнє значення ПЧР ($ПЧР_{сер.}$) для кожного дефекту (рис. 3) дозволило виділити критичні фактори ризику (під діаграмою наведено розшифрування можливих дефектів якості МВА). Найвищими значеннями $ПЧР_{сер.}$ характеризуються всі дефекти, пов'язані з можливим мікробіологічним забрудненням МВА (№ 19-23). В 40 балів було оцінено введення до складу МВА незареєстрованої в Україні чи недозволеної до застосування МОЗ України субстанції, в 39 балів – наявність в готовій МВА несумісних інгредієнтів. В 38 та 41 бал оцінено два дефекти, пов'язані з застосуванням МВА. Жоден з дефектів не перевищує допустимого граничного значення ПЧР (100 балів).

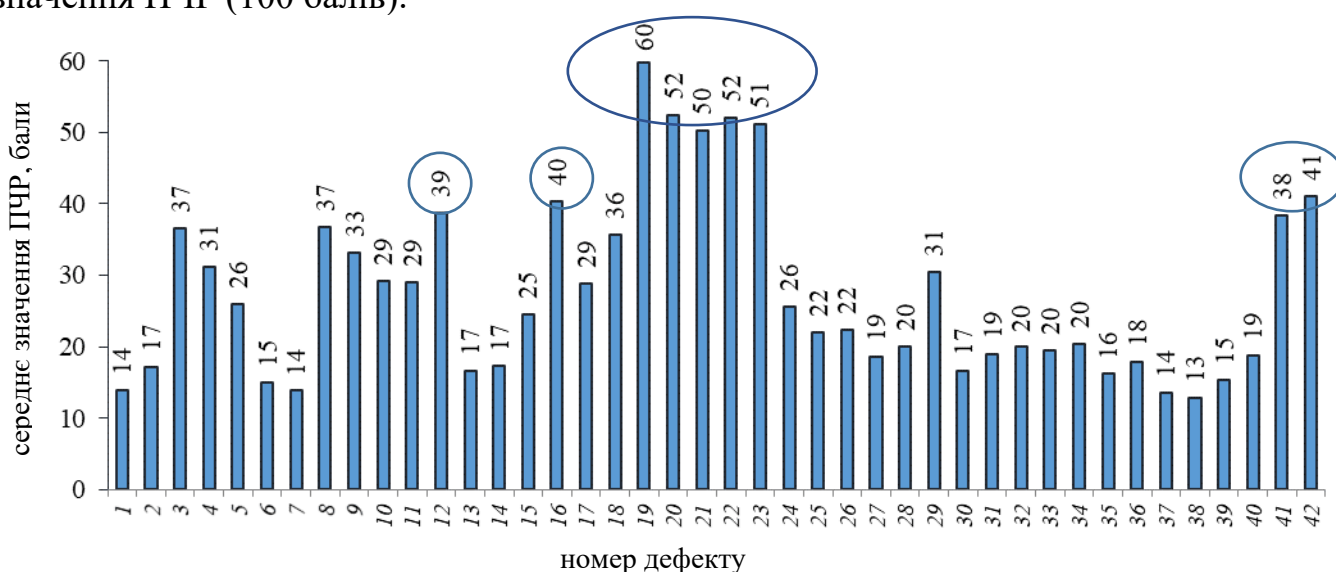


Рис. 3 Середнє значення ПЧР для кожного дефекту якості МВА

1 – зміна кольору; 2 – поява неспецифічного запаху; 3 – розшарування; 4 – викристалізація твердих речовин в готовій мазі; 5 – наявність видимих твердих часток; 6 – запотівання флакону мазі зсередини; 7 – утворення бульбашок газу в готовій мазі; 8 – перевищення максимальної терапевтичної дози АФІ в готовій мазі; 9 – кількісний вміст АФІ в готовій мазі нижче прописаного в рецепті; 10 – перевищення кількості допоміжних речовин в мазі; 11 – зниження кількості допоміжних речовин в мазі; 12 – наявність в готовій мазі несумісних інгредієнтів; 13 – перевищення відхилення в загальній масі готової мазі; 14 – перевищення відхилення в загальному об'ємі готової мазі; 15 – нерівномірний розподіл твердих речовин в основі мазі (невідповідність однорідності дозування АФІ в готовій мазі) 16 – введення до складу мазі незареєстрованої в Україні чи недозволеної до застосування МОЗ України субстанції; 17 – невідповідність складу МЛЗ, зазначеного у паспорті письмового контролю пропису у рецепті; 18 – невідповідність обраної основи мазі характеру її дії; 19 – перевищення загального числа аеробних мікроорганізмів; 20 – перевищення загального числа дріжджових та плісневих грибів; 21 – присутність у мазі *St. aureus*; 22 – присутність у мазі *Ps. aeruginosa*; 23 – присутність в мазі для вагінального застосування *C. albicans*; 24 – використання для упаковки мазі, яка містить чутливі до дії світла інгредієнти, світлопроникного контейнеру; 25 – негерметична упаковка; 26 – для упаковки стерильної мазі використаний негерметичний контейнер; 27 – відсутність упаковки «під обкатку» для упакування мазей, що містять отруйні, наркотичні, психотропні субстанції; 28 – для упакування готової мазі використані матеріали первинної упаковки; 29 – несумісність матеріалів первинного пакування (адсорбція готової мазі або її інгредієнтів, вилуджування компонентів пакування у лікарський засіб, хімічна взаємодія) з ЛЗ або окремими його інгредієнтами; 30 – щодо транспортного пакування (в плані попередження деформації, розбивання та іншого пошкодження ЛЗ, тощо під час його зберігання та транспортування); 31 – неправильне зазначення або відсутність на етикетці умов зберігання мазі; 32 – відсутність на етикетці позначки «зберігати в прохолодному місці» для мазі, яка потребує даних умов зберігання; 33 – відсутність на етикетці позначки «зберігати в захищеному від світла місці» для мазі, яка потребує даних умов зберігання; 34 – відсутність або неправильне зазначення на етикетці дати приготування або терміну придатності мазі; 35 – відсутність на етикетці вказівки «стерильно» або «виготовлено асептично» для стерильних мазей; 36 – відсутність на етикетці мазі, що містить отруйні речовини «поводитись обережно»; 37 –

невідповідність номеру на рецепті на виготовлення мазі номеру на етикетці готової мазі; **38** – невідповідність прізвища хворого на квитанції прізвищу, вказаному на етикетці, в рецепті або його копії; **39** – відсутність на етикетці мазі способу застосування; **40** – використання контейнеру без контролю першого розкриття для упаковки стерильної мазі; **41** – подразнююча дія від застосування мазі з причини неправильно обраної технології її виготовлення (напр., введення цинку сульфату чи резорцину у вигляді розчинів до МЛЗ); **42** – відсутність терапевтичної дії мазі, пов'язане з недотриманням правил введення речовин в основу мазі (напр., введення протарголу, коларголу, таніну в мазь по типу суспензії)

Середній бал оцінки ступеня значимості кожної з категорій свідчить про найбільшу шкоду наслідків можливих дефектів (*5,5 балів*). Ймовірність виникнення при цьому характеризується середнім *балом 2,0*, а можливість виявлення *3,1 бала*.

Оцінка ризиків за другою анкетною з використанням категорій якості, безпека та ефективність проводилась вперше для ЛЗВА взагалі. Їх оцінка характеризує відповідність ЛЗ вимогам до них протягом всього життєвого циклу. Як і в попередньому дослідженні, були розраховані значення $ПЧР_{сер}$, для кожного дефекту (рис. 4, всі номери дефектів співпадають з рис. 3).

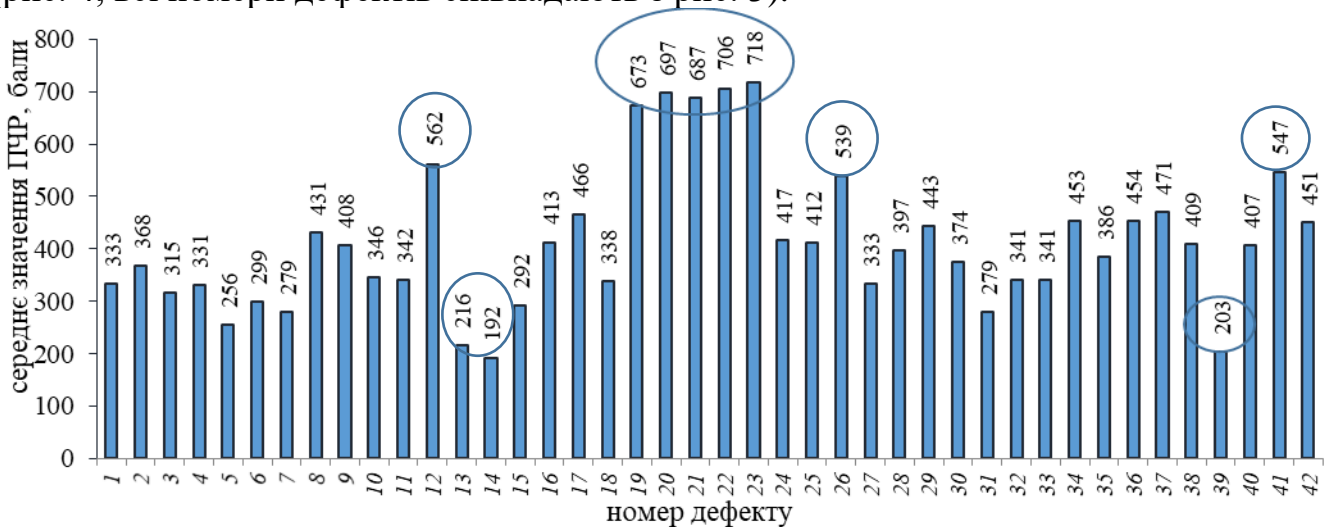


Рис. 4 Середнє значення ПЧР для кожного дефекту якості МВА

Найбільшим значенням $ПЧР_{сер}$ знову характеризуються дефекти, пов'язані з мікробіологічною чистотою МВА. Крім цього, високим значенням ПЧР (*більше 500 балів*) характеризуються наявність в готовій МВА несумісних інгредієнтів (*562 бали*); використання негерметичного контейнеру для упаковки стерильної МВА (*539 балів*); подразнююча дія від застосування МВА з причини неправильно обраної технології (напр., введення цинку сульфату чи резорцину у вигляді розчинів до ЛФ (*547 балів*)). Середні бали трьох категорій (якість *7,1 бала*; безпека *7,0 балів* та ефективність *6,7 бала*) свідчать про однакову значимість кожної з них для готової МВА. За результатами обох анкетувань встановлено, що найбільший відсотковий внесок в загальне значення ПЧР вносять дефекти, пов'язані зі складом/технологією МВА та їх мікробіологічною чистотою. Спираючись на результати проведеної оцінки ризиків та даних літератури, для стандартизації МВА обрано наступні категорії ризику: АФІ та допоміжні речовини, технологія виготовлення, мікробіологічна чистота та стабільність.

Аналіз асортименту мазей виробничих аптек України дозволив виділити наступні основні їх категорії: мазі, виготовлені для індивідуального пацієнта та мазі,

виготовлені про запас, серед яких найчастіше зустрічаються мазі, виготовлені на основі мазей промислового виробництва та мазі з рослинними компонентами. Для узагальнення методологічних підходів до стандартизації МВА з кожної групи були обрані наступні об'єкти дослідження:

Виготовляються серійно

Мазь Симановського:

Rp.: Mentholi 0.04
Mesatoni 0.02
Zinci oxydi 0.24
Lanolini 4.0
Vaselini 6.0
M. D. S.

Мазь дефлагілова:

Rp.: Natrii thiosulfas 5.0
Urea 5.0
Aqua purificata 3 ml
Olei Vaselini 10.0
Lanolini anh 10.0
M. D. S.

Rp.: Cremi metronidazole 2 %-20.0
M. D. S.

Виготовлені на основі мазей промислового виробництва

Rp.: Furacillini 0.02
Novocaini 0.1
Ung. Hydrocortisoni 1 %-10.0
M. D. S.

Rp.: Streptocidi 1.0
Novocaini 0.5
Sulfuris 0.5
Ung. Tetracyclini 3 %-10.0
M D. S.

З рослинними компонентами

Rp: Tinct. Eucalypti 2.5 ml
Lanolini 1.25
Vaselini 21.25
M. D. S.

Rp: Tinct. Calendulae 2.5 ml
Lanolini 1.25
Vaselini 21.25
M. D. S.

Rp: Tinct. Eucalypti 5 ml
Tinct. Calendulae 5 ml
Dimexidi 2.5 ml
Olei Vaselini 12.5
Lanolini 12.5
M. D. S.

Rp.: Vitamini A+E oleosae 2.66 ml
Olei Helianthi 10.33 ml
Olei Hippophae 0.33
Vitamini B₂ 0.004
Lanolini 13.33
Aq. purif. 13.33
M. D. S.

Крім того, для оцінки величини невизначеності дозування було обрано 47 найпоширеніших прописів мазей, виготовлених для індивідуального пацієнта з різною кількістю компонентів та загальною масою від 1 до 200 г.

Виготовлення мазей для експериментального аналізу проводилось співробітниками виробничих відділів аптеки № 6 ТОВ «Леда», м. Харків; ТОВ аптека № 9, м. Харків; аптеки № 15 ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Кривий Ріг; аптеки № 4 ТОВ «Істок-Плюс», м. Запоріжжя та аптеки № 130 ТОВ «Адоніс В», м. Ужгород; аптеки «Аҗуолупо vaistinè», м. Каунас. Дослідження з розробки і валідації методик та проведення кількісного визначення АФІ мазей титриметричними і спектрофотометричними методиками проводили на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ, а визначення числових показників досліджуваних

зразків жирних олій на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ. Дослідження з розробки та валідації усіх хроматографічних методик, вивчення хімічної стабільності мазей хроматографічними методами, стандартизацію жирнокислотного складу жирних олій проводили на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук здоров'я під керівництвом завідуючого кафедри, проф. Людаса Іванаускаса. Оцінку мікробіологічної чистоти мазей проводили на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. Стрілець О.П., а вивчення реологічних параметрів – на кафедрі промислової фармації НФаУ під керівництвом доц. Кухтенко Г.П.

Розділ 3. Сучасні аспекти стандартизації допоміжних речовин, які використовуються для виготовлення мазей в аптеках. При обговоренні проблем, пов'язаних з виготовленням ЛЗВА, часто виникає питання стабільності субстанцій при їх зберіганні в умовах аптеки. Особливо важливо це для мазевих основ, оскільки вони є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів. Основними компонентами основи мазей в Україні є ланолін та вазелін, а у Литовській Республіці часто використовується готова основа базаліс (склад: вода, вазелінова олія, вазелін, стеаринова кислота, гліцерил стеарат, акрилат/С 10-30, алкіл акрилат крос полімер, триетаноламін, феноксіетанол). Для оцінки їх стабільності за вимогами МКЯ та ДФУ протягом 7 місяців для вазеліну, 4 місяців для ланоліну та 6 місяців для базалісу було визначено основні параметри їх якості при зберіганні в аптечних умовах в різних контейнерах. Враховуючи попередні терміни зберігання субстанцій доведено, що вазелін та базаліс залишалися стабільними протягом 2,2 років, а ланолін протягом 10,5 місяців.

До складу багатьох прописів МВА входять соняшникова, персикова та абрикосова олії рафіновані. Монографія на соняшкову олію рафіновану входить до ЄФ («Sunflower oil refined»). Сертифікати аналізу досліджуваних зразків свідчать про використання для виготовлення мазей в аптеках соняшкової олії рафінованої для харчових цілей. Її якість регламентується вимогами ДСТУ 4492:2017 «Олія соняшникова. Технічні умови» в більшості сертифікатів. Якість персикової та абрикосової олій регламентувала ДФ СРСР ІХ та Х видання, а в сертифікатах аналізу зустрічаються посилання в основному на різні технічні умови. Зважаючи на відсутність чіткої регламентації якості олій, було проведено їх стандартизацію для подальшого створення монографій для ДФУ.

Для стандартизації соняшкової олії використані параметри, наведені в монографії ЄФ. При виборі параметрів стандартизації персикової та абрикосової олій керувались вимогами ДФ СРСР, а також ЄФ і ДФУ для інших жирних олій. Для проведення досліджень було обрано сім зразків соняшкової олії рафінованої українських виробників, вісім зразків персикової та чотири зразки абрикосової рафінованих олій вітчизняних та зарубіжних виробників. Визначення числових показників досліджуваних олій показало, що перекисне число більшості зразків перевищує вимоги (10.0) ще до закінчення терміну їх придатності, йодне число знижується, а кислотне залишається в допустимих межах.

Профіль жирних кислот (ЖК) визначали методом ГХ-ПІД. Оскільки методика дериватизації, наведена в ДФУ (монографія 2.4.22 «Сторонні олії у жирних оліях

методом газової хроматографії») досить трудомістка, нами було запропоновано оригінальну методику дериватизації ЖК, що дозволила скоротити кількість операцій та реактивів, а проведення аналізу в закритому посуді забезпечить зменшення шкідливого впливу на аналітика. Для останньої підібрано оптимальний час дослідження. Аналіз проводили на газовому хроматографі з ПІД GC-2010 Plus Shimadzu з використанням колонки Stabilwax-MS виробництва Restek Corporation, США (30 м×0.25 мм×0.25 μм) та серії стандартів метилових ефірів жирних кислот (МЕЖК), наведених в таблицях монографії. Для порівняння були використані обидві методи дериватизації.

У зразках соняшникової олії було ідентифіковано 9 основних ЖК (табл. 1), серед яких найвищим вмістом характеризуються пальмітинова, стеаринова, олеїнова та лінолева кислоти (табл. 1, рис. 5). Всі досліджувані зразки відповідають вимогам ЄФ за вмістом основних ЖК, який є дуже близьким при проведенні дериватизації обома методами.

Таблиця 1

Результати визначення жирнокислотного складу зразків соняшникової олії

ЖК	Середній вміст, %	
	метод А, ДФУ	розроблений
Міристинова	0.084	0.084
Пальмітинова	6.46	6.61
Стеаринова	2.73	3.20
Олеїнова	28.40	30.70
Лінолева	61.65	58.15
Арахінова	0.14	0.20
Ейкозенова	0.17	0.15
Бегенова	0.37	0.69
Лігноцеринова	-	0.23

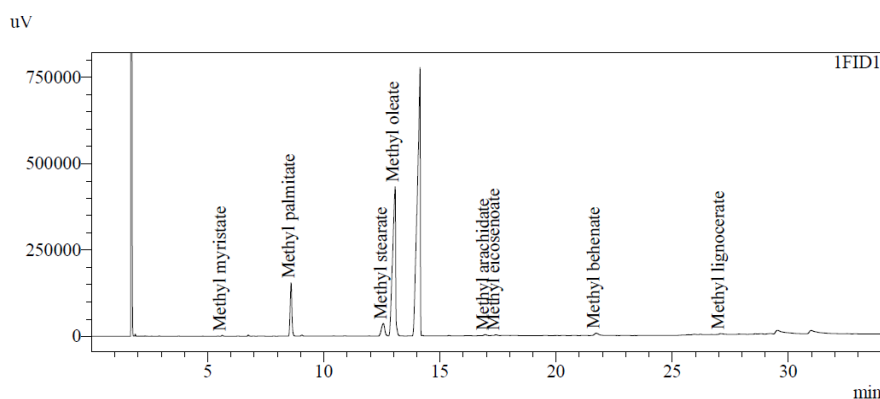


Рис. 5 Хроматограма розчину зразку № 1 соняшникової олії (дериватизація за розробленим методом)

В результаті стандартизації абрикосової (рис. 6) та персикової олій (рис. 7) було ідентифіковано 9 та 10 ЖК (табл. 2) відповідно. Основними ЖК, ідентифікованими в обох оліях були пальмітинова, стеаринова, олеїнова та лінолева. В зразках абрикосової олії не була ідентифікована лігноцеринова кислота. Отримані результати свідчать про близькість жирнокислотного складу обох олій.

Для стандартизації та оцінки чистоти досліджуваних олій важливим є визначення їх повного жирнокислотного складу. Крім цього, для введення до ДФУ

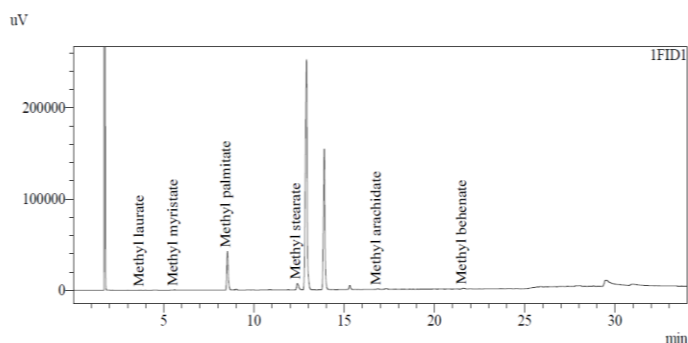


Рис. 6 Хроматограма розчину зразку № 1 абрикосової олії (дериватизація за розробленим методом)

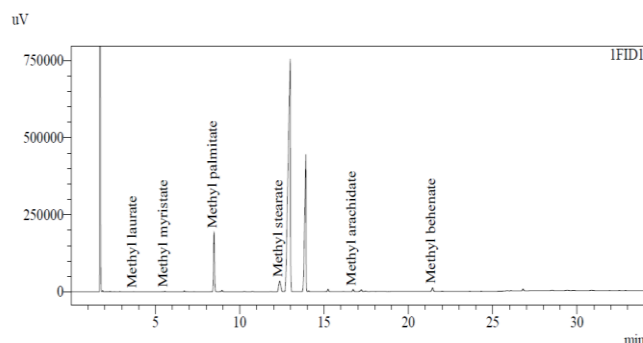


Рис. 7 Хроматограма розчину зразку № 1 персикової олії (дериватизація за розробленим методом)

Таблиця 2

Результати визначення жирнокислотного складу зразків абрикосової та персикової олій

ЖК	Середній вміст, %			
	Абрикосова олія		Персикова олія	
	метод А, ДФУ	розроблений	метод А, ДФУ	розроблений
Лауринова	0.054	0.011	0.099	0.0092
Міристинова	0.057	0.049	0.078	0.067
Пальмітинова	6.14	5.90	6.01	5.90
Стеаринова	1.78	2.09	2.53	3.01
Олеїнова	64.22	68.20	62.34	63.84
Лінолева	26.75	22.95	27.91	25.79
Арахінова	0.14	0.20	0.17	0.25
Ейкозенова	0.23	0.23	0.43	0.25
Бегенова	0.37	0.38	0.43	0.66
Лігноцеринова	-	-	0.14	0.23

монографії на соняшникову олію важливо визначити відповідність зразків українських виробників європейським. З цією метою був проведений аналіз з використанням капілярної колонки Rt-2560 (100 м×0.25 мм×0.20 μм) виробництва Restek Corporation, США з проведенням дериватизації за розробленим методом. Як стандарт використана суміш МЕЖК Supelco 37 Component FAME Mix (1×1 мл, різної концентрації в дихлорметані) виробництва Sigma-Aldrich, США.

Відсотковий вміст кожної ЖК був визначений як відношення площі відповідного піка до суми площ піків всіх ідентифікованих ЖК. Значення вмісту ЖК, наведені в таблицях є середнім результатом аналізу трьох наважок кожного зразку досліджуваних олій з подвійним аналізом кожного з них. До всіх зведених таблиць внесені ЖК, відсотковий вміст яких був вище 0.05 %. Для оцінки стабільності жирнокислотного складу олій під номером кожного зразку вказаний термін її придатності на момент аналізу.

В більшості зразків соняшникової олії було ідентифіковано 24 ЖК, серед яких виділено 13 насичених, 6 мононенасичених та 5 поліненасичених ЖК (табл. 3, рис. 8). Номери піків на хроматограмі відповідають номерам піків розчину стандарту.

Результати визначення відсоткового вмісту ЖК в зразках соняшникової олії

ЖК (% від загальної кількості ЖК)	Номер зразка						Середній вміст	№ 3 (15 міс.)
	№ 1 (16 міс.)	№ 2 (24 міс.)	№ 4 (25 міс.)	№ 5 (18 міс.)	№ 6 (14 міс.)	№ 7 (15 міс.)		
Насичені ЖК								
Міристинова (14:0)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.04
Пальмітинова (15:0)	6.94	6.89	6.84	6.66	6.73	6.33	6.73	3.87
Маргарінова (17:0)	0.20	0.26	0.20	0.06	0.27	0.17	0.19	0.45
Стеаринова (18:0)	3.07	3.31	3.18	3.50	2.95	3.12	3.19	2.07
Арахідинова (20:0)	0.24	0.25	0.24	0.23	0.21	0.22	0.23	0.14
Бегенова (22:0)	0.86	0.86	0.79	0.64	0.71	0.70	0.76	0.50
Лігноцеринова (24:0)	0.27	0.28	0.24	0.19	0.22	0.23	0.24	0.16
<i>Загальний вміст (ЗВНасЖК)</i>	<i>11.66</i>	<i>11.93</i>	<i>11.57</i>	<i>11.36</i>	<i>11.17</i>	<i>10.85</i>	<i>11.42</i>	<i>6.73</i>
Мононенасичені ЖК								
Пальмітолеїнова (16:1)	0.13	0.12	0.13	0.10	0.12	0.11	0.12	0.05
Цис-9-олеїнова (18:1)	32.26	26.68	31.88	28.14	35.87	32.86	31.28	16.47
Ейкозенова (20:1)	0.24	0.23	0.24	0.25	0.25	0.21	0.24	0.12
<i>Загальний вміст</i>	<i>32.63</i>	<i>27.03</i>	<i>32.25</i>	<i>28.49</i>	<i>36.24</i>	<i>33.18</i>	<i>31.64</i>	<i>16.64</i>
Поліненасичені ЖК								
Лінолева (18:2)	55.26	60.53	55.67	59.97	52.12	55.60	56.53	30.07
Цис-11,14-ейкозадієнова (20:2)	0.21	0.19	0.12	0.07	0.13	0.13	0.14	0.11
Цис-8,11,14-ейкозатриєнова (20:3)	0.07	0.07	0.03	0.03	0.03	0.04	0.05	0.03
Цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова (22:6)	0.10	0.14	0.23	0.04	0.20	0.10	0.14	0.21
<i>Загальний вміст</i>	<i>55.64</i>	<i>60.93</i>	<i>56.05</i>	<i>60.11</i>	<i>52.48</i>	<i>55.87</i>	<i>56.85</i>	<i>30.42</i>
<i>Загальний вміст ненасичених ЖК (ЗВНенЖК)</i>	<i>88.27</i>	<i>87.96</i>	<i>88.30</i>	<i>88.60</i>	<i>88.72</i>	<i>89.05</i>	<i>88.48</i>	<i>47.06</i>
<i>ЗВНенЖК/ЗВНасЖК</i>	<i>7.57</i>	<i>7.37</i>	<i>7.63</i>	<i>7.80</i>	<i>7.94</i>	<i>8.21</i>	<i>7.75</i>	<i>6.99</i>

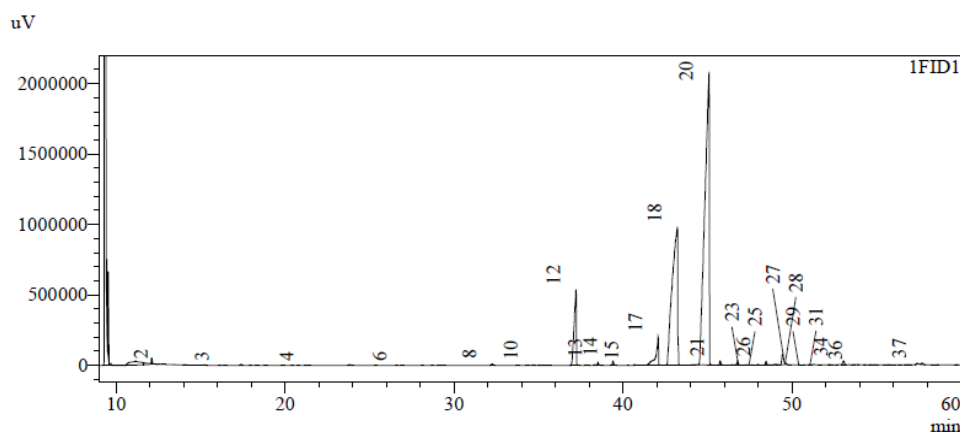


Рис. 8 Хромотограма розчину зразку № 1 соняшникової олії

Результати визначення середнього вмісту ЖК показали, що за жирнокислотним складом один із зразків олії суттєво відрізняється від інших (табл. 3). При проведенні аналізу з використанням колонки 30 м даний зразок за вмістом ЖК суттєво від інших не відрізнявся. При розрахунку середнього вмісту ЖК в зразках соняшникової олії, ідентифікованих з використанням колонки 100 м, він не був врахований.

В більшості досліджуваних зразків абрикосової олії було ідентифіковано 25 ЖК (рис. 9). Всього було ідентифіковано 13 насичених, 7 мононенасичених та 6 поліненасичених ЖК (табл. 4). Вміст ЖК в усіх зразках досить близький та не залежить від терміну придатності олії.

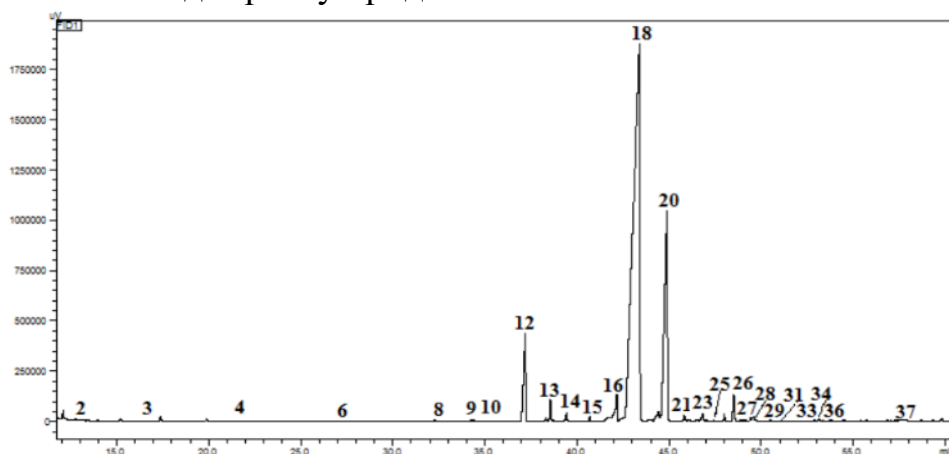


Рис. 9 Хромотограма розчину зразку № 3 абрикосової олії

Таблиця 4

Результати визначення відсоткового вмісту ЖК в зразках абрикосової олії

ЖК (% від загальної кількості ЖК)	Номер зразка				Середній вміст
	№ 1 (3 міс.)	№ 2 (12 міс.)	№ 3 (14 міс.)	№ 4 (32 міс.)	
Насичені ЖК					
Міристинова (14:0)	0.045	0.021	0.073	0.052	0.048
Маргарина (17:0)	0.025	0.059	0.24	0.06	0.096
Пальмітинова (16:0)	7.31	5.44	5.69	5.05	5.87
Стеаринова (18:0)	2.28	1.07	2.11	2.86	2.08
Арахідинова (20:0)	0.31	0.11	0.19	0.27	0.22
Бегенова (22:0)	0.58	0.042	0.17	0.99	0.45

Лігноцерінова (24:0)	0.23	0.025	0.025	0.34	0.16
Загальний вміст	10.83	6.85	8.86	9.71	9.06
Мононенасичені ЖК					
Пальмітолеїнова (16:1)	0.14	0.92	0.64	0.16	0.47
Олеїнова (18:1)	61.60	65.65	70.81	70.78	67.21
Ейкозенова (20:1)	1.01	0.28	0.41	0.32	0.51
Загальний вміст	62.80	66.97	71.98	71.30	68.26
Поліненасичені ЖК					
Лінолева (18:2)	26.06	25.93	18.16	18.35	22.13
Цис-11,14- ейкозадієнова (20:2)	0.31	0.27	1.14	0.65	0.59
Загальний вміст	26.40	26.25	19.40	19.06	22.78
ЗВНенЖК	89.20	93.22	91.38	90.36	91.04
ЗВНенЖК/ЗВНасЖК	8.24	13.61	10.31	9.31	10.37

28 ЖК було ідентифіковано в зразках персикової олії (рис. 10). Серед них було 15 насичених, 6 мононенасичених та 7 поліненасичених ЖК (табл. 5).

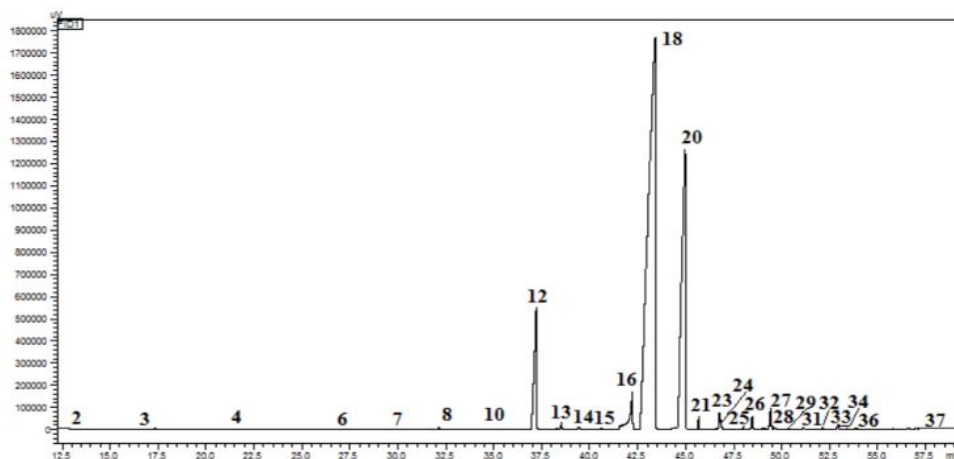


Рис. 10 Хромотограма розчину зразку № 1 персикової олії

Результати аналізу зразків № 7 та № 8 персикової олії відрізняються від інших. Хоч співвідношення ненасичених/насичених ЖК в них близьке до значень інших зразків, набагато переважає вміст мононенасичених ЖК та значно меншим є вміст поліненасичених ЖК. Зважаючи на це, результати аналізу даних зразків були виключені з розрахунків середнього вмісту ЖК.

Незважаючи на велику кількість насичених ЖК в зразках усіх олій, їх загальний відсотковий вміст є найнижчим (10.85-11.93 % для соняшникової, 6.85–10.83 % для абрикосової та 8.05-11.67 % для персикової олій). Найбільшим відсотковим вмістом в зразках соняшникової олії характеризуються поліненасичені ЖК з відсотковим вмістом 52.48-60.93 %. В абрикосовій та персиковій оліях найбільшим вмістом характеризуються мононенасичені ЖК (62.80-71.98 % для абрикосової та 56.71-69.70 % для персикової).

Отримані результати свідчать про досить високу стабільність всіх зразків досліджуваних олій. Зразки олій з тривалим терміном придатності не мають суттєвих відмінностей за жирнокислотним складом від зразків з коротким терміном

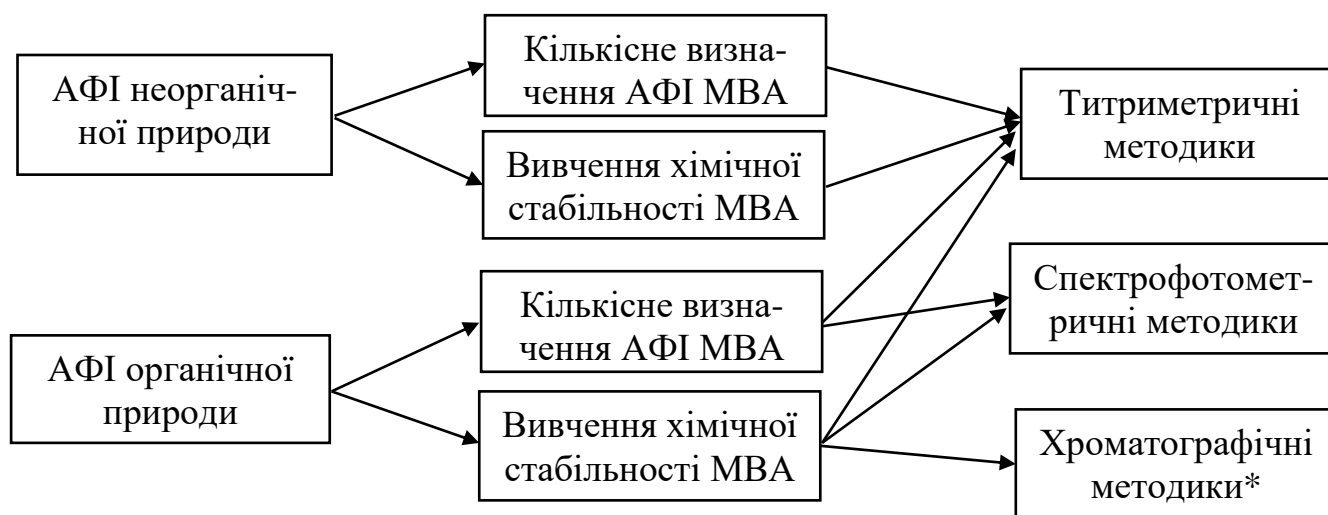
Таблиця 5

Результати визначення відсоткового вмісту ЖК в зразках персикової олії

ЖК (% від загальної кількості ЖК)	Номер зразка						Середній вміст	№ 7 (15 міс.)	№ 8 (21 міс.)
	№ 1 (11 міс.)	№ 2 (11 міс.)	№ 3 (11 міс.)	№ 4 (15 міс.)	№ 5 (17 міс.)	№ 6 (31 міс.)			
Насичені ЖК									
Міристинова (14:0)	0.045	0.049	0.069	0.078	0.097	0.055	0.066	0.042	0.039
Пальмітинова (16:0)	6.66	5.04	6.57	6.73	5.37	5.30	5.95	4.18	4.07
Стеаринова (18:0)	2.60	2.97	3.53	3.34	2.09	2.99	2.92	2.82	2.71
Арахідинова (20:0)	0.31	0.25	0.24	0.23	0.18	0.26	0.25	0.25	0.23
Бегенова (22:0)	0.72	0.78	0.86	0.71	0.17	0.88	0.69	0.86	0.74
Лігноцеринова (24:0)	0.27	0.27	0.28	0.22	0.022	0.31	0.23	0.29	0.28
<i>Загальний вміст</i>	<i>10.67</i>	<i>9.45</i>	<i>11.67</i>	<i>11.38</i>	<i>8.05</i>	<i>9.86</i>	<i>10.18</i>	<i>8.44</i>	<i>8.07</i>
Мононенасичені ЖК									
Пальмітолеїнова (16:1)	0.15	0.13	0.085	0.11	0.56	0.14	0.20	0.10	0.11
Олеїнова (18:1)	64.16	64.21	56.35	62.44	68.63	63.97	63.29	80.55	81.99
Ейкозенова (20:1)	0.40	0.34	0.23	0.21	0.39	0.52	0.35	0.32	0.61
<i>Загальний вміст</i>	<i>64.78</i>	<i>64.77</i>	<i>56.71</i>	<i>62.79</i>	<i>69.70</i>	<i>64.67</i>	<i>63.90</i>	<i>80.97</i>	<i>82.71</i>
Поліненасичені ЖК									
Лінолева (18:2)	23.90	25.28	31.11	25.53	21.85	24.74	25.40	10.07	8.33
Ліноленова (18:3)	0.15	-	-	-	-	0.26	0.21	-	0.33
Цис-11,14-ейкозадієнова кислота (20:2)	0.40	0.33	0.16	0.10	0.22	0.32	0.26	0.33	0.36
Цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова кислота (22:6)	0.032	0.12	0.27	0.12	0.11	0.075	0.12	0.42	0.36
<i>Загальний вміст</i>	<i>24.54</i>	<i>25.79</i>	<i>31.62</i>	<i>25.83</i>	<i>22.23</i>	<i>25.47</i>	<i>25.91</i>	<i>10.82</i>	<i>9.38</i>
<i>ЗВНенЖК</i>	<i>89.32</i>	<i>90.56</i>	<i>88.33</i>	<i>88.61</i>	<i>91.94</i>	<i>90.15</i>	<i>89.82</i>	<i>91.79</i>	<i>92.09</i>
<i>ЗВНенЖК/ЗВНасЖК</i>	<i>8.37</i>	<i>9.58</i>	<i>7.57</i>	<i>7.79</i>	<i>11.42</i>	<i>9.14</i>	<i>8.98</i>	<i>10.88</i>	<i>11.27</i>

зберігання. При цьому його стабільність не залежить від величини перекисного числа. Наприклад, зразки соняшникової олії № 2 та № 3, термін придатності яких на момент аналізу минув, відповідають вимогам ЄФ. При цьому перекисне число зразка № 2 (термін придатності 25 місяців) склало 35.40, а зразка № 4 (термін придатності 18 місяців) – 60.90. Стабільність олій забезпечується високим вмістом олеїнової та лінолевої кислот, які сприяють збереженню їх якості.

Розділ 4. Науково-методологічні підходи до розробки методик кількісного визначення АФІ для забезпечення якості МВА. Контроль якості будь-якої ЛФ, виготовленої в аптеці, повинен проводитись з використанням валідованих методик. Вони необхідні для визначення кількісного вмісту АФІ під час контролю якості та валідації технології мазей, а також для вивчення їх хімічної стабільності. При виготовленні мазей в аптеках використовуються АФІ як неорганічної, так і органічної природи. Вибір методик аналізу залежить як від природи АФІ, так і від мети проведення досліджень (схема 1).



*проводяться обов'язково для контролю можливої деградації

Схема 1 Обґрунтування вибору методик контролю якості АФІ МВА

Мазі, які готуються серійно. Дана група МВА потребує наявності методик для хімічного контролю, валідації технології виготовлення та вивчення хімічної стабільності за необхідності продовження термінів придатності.

Мазь Симановського. Для проведення аналізу мазі в аптеках були верифіковані методики кількісного визначення цинку оксиду (метод комплексометрії) та фенілефрину гідрохлориду (метод прямої спектрофотометрії). Обидві методики є правильними та прецизійними ($\delta_1=0.51\%$ та $\delta_2=0.20\%$; $\Delta_{z1}=1.13\%$ та $\Delta_{z2}=0.39\%$). Для вивчення хімічної стабільності мазі розроблена методика кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду методом ВЕРХ з градієнтним елююванням. Аналіз проводили на рідинному хроматографі Shimadzu Nexera X2 LC-30AD (Японія) з використанням колонки ACE C18 (250 мм×4,6 мм×5 мкм) (рис. 11). Час утримування фенілефрину гідрохлориду в обох розчинах склав 8.91 хв.

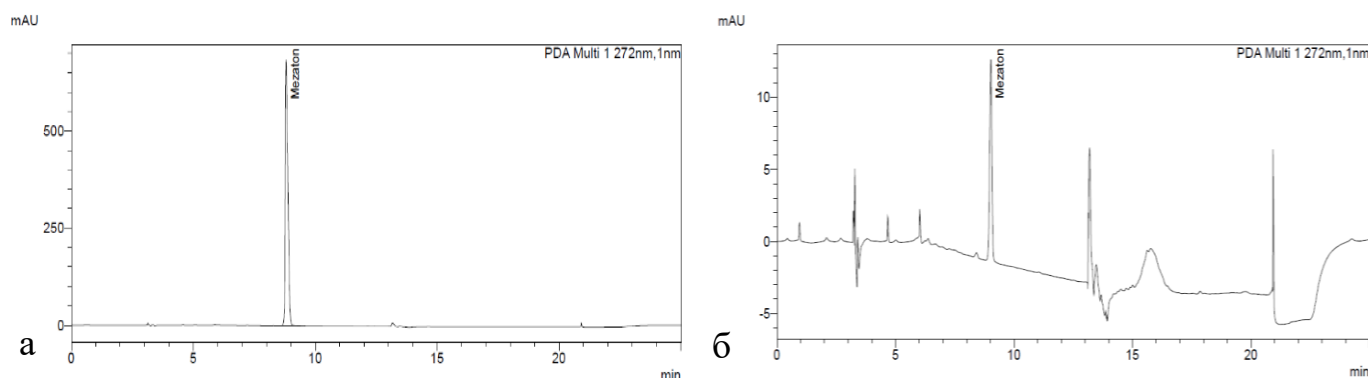


Рис. 11 Хроматограми розчину порівняння (а) та випробовуваного розчину (б) фенілефрину гідрохлориду в мазі Симановського

Дана методика була відтворена на хроматографі Waters e 2695 Separation Module. Час утримування фенілефрину гідрохлориду склав 7.60 хв. Порівняння валідаційних параметрів свідчить про можливість проведення аналізу з використанням обох приладів (табл. 6).

Таблиця 6

Порівняння валідаційних характеристик ВЕРХ-методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду на різних приладах

Валідаційні характеристики	Shimadzu Nexera	Waters
b	0.98	0.000008
a	3.05	0.0012
Критерій статистичної незначущості a	$3.05 > 2.53$	$0.0012 \leq 0.0089$
Критерій практичної незначущості a	5.12	
S_0	$1.66 \leq 1.86$	$0.018 \leq 1.83$
r	0.9999	0.9999
Критичне значення коефіцієнта кореляції: $R_c \geq 0.9797$		
δ	0.01	0.75
Критерій статистичної незначущості	≤ 0.11	≤ 0.58
Δ_Z	0.56	2.47

За рахунок летких властивостей ментолу для аналізу стабільності мазі на газовому хроматографі GC-2010 Plus Shimadzu з використанням колонки Rxi-5MS (30.0 м×0.25 мм×0.25 μм) розроблено та валідовано методику його кількісного визначення методом ГХ-ПД. Проведена валідація методики свідчить про можливість її використання для таких досліджень.

Мазь дефлагілова. Для здійснення контролю якості та вивчення стабільності мазі верифіковано методику кількісного визначення натрію тіосульфату (метод йодометричного титрування), розроблено та валідовано (табл. 7) методику кількісного визначення сечовини методом абсорбційної спектрофотометрії за реакцією утворення індофенолу (рис. 12).

Таблиця 7

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення сечовини

Валідаційна характеристика, значення	Критерій
Загальна невизначеності пробопідготовки $\Delta_{As} = 1.35 \%$	3.20 %

Внесок плацебо $\delta_{noise}=0.95\%$		1.02%
Стабільність розчинів	випробовуваний $\Delta_t=0.46\%$	1.02%
	порівняння $\Delta_t=0.20\%$	
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності $b=0.98$		близький до 1
Вільний член лінійної залежності $a=1.38$		ст. незн. $a>1.26$ пр. незн. 5.12
Систематична похибка, $\delta=0.97\%$		ст. незн. ($\delta>0.20\%$) пр. незн. ($\delta<1.02\%$)
Однобічний довірчий інтервал, $\Delta_Z=0.78\%$		3.20%

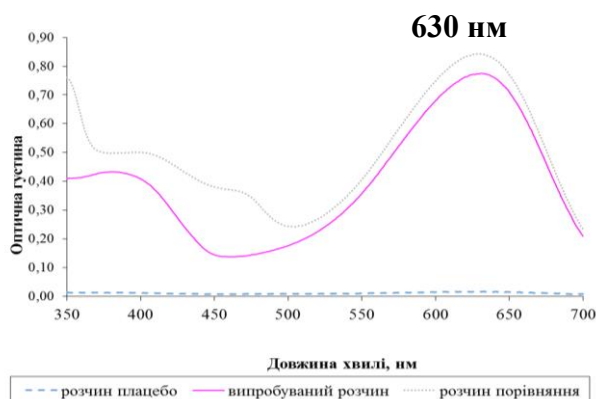


Рис. 12 Спектри поглинання випробовуваного розчину сечовини, розчину порівняння та розчину плацебо

Крем з метронідазолом. ДФУ містить декілька монографій на різні ЛФ з метронідазолом. Для проведення кількісного визначення метронідазолу використане ізократичне елюювання з використанням рухомої фази, рекомендованої монографією «Метронідазолу капсули» (вода:метанол, 4:1). Аналіз проводили на рідинному хроматографі Shimadzu Nexera X2 LC-30AD (Японія) з використанням колонки ACE C18 (250 мм×4,6 мм, 5 мкм) (рис. 13).

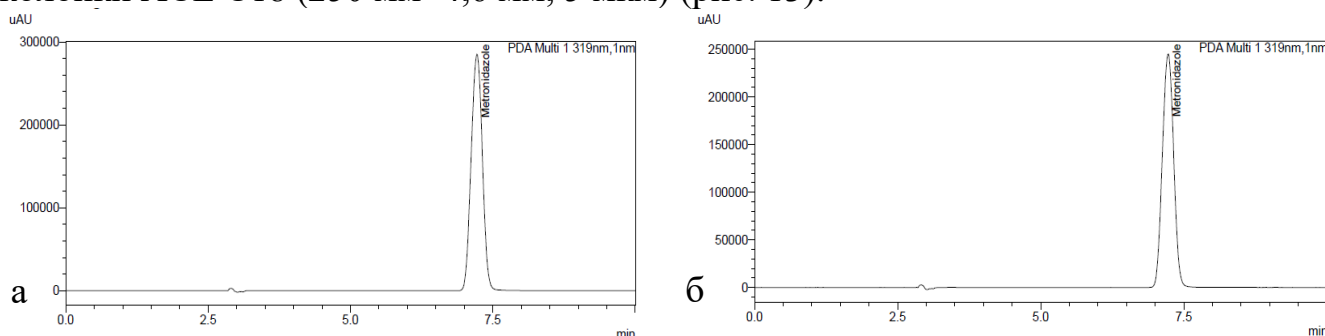


Рис. 13 Хроматограма розчину стандарту (а) та випробовуваного розчину (б) метронідазолу

В рамках валідації методики вивчено її робастність шляхом оцінки впливу зміни співвідношення компонентів рухомої фази, рН та стрес-факторів. В результаті впливу кислотного, лужного гідролізу та окиснення кількісний вміст метронідазолу у випробовуваному розчині та розчині порівняння знизився вдвічі (табл. 8).

Температура та світло не спричинили будь-яких змін на проведення аналізу. В усіх випадках, крім впливу окисника, на хроматограмах відсутні додаткові піки (рис. 14).

Вплив стрес-факторів на результати проведення кількісного визначення метронідазолу методом ВЕРХ

Стрес-фактор	Кількісний вміст метронідазолу, г/%	
	<i>випробовуваний розчин</i>	<i>розчин порівняння</i>
Кислотний гідроліз	0.2009/50.23 (RSD,%=0.05)	0.1963/49.08 (RSD,%=0.10)
Лужний гідроліз	0.1979/49.48 (RSD,%=0.08)	0.1935/48.38 (RSD,%=0.09)
Окиснення	0.1993/49.83 (RSD,%=0.04)	0.1936/48.40 (RSD,%=0.13)
Вплив світла	0.4055/101.38 (RSD,%=0.22)	0.3939/98.48 (RSD,%=0.22)
Вплив температури	0.4101/102.53 (RSD,%=0.65)	0.3985/99.63 (RSD,%=0.48)

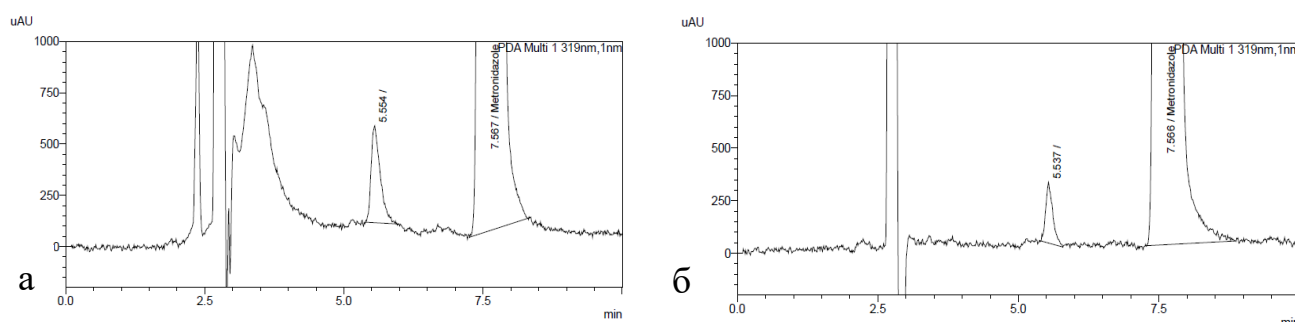


Рис. 14 Хроматограма випробовуваного розчину (а) та розчину порівняння (б) метронідазолу після додавання H_2O_2

Мазі, які готуються на основі мазей промислового виробництва. За рахунок наявності допоміжних речовин основи мазі промислового виробництва при додаванні АФІ до неї можливе утворення домішок. Визначити їх наявність можливо з використанням хроматографічних методів, а для хімічного контролю таких мазей в аптеках бажана наявність титриметричних або спектрофотометричних методик аналізу.

Мазь, виготовлена на основі мазі гідрокортизону бутирату та ацетату 1 %. Для аналізу якості мазі для кількісного визначення прокаїну гідрохлориду запропонована спектрофотометрична методика (за реакцією діазотування з наступним азосполученням), як і для кількісного визначення нітрофуралу (за утворенням забарвленого продукту після реакції з натрію гідроксидом). Для кількісного визначення гідрокортизону бутирату розроблено спектрофотометричну методику за утворенням фенілгідразону після його відділення від інших компонентів з використанням модифікованої реакції на неомілювані речовини. Параметри верифікації та валідації усіх методик відповідають критеріям.

Для вивчення хімічної стабільності мазі розроблена методика одночасного кількісного визначення всіх АФІ методом ВЕРХ. Аналіз проводили на рідинному хроматографі Waters Alliance 2695 Separations Module з використанням колонки ACE C18 (250 мм×4,6 мм, 5 мкм) з градієнтним елююванням. Отримана хроматограма свідчить про належне розділення компонентів (рис. 15).

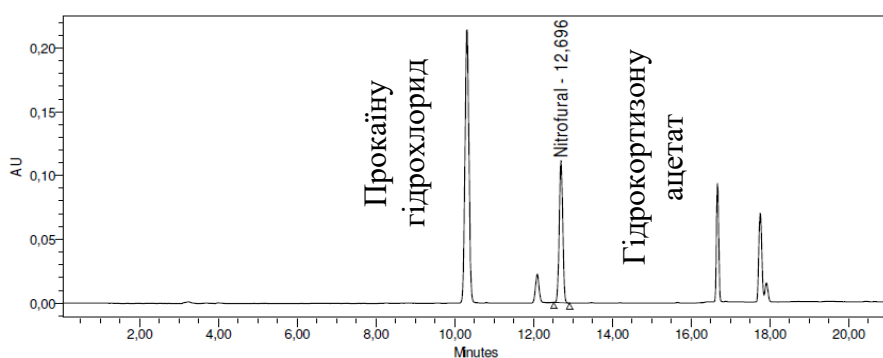


Рис. 15 Хромотограма витягу з мазі з гідрокортизону ацетатом

Параметри придатності системи для аналізу та валідаційні характеристики методики не перевищують встановлені критерії (табл. 9).

Таблиця 9

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення компонентів мазі з гідрокортизону ацетатом

Валідаційна характеристика	Нітро-фура-л	Прокаїну гідрохлорид	Гідрокортизону ацетат
<i>b</i>	0.98	0.95	0.93
<i>a</i>	2.20	4.26	5.06
Критерій статистичної незначущості <i>a</i>	2.20 < 2.68	4.26 > 1.50	5.06 > 1.80
Критерій практичної незначущості <i>a</i>	2.20 < 5.12	4.26 < 5.12	5.06 < 5.12
<i>S₀</i>	1.83	1.32	1.61
Критерій для залишкового стандартного відхилення <i>S₀</i> < 1.85			
<i>r</i>	0.9683	1.0000	0.9999
Критичне значення коефіцієнта кореляції (<i>min r</i>): <i>R_c</i> ≥ 1.0000			
<i>δ</i>	0.18	0.90	0.02
Критерій статистичної незначущості	0.67	0.96	0.37
Критерій практичної незначущості <i>δ, %</i> ≤ 1.02			
<i>Δ_Z</i>	3.09	1.64	1.70

Мазь, виготовлена на основі мазі з тетрацикліну гідрохлоридом 3 %. Для кількісного визначення тетрацикліну гідрохлориду розроблено схему його відділення від інших компонентів мазі та методику аналізу методом спектрофотометрії. Для визначення суми сульфаниламідів та прокаїну гідрохлориду рекомендовано використовувати метод нітритометрії, вміст останнього визначали методом спектрофотометрії за утворенням забарвленого комплексу з метиловим оранжевим. Валідаційні та метрологічні характеристики методик відповідають вимогам.

Для вивчення хімічної стабільності мазі розроблено методику одночасного кількісного визначення АФІ методом ВЕРХ. Аналіз проводили градієнтним елююванням на рідинних хроматографах Waters Alliance 2695 Separations Module та Shimadzu Nexera X2 LC-30AD (Японія) з використанням колонки ACE C18 (250 мм×4,6 мм×5 мкм). Отримана хроматограма свідчить про належне розділення компонентів (рис. 16).

Менш затратним та перспективнішим, ніж ВЕРХ, методом є УЕРХ. Використання останнього дозволяє розділяти багатокомпонентні суміші,

скоротивши час аналізу та витрати реактивів. Тому розроблену методику було перенесено на хроматограф UPLC Waters Acquity H з колонкою Acquity UPLC BEH C18 (50 мм×2,1 мм×1,7 μм). Для досліджень використані елюенти, аналогічні дослідженням за методикою ВЕРХ. Час утримування сульфаніаміду склав 0.53 хв, прокаїну гідрохлориду 2.76 хв, тетрацикліну гідрохлориду 3.50 хв, а загальний час аналізу 10 хв (рис. 17).

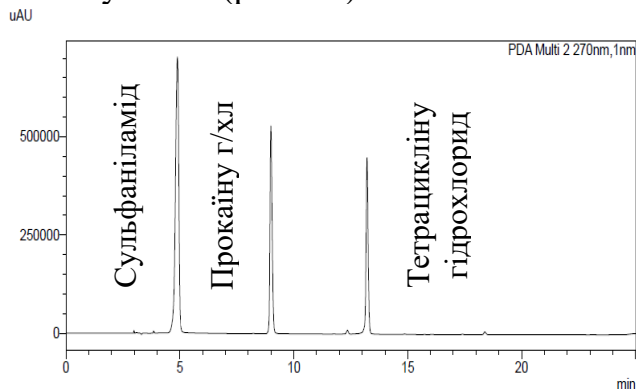


Рис. 16 Хроматограма метанольного витягу з мазі з тетрацикліну гідрохлоридом (ВЕРХ)

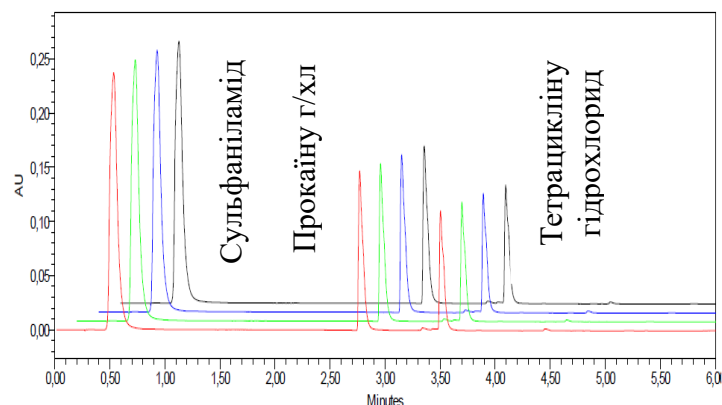


Рис. 17 Хроматограма метанольного витягу з мазі з тетрацикліну гідрохлоридом (УЕРХ)

Валідаційні характеристики методики не перевищують критерії (табл. 10).

Таблиця 10

Валідаційні характеристики методики кількісного визначення компонентів мазі з тетрацикліну гідрохлоридом (метод УЕРХ)

Валідаційна характеристика	Отримане значення		
	Сульфаніамід	Прокаїну гідрохлорид	Тетрацикліну гідрохлорид
b	0.97	0.98	0.98
a	2.15	0.52	0.52
Критерій статистичної незначущості a	2.03	1.72	2.35
Критерій практичної незначущості $a=5.12$			
S_0	1.75	1.18	1.35
Критерій для залишкового стандартного відхилення $S_0 < 1.86$			
r	0.9976	1.0000	1.0000
Критичне значення коефіцієнта кореляції (min r): $R_c \geq 1.0000$			
Δ_z	1.32	0.66	0.66
Критерій для одностороннього довірчого інтервалу $\Delta_z \leq 3.20$			
δ	0.11	0.48	0.92
Критерій статистичної незначущості δ	0.27	0.13	0.13
Критерій практичної незначущості $\delta = 1.02 \%$			

Мазі з компонентами рослинного походження. Найоптимальнішими для проведення кількісного аналізу та вивчення стабільності даних мазей є

хроматографічні методи, які дозволяють одночасно визначити вміст біологічно активних сполук без довготривалої пробопідготовки. Особливо корисними вони будуть для аналізу мазей з настоянками. Проведені дослідження з вивчення можливості використання парофазного аналізу, ГХ-МД та ГХ-ПД з цією метою свідчать про перспективність такого ходу аналізу. В результаті аналізу мазей з настоянкою календули, евкалипту та їх поєднання першими двома методами ідентифіковано сполуки-маркери за площею піка яких можна проводити необхідний аналіз. Розроблено методу кількісного визначення 1,8-цинеолу в мазі з настоянкою евкалипту методом ГХ-ПД для вивчення її хімічної стабільності. Параметри придатності системи та значення валідаційних характеристик відповідають вимогам.

Розділ 5. Розробка науково-методологічних підходів до валідації технології виготовлення мазей в аптеках. Технологія виготовлення є ще одним із основних факторів ризику для якості МВА. Оцінка її впливу та визначення критичних етапів процесу може бути здійснена шляхом проведення валідації. Виготовлення мазей складається з декількох етапів, кожен з яких характеризується певним рівнем ризику. Найбільшим ризиком для МВА характеризується безпосередньо сам процес виготовлення (зважування, відмірювання, дозування компонентів та ін.). Для зважування та дозування аптеки зазвичай використовують ручні або електронні ваги, кожен з яких характеризується відповідною похибкою. Оцінка її величини для виготовлення мазей показала можливість використання як ручних, так і електронних вагів. Звичайно, при використанні ручних вагів похибка виготовлення дещо вища, однак її величина свідчить про відсутність суттєвого впливу на якість готової ЛФ. Порівняння здійснювали з існуючими вимогами Наказу № 812 від 17.10.2012 р. МОЗ України до допустимих відхилень у масі окремих компонентів МВА.

Прописи МВА для індивідуального пацієнта характеризуються різноманітним складом. Проведено оцінку повної невизначеності виготовлення таких мазей шляхом порівняння з максимальним значенням відхилення, допустимим в загальній масі мазей. Встановлено, що вона не має прямої залежності від їх загальної маси та не завжди залежить від кількості інгредієнтів. Наприклад, для досліджуваних МВА з загальною масою 30.0 та 50.0 г зі збільшенням кількості інгредієнтів збільшувались значення загальної невизначеності виготовлення. В той же час, для МВА з загальною масою 20.0 та 100.0 г зі збільшенням кількості інгредієнтів значення невизначеності зменшувались. Найбільше величина загальної невизначеності виготовлення всіх досліджуваних мазей залежить від маси кожного окремого інгредієнту. Найвищим значення загальної невизначеності виготовлення є у МВА до складу яких входять інгредієнти з масою менше 0.1 г.

Валідація технологічного процесу є додатковою гарантією якості мазей, однак її проведення не потрібне для мазей для індивідуального пацієнта, які відпускаються лише інколи. Мазі для індивідуального пацієнта, які відпускаються часто, нові мазі та мазі, які виготовляються про запас повинні проходити цю процедуру. Звичайно, технологія виготовлення багатьох мазей відпрацьована роками і забезпечує отримання якісного продукту, однак її оцінку до цього проведено не було.

Валідація технології виготовлення мазей Симановського та дефлагілової показала відсутність значного впливу обладнання та процесів на якість готового продукту. Вона дозволила виділити загальні критичні етапи цього процесу:

- безпосередньо етапи виготовлення мазі;
- контроль якості;
- упаковка;
- маркування.

За результатами проведених досліджень сформовані загальні підходи до проведення валідації технології виготовлення МВА (схема 2).



Схема 2 Рекомендації з проведення валідації технологічного процесу виготовлення мазей в аптеках

Розділ 6. Теоретичне та експериментальне обґрунтування принципів дослідження стабільності МВА. Стабільність є обов'язковою умовою застосування будь-яких ЛЗ. З врахуванням міжнародного досвіду та з використанням національних вимог до оцінки відповідності МВА параметрам безпеки, ефективності та якості рекомендовано вивчення чотирьох видів стабільності (схема 3) та сформовано рекомендації по порядку його проведення.

Особливістю мазей є необхідність визначення механічної стабільності, яка характеризує збереження її однорідності та споживчих характеристик в процесі застосування. Висновок про можливість збільшення термінів придатності МВА робиться лише за умови її відповідності вимогам до всіх видів стабільності.

Проведені дослідження хімічної стабільності мазей, які готуються про запас (мазі Симановського та дефлагілова, крем з метронідазолом), свідчать про її збереження протягом 2, 3 та 6 місяців відповідно. Інші результати отримані в результаті аналізу мазей, виготовлених на основі мазей промислового виробництва. Проведене вивчення хімічної стабільності мазі з тетрацикліновою маззю 3 % показало її збереження протягом 6 місяців без появи додаткових домішок. В той же

час мазь, виготовлена на основі мазі гідрокортизонової 1 % не пройшла випробування, оскільки нітрофураї є нестабільною речовиною.

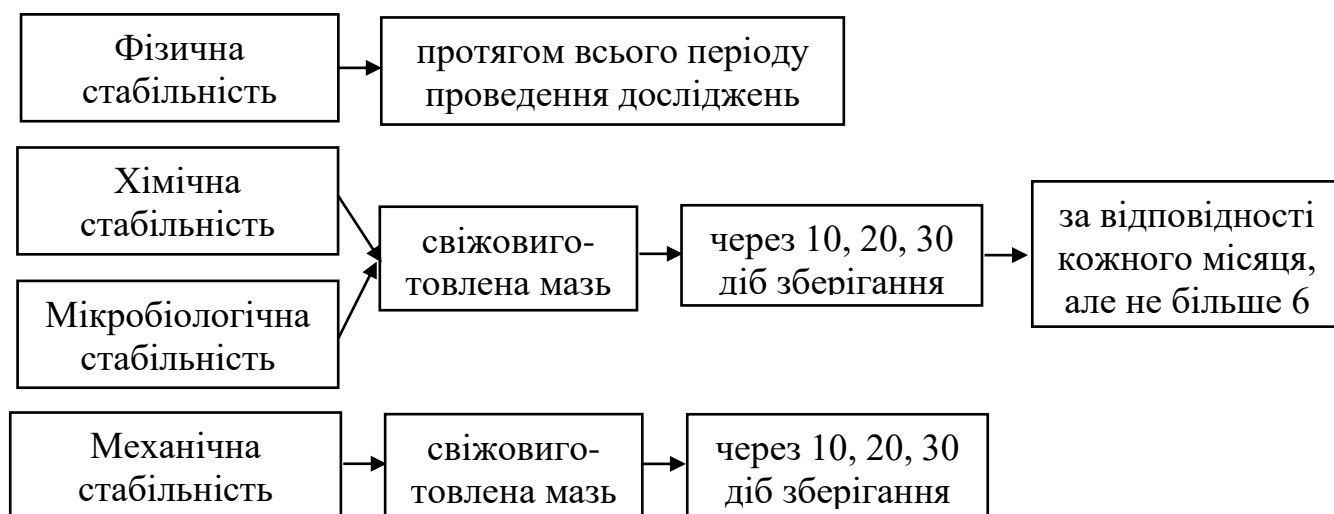


Схема 3 Порядок вивчення різних видів стабільності МВА

Запропоновані підходи до вивчення хімічної стабільності мазей з рослинними компонентами довели можливість їх використання для контролю якості та вивчення стабільності мазей. Досліджена хімічна стабільність мазі з настійкою евкаліпту за вмістом 1,8-цинеолу свідчить про можливість збільшення терміну її придатності навіть до 6 місяців.

Мікробіологічна чистота досліджуваних мазей в більшості випадків відповідає критеріям протягом 6 місяців. Лише в мазі з вітамінами і оліями та комбінованій мазі з настійками евкаліпту і календули через 120 днів зафіксована надмірна кількість грибів.

Експериментальні дослідження структурно-механічних властивостей мазей свідчать про можливість оцінки їх структурно-механічних властивостей (за реограмами плинності) (рис. 18). Крім цього, такий хід аналізу дозволяє оцінити вплив додавання інших АФІ до складу мазей промислового виробництва на структурно-механічні властивості МВА.

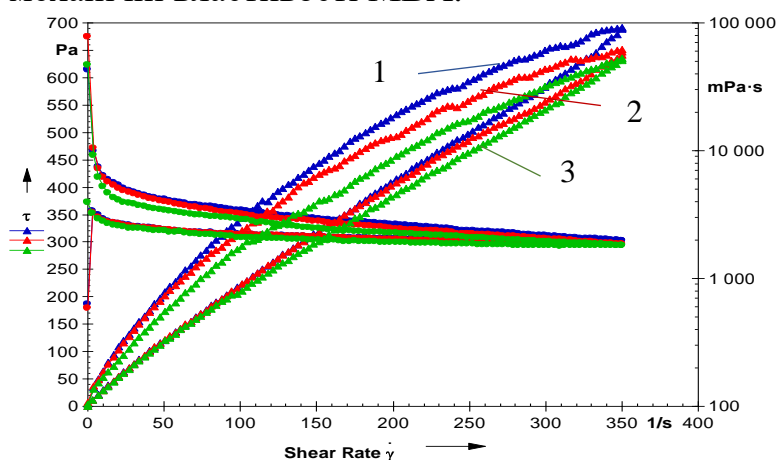


Рис. 18 Реограми плинності мазі дефлагілової та графік залежності її структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву (1-10 днів зберігання, 2- 20 днів зберігання, 3-30 днів зберігання)

Розділ 7. Обґрунтування структури монографій на МВА. За результатами проведених досліджень сформовано рекомендації щодо алгоритму розробки та

структури монографій на різні категорії мазей. При створенні монографій МВА можна умовно розділити на три категорії: мазі для індивідуального пацієнта, які виготовляються лише інколи; мазі для індивідуального пацієнта, які зустрічаються часто та мазі, які виготовляються про запас (серійно). Виготовлення першої категорії мазей зазвичай проводиться керуючись знаннями та досвідом провізора/фармацевта за загальними правилами аптечної технології. Контроль якості таких МВА в основному не проводиться. Інші ж дві категорії потребують наявності відповідної документації при виготовленні для гарантії їх належної якості. Для цих категорій можуть вводитись монографії до ДФУ, що особливо важливо для мазей, які виготовляються серійно. Їх наявність допоможе стандартизувати технологію та проводити контроль якості мазей за оптимальними валідованими методиками контролю якості.

На основі проведених досліджень, з врахуванням міжнародного досвіду зі створення монографій на МВА та національних особливостей рекомендована наступна структура монографій на МВА (табл. 11):

Таблиця 11

Рекомендована структура монографій на МВА

<i>Структура монографії на мазі, які добре відомі та мазі для індивідуального пацієнта, які виготовляються часто</i>	<i>Структура монографії для мазей, які виготовляються про запас (серійно)</i>
Назва мазі	Назва мазі
Склад мазі	Склад мазі
Перелік монографій ДФУ, яким повинна відповідати мазь	Перелік монографій ДФУ, яким повинна відповідати мазь
Відсотковий вміст діючих речовин	Відсотковий вміст діючих речовин
Опис	Опис
Технологія виготовлення	Технологія виготовлення
-	Ідентифікація
-	Кількісне визначення
Упаковка	Упаковка
Зберігання	Зберігання (з вказівкою терміну придатності після виготовлення)
Маркування	Маркування

За сформованими рекомендаціями розроблено проекти монографій «Мазь Симановського» та «Мазь дефлагілова».

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення проблеми відсутності фармакопейної концепції якості МВА. Шляхом оцінки ризиків визначено критичні фактори впливу на якість МВА, а експериментальними дослідженнями обґрунтовано перелік необхідних показників її контролю. За результатами роботи до ДФУ введено монографії на жирні олії та оновлено вимоги до виготовлення нестерильних ЛЗВА.

1. Аналіз вимог до впровадження принципів СЗЯ у виробничих аптеках показав неузгодженість нормативної бази України та, з врахуванням досвіду зарубіжних країн, дозволив обрати оптимальні вимоги для подальшої адаптації. Фрагменти дисертаційного дослідження використані для адаптації Настанови PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» та її імплементації в Настанову «*Лікарські засоби. Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я*». На їх основі проведено оновлення фармакопейних вимог до виготовлення та контролю якості нестерильних ЛЗ в умовах аптек.

2. Для виділення параметрів стандартизації визначено критичні етапи виготовлення мазей в аптеках. Шляхом ідентифікації ризиків для якості виділено 42 потенційних дефекти, структурування яких показало наявність шести основних категорій ризику для якості МВА: персонал; АФІ та допоміжні речовини; приміщення та обладнання; технологія виготовлення; стабільність та контроль якості. Виділено потенційні дефекти якості для кожної з категорій ризику та сформовано рекомендації щодо попередження їх виникнення.

3. Вперше за розробленими критеріями та результатами анкетування співробітників виробничих аптек здійснена кількісна оцінка ризиків для якості МВА. Величина бальних значень наслідків потенційних дефектів свідчить про найвагоміший їх вплив на якість мазей. Вперше проведено оцінку впливу можливих дефектів якості мазей на якість, ефективність та безпеку. Величина значимості (якість 7,1 бала, безпека 7,0 балів, ефективність 6,7 бала) свідчить про однакову важливість кожної з категорій. За величиною ПЧР в обох етапах анкетування виділено основні групи ризику для якості МВА: дефекти, пов'язані зі складом/технологією (29 % та 23 %) та мікробіологічною чистотою (23 % та 20 %).

4. Для вирішення питання збереження стабільності стандартизовано компоненти основи МВА (вазелін, ланолін і базаліс) та жирні олії (соняшникова, персикова та абрикосова), які часто є їх допоміжними компонентами. Доведено збереження стабільності вазеліну протягом 2,2 років, ланоліну – 10,5 місяців, базалісу – 2,2 років при їх зберіганні в аптечних умовах в різних контейнерах. Проведена оцінка числових показників жирних олій встановила відсутність залежності кислотного числа від терміну придатності олії на відміну від перекисного та йодного чисел.

5. З використанням методу ГХ-ПД вперше стандартизовано жирнокислотний склад олій на колонках довжиною 30 та 100 м. Чотирма основними їх ЖК є стеаринова, пальмітинова, олеїнова та лінолева. Соняшникова олія характеризується найбільшим вмістом лінолевої (56,53 %) та олеїнової (31,28 %) кислот, як і абрикосова та персикова олії (олеїнова (67,21 % та 63,29 %); лінолева (22,13 % та 25,40 %)), однак в іншому співвідношенні. Встановлено відсутність залежності жирнокислотного складу олій від терміну зберігання. Вміст ерукової кислоти в зразках всіх олій складає менше 0,1 %. За результатами досліджень до Доповнення 5 ДФУ 2.0 введено монографії «Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N.

6. Обґрунтоване використання методик для проведення кількісного визначення та вивчення хімічної стабільності АФІ різних категорій мазей. Для

кількісного визначення АФІ проведено розробку, верифікацію та валідацію титриметричних (натрію тіосульфат, прокаїну гідрохлорид, сульфаніламід, цинку оксид) та спектрофотометричних (фенілефрину гідрохлорид, сечовина, тетрацикліну гідрохлорид, гідрокортизону бутират, прокаїну гідрохлорид, нітрофурал) методик. Доведена можливість використання методів парофазного аналізу, ГХ-МС та ГХ-ПД для вивчення хімічної стабільності або експрес-аналізу мазей з рослинними компонентами. Для вивчення стабільності мазей, виготовлених про запас та на основі мазей промислового виробництва розроблено та валідовано методики одночасного кількісного визначення АФІ методом ВЕРХ, які дозволяють визначити появу домішок в процесі зберігання.

7. Обґрунтовано підходи до валідації технології різних категорій МВА. Для її стандартизації оцінено внесок величини невизначеності дозування для ряду прописів з використанням різних вагів. Доведено, що використання вагів ручних в багатьох випадках дозволяє отримати якісний продукт, а величина відхилення не значно перевищує невизначеність виготовлення при використанні електронних вагів. Виділено фактори ризику для процесу дозування. Проведена валідація технології виготовлення мазей, які готуються про запас дозволила визначити критичні етапи процесу та сформувані рекомендації по їх контролю.

8. Сформовано рекомендації по оцінці стабільності МВА. Для оцінки можливості продовження термінів придатності ряду мазей проведено вивчення фізичної, хімічної, мікробіологічної та механічної стабільності. За результатами досліджень рекомендовано збільшити терміни придатності мазей Симановського до 2 місяців; дефлагілової до 3 місяців; крему з метронідазолом до 6 місяців, як і мазі з настійкою евкаліпту (за результатами визначення вмісту 1,8-цинеолу). За необхідності може бути збільшений термін зберігання мазі з тетрацикліну гідрохлоридом. Доведено можливість використання параметрів механічної стабільності для оцінки впливу на якість мазі промислового виробництва додавання інших АФІ при виготовленні мазей в аптеках.

9. За результатами досліджень розроблено національну фармакопейну концепцію якості МВА та обґрунтовано структуру монографій на різні категорії мазей. За сформованими рекомендаціями розроблено проекти монографій «Мазь Симановського» та «Мазь дефлагілова». Фрагменти дисертаційних досліджень використані для впровадження монографії «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках» до ДФУ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савченко Л. П., Георгіянц В. А., Бисага Є. І. Кваліфікація вагового обладнання для виготовлення екстемпоральних лікарських засобів *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 4. С. 460–464. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).
2. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення / Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, К. А. Умінська, Н. В. Донченко. *Український медичний альманах*. 2013. Том 16, № 1. С. 98–99. (Особистий внесок –

- постановка задачі дослідження, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).*
3. Савченко Л. П. Оцінка невизначеності приготування м'яких лікарських форм аптечного виготовлення. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22, кн. 4. С. 313–318.
 4. Савченко Л. П. Фармакопейні вимоги до контролю якості м'яких лікарських форм аптечного виготовлення. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 149–152.
 5. Визначення ступеня зміни реологічних параметрів екстемпоральної мазі з гідрокортизону бутиратом у процесі зберігання / Л. П. Савченко, В. О. Вракін, Г. П. Кухтенко, В. А. Георгіянц. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 85–88. *(Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних та встановленні ступеня зміни реологічних параметрів з часом, написанні та оформленні статті).*
 6. Дослідження реологічних властивостей комбінованої екстемпоральної мазі з гідрокортизону бутиратом / Л. П. Савченко, В. О. Вракін, Г. П. Кухтенко, В. А. Георгіянц. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 1. С. 44–48. *(Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних та встановлення залежності зміни реологічних параметрів готових мазей від додавання інших компонентів, написанні та оформленні статті).*
 7. Аналіз стабільності вазеліну в процесі зберігання в умовах аптеки / Л. П. Савченко, М. О. Хмельова, О. А. Євтіфєєва, В. А. Георгіянц. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 64–67. *(Особистий внесок – участь в плануванні досліджень, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).*
 8. Савченко Л. П. Кваліфікація обладнання для виготовлення і контролю якості мазей в умовах аптеки. Повідомлення 1. Обладнання для змішування. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 1. С. 4–7.
 9. Stability estimation of the wool fat substance when storing in pharmacy / L. P. Savchenko, M. O. Khmelyova, O. A. Yevtifeyeva, V. A. Georgiyants. *News of pharmacy*. 2015. № 2 (82). P. 17–20. *(Особистий внесок – участь в плануванні досліджень, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).*
 10. Вракін В. О., Савченко Л. П., Георгіянц В. А. Вибір методик ідентифікації компонентів екстемпоральної мазі. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 300–305. *(Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в аналізі, обґрунтуванні методів аналізу та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).*
 11. Оцінка мікробіологічної стабільності екстемпоральної мазі для назального застосування / К. А. Умінська, О. П. Стрілець, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 366–370. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі, узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).*

12. Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины / А. А. Здорик, Л. П. Савченко, В. А. Георгиянц, А. И. Гризодуб. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. Июль-сентябрь, 2016. № 3. С. 12–15. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, участь в пропозиції формування монографій для мазей, аналізі та узагальненні даних по м'яким лікарським формам, участь у написанні статті).
13. Development and validation of tetracycline hydrochloride assay procedure by spectrophotometry in compounded ointment / I. Bezruk, V. Vraikin, L. Savchenko, A. Materiienko, V. Georgiyants. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2017. Vol. 4, № 1. P. 33–38. (Особистий внесок – планування дослідження, участь в аналізі та виборі оптимального розчинника, узагальненні експериментальних даних, написанні статті).
14. Розробка методик кількісного визначення прокаїну гідрохлориду та сульфаніламиду в складі багатокомпонентної екстемпоральної мазі / І. В. Безрук, В. О. Вракін, Л. П. Савченко, А. С. Матерієнко, В. А. Георгіянц. *Scientific Journal «Science Rise: Pharmaceutical Science»*. 2017. Т. 7, № 3. С. 43–47. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі та виборі методик, узагальненні експериментальних даних, написанні статті).
15. Selective spectrophotometric method for the hydrocortisone butyrate quantitative determination in compounding ointment in presence of nitrofurazone and procaine hydrochloride / L. P. Savchenko, V. O. Vraikin, V. O. Grudko, T. V. Krutskikh, V. K. Yakovenko, V. A. Georgiyants. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 7 (08). P. 062–068. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі та виборі методики, узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).
16. Савченко Л. П., Умінська К. А., Георгіянц В. А. Використання методу Headspace для експрес-аналізу екстемпоральної мазі з настоянками календули та евкаліпту. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 115–122. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).
17. Selection and verification of the method for phenylephrine hydrochloride assay in Simanovsky ointment / L. Savchenko, K. Uminska, N. Bevz, V. Georgiyants. *Scientific Journal «Science Rise: Pharmaceutical Science»*. 2018. Vol. 1 (11). P. 26–31. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).
18. Development and validation of a gas chromatographic method for the menthol assay in compounding ointment / L. P. Savchenko, L. Ivanauskas, K. A. Uminska, Z. Barsteigiene, V. A. Georgiyants. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. Vol. 10 (3). P. 450–453. (Особистий внесок – планування досліджень, постановка задачі, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті).
19. Savchenko L. P., Uminska K. A., Georgiyants V. A. Verification of the zinc oxide assay method in Simanovsky ointment for its chemical stability estimation. *International Journal For Research In Biology & Pharmacy*. 2018. Vol. 4, Is. 3. P.

- 23–31. (*Особистий внесок – планування досліджень, постановка задачі, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті*).
20. Identification of Calendula and Eucalyptus alcoholic tinctures volatile compounds in the compounding ointment by Gas chromatography-mass spectrometry / L. P. Savchenko, L. Ivanauskas, K. A. Uminska, V. A. Georgiyants. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 12 (1), Suppl. Issue. P. 145–150. (*Особистий внесок – планування досліджень, постановка задачі, участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті*).
21. Savchenko L. P., Ivanauskas L., Georgiyants V. A. Development and validation of the UPLC method for the simultaneous assay of the compounding ointment components. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 8 (05). P. 061–067. (*Особистий внесок – планування досліджень, постановка задачі, проведення аналізу та узагальнення експериментальних даних, написання та оформлення статті*).
22. Савченко Л. П., Георгіянц В. А. Сучасні тенденції аптечного виготовлення лікарських засобів та його законодавче регулювання в зарубіжних країнах. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 6–17. (*Особистий внесок – участь у проведенні аналітичного огляду досвіду виготовлення лікарських засобів в аптеках зарубіжних країн та вимог до них, написанні та оформленні статті*).
23. Determination of fatty acids composition of Sunflower oil refined and possibility of its changing during storage period / L. Savchenko, L. Ivanauskas, T. Alekseeva, N. Harna, V. Georgiyants. *Scientific Journal «Science Rise: Pharmaceutical Science»*. 2020. Т. 27, № 5. С. 37–42. (*Особистий внесок – постановка задачі, проведення аналізу та узагальненні експериментальних даних, написанні та оформленні статті*).
24. Спосіб спектрофотометричного визначення тетрацикліну гідрохлориду в складі комбінованих екстемпоральних лікарських форм / І. В. Безрук, В. О. Вракін, А. С. Матерієнко, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц: пат. 120550 на корисну модель України: МПК G01J 3/12, G01N 33/15, A61K 9/06. № у 2017 04361; заявл. 03.05.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21. (*Особистий внесок – планування досліджень, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту*).
25. Спосіб спектрофотометричного визначення гідрокортизону бутирату в мазі аптечного виготовлення в присутності нітрофуралу та прокаїну гідрохлориду / Л. П. Савченко, В. О. Вракін, В. О. Грудько, В. А. Георгіянц. Пат. 124688 України: МПК G01N 33/15, G01J 3/12. № у 2017 07297; заявл. 11.07.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. (*Особистий внесок – планування досліджень, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту*).
26. Савченко Л. П., Іванаускас Л., Георгіянц В. А. Спосіб кількісного визначення сульфаніламідів, прокаїну гідрохлориду та тетрацикліну гідрохлориду в складі комбінованої екстемпоральної мазі: пат. 125632 на корисну модель України: МПК G01N 30/00. № у 2018 01086; заявл. 05.02.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. (*Особистий внесок – планування досліджень, участь у проведенні*

патентного пошуку, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту).

27. Спосіб кількісного визначення ментолу в складі комбінованої екстемпоральної мазі методом газової хроматографії / Л. П. Савченко, К. А. Умінська, Л. Іванаускас, В. А. Георгіянец: пат. 126228 на корисну модель України: МПК G01N 30/00, A61K 31/01, A61K 9/06. № у 2018 00041; заявл. 02.01.2018; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. (*Особистий внесок – планування досліджень, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту*).
28. Савченко Л. П., Вракін В. О., Георгіянец В. А. Контроль якості комбінованих мазей аптечного виготовлення. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квітня 2012 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2012. С. 158.
29. Савченко Л. П., Георгіянец В. А. Валідація технологічного процесу – важливий етап управління якістю ліків аптечного виготовлення. *Управління якістю в фармації*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 12 жовтня 2012 р. Харків, 2012. С. 129.
30. Порівняння фармакопейних підходів до контролю якості мазей аптечного виготовлення / Л. П. Савченко, В. А. Георгіянец, К. А. Умінська, В. О. Вракін. *Управління якістю в фармації*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 114.
31. Савченко Л. П., Вракін В. А., Георгіянец В. А. Разработка методики качественного анализа гидрокортизона бутирата в составе комбинированной экстемпоральной мази. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики*: матеріали наук.-практ. конф., м. Одеса, 20-21 червня 2014 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2014. С. 9–11.
32. Сучасні підходи до контролю якості м'яких лікарських форм аптечного виготовлення / Л. П. Савченко, К. А. Умінська, В. О. Вракін, В. А. Георгіянец. *Аналітична хімія у фармації*: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19-20 березня 2015 р. Харків, 2015. С. 73–75.
33. Savchenko L., Vraikin V., Georgiyants V. Development of the hydrocortisone butyrate qualitative determination method. *44th Conference Drug Synthesis and Analysis*, Brno, Czech Republic, 2-4 Sept. 2015. *Ceska a slovenska farmacie*. 2015. № 6. P. 275.
34. Вракін В. О., Савченко Л. П., Георгіянец В. А. Розробка методики кількісного визначення гідрокортизону бутирату в екстемпоральній мазі з новокаїном та фурациліном. *Аналітична хімія у фармації*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 17 березня 2016 р. Харків, 2016. С.92–93.
35. Контроль мікробіологічної чистоти мазей аптечного виготовлення як гарантія їх безпеки та якості / Л. П. Савченко, К. А. Умінська, В. О. Вракін, В. А. Георгіянец, О. П. Стрілець. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. Харків, 2016. С. 169–170.
36. Vraikin V. O., Savchenko L. P., Georgiyants V. A. Development of method for nitrofuril quantitative determination in compounding ointment. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIII International scientific and practical*

- conference of young scientists and students, Kharkiv, April 21 2016. In 2 vol. Vol. 1. Kharkiv: Publishing Office NUPh, 2016. P. 223.
37. Екстемпоральні мазі: аналіз якості за сучасними вимогами / Л. П. Савченко, К. А. Умінська, В. О. Вракін, В. А. Георгіянец. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 вересня 2016 р. У 2 т., Т. 1., Харків: Вид-во НФаУ, 2016. С. 210.
38. Савченко Л. П., Умінська К. А., Георгіянец В. А. Розробка методики кількісного визначення ментолу в екстемпоральній мазі. *Управління якістю в фармації*: матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 травня 2017 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2017. С. 153.
39. Development of the quality control methods for analysis of combined extemporaneous ointment / I. V. Bezruk, V. O. Vraikin, L. P. Savchenko, A. S. Materiienko, V. A. Georgiyants. *Управління якістю в фармації*: матеріали XI наук.-практ. конф., м. Харків, 19 травня 2017 р. Харків, 2017. С. 8–9.
40. Stability evaluation of extemporal ointment / I. V. Bezruk, R. M. N. Rihah, V. O. Vraikin, L. P. Savchenko, A. S. Materiienko, V. A. Georgiyants. *Сучасний вимір медичної науки та практики*: збірник матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 12-13 травня 2017 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2017. С. 97–99.
41. Савченко Л. П., Уминская Е. А., Георгіянец В. А. Headspace анализ в исследовании экстемпоральной мази с растительными настойками. *Медицині науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі*: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 16-17 червня 2017 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2017. С. 20–21.
42. Studying of the compounding ointment with Eucalyptus tincture rheological parameters / L. P. Savchenko, K. A. Uminska, G. P. Kukhtenko, V. A. Georgiyants. *Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice: the 8th International Conference*, Kaunas, Lithuania, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 28–29.
43. Верификация ВЭЖХ-методики для изучения химической стабильности 2 % крема с метронидазолом / Л. П. Савченко, А. В. Мигаль, В. А. Георгіянец, Л. Иванаускас. *Приоритеты фармации и стоматологии от теории к практике*: сборник материалов VI науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Алматы, Казахстан, 24 ноября 2017. Алматы, 2017. С. 61–62.
44. Использование метода газовой хроматографии с масс-детектором для изучения стабильности экстемпоральных мазей / Л. П. Савченко, Е. А. Уминская, В. А. Георгіянец, Л. Иванаускас, Н. Б. Саидов. *Наука и инновация*. 2017. № 3. С. 36–38.
45. Development and validation of the GC method for the chemical stability estimation of the compounding ointment with Eucalyptus tincture / V. Georgiyants, L. Savchenko, K. Uminska, L. Ivanauskas. *ChemCYS 2018: Chemistry Conference for Young Scientists*, Blankenberge, Belgium, 21-23 February 2018. Blankenberge, 2018. P. 63.
46. Умінська К. А., Савченко Л. П., Георгіянец В. А. Дослідження хімічної стабільності мазі Симановського. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і*

- лікарських субстанцій*: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, Харків, 12-13 квітня 2018. Харків, НФаУ, 2018. С. 351.
47. Розробка та валідація ВЕРХ-методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в складі мазі Симановського / Л. П. Савченко, Л. Іванаускас, А. В. Мигаль, В. А. Георгіянец. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018. Харків: НФаУ, 2018. С. 231.
 48. Identification of fatty oils in different peach oils by HPTLC with usage Nano-Sil C₁₈-100/UV₂₅₄ glass plate / I. Bezruk, L. Savchenko, M. Marksa, L. Ivanauskas, V. Georgiyants. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали III міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-28 листопада 2018. Харків: НФаУ, 2018. С. 5.
 49. Savchenko L., Materiienko A., Georgiyants V. Stability studies of the compounding suspension from stomatitis. *Science and Practice 2018: the 9th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, Lithuania, 9 November 2018. Kaunas, 2018. P. 62.
 50. Analysis of Ukrainian sunflower oil quality parameters in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia / O. O. Onyshchenko, L. P. Savchenko, L. O. Petrushova, T. V. Alexeeva. *Topical issues of new medicines development: abstracts of XXVI International scientific and practical conference of young scientists and students*, Kharkiv, 10-12 April 2019. Kharkiv: Publishing Office NUPh, 2019. P. 71–72.
 51. Chemical stability estimation of the deflagilic ointment / L. Savchenko, A. Materiienko, L. Ivanauskas, V. Georgiyants. *Baltpharm forum 2019. Pharmacists as drug experts: their role in health care system: The 22nd annual international scientific-practical conference*, Kaunas, Lithuania, 13-14 April 2019. Kaunas, 2019. P. 17.
 52. Савченко Л. П., Іванаускас Л., Георгіянец В. А. Идентификация жирных масел в абрикосовом масле методом ВЭТСХ. *Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновация в медицине*: материалы XIV междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)», Душанбе, Таджикистан, 19 апреля 2019. Душанбе, 2019. С. 380.
 53. Stability estimation of the compounding deflagilic ointment. Savchenko L., Ivanauskas L., Materiienko A., Georgiyants V. *Green medications – by green technologies – for healthy life*: International scientific conference, Tbilisi, Georgia, 27-28 September 2019. Tbilisi, 2019. № 59.
 54. Optimal method derivatization for the fatty acids determination in different oils. Savchenko L., Ivanauskas L., Vasilyeva O., Georgiyants V. “*Farmacines draugijos vaidmuo sveikatinimo sistemoje: praeitis, dabartis ateitis*”: 34th congress and international scientific-practical conference of the Lithuanian Pharmaceutical association, Vilnius, Lithuania, 19 October 2019. Vilnius, 2019. P. 16.

55. Savchenko L., Ivanauskas L., Georgiyants V. Identification of the risks for quality of compounding ointments. *Science and Practice 2019: the 10th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, Lithuania, 15 November, 2019. Kaunas, 2019. P. 77.
56. Савченко Л. П., Іванаускас Л., Георгіянц В. А. Вивчення хімічної стабільності мазі аптечного виготовлення з настойкою евкалипту. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, м. Харків, 25 січня 2020 р. Харків, 2020. С. 130.
57. Savchenko L., Ivanauskas L., Georgiyants V. Validation of the technological process of Deflagil ointment preparation. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation: International Distance Conference*, Kaunas, Lithuania, 8 May, 2020. Kaunas, 2020. P. 36.
58. Савченко Л. П., Іванаускас Л., Георгіянц В. А. Актуальність гармонізації вимог до якості лікарських засобів аптечного виготовлення. Кращі світові практики. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*, присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету, м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 137–138.
59. Савченко Л. П., Підпружников Ю. В., Іванаускас Л., Георгіянц В. А. Кількісна оцінка ризиків для мазей аптечного виготовлення. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів: V міжнар. наук.-практ. дистанційна конф.*, м. Харків, 19 березня 2021 р. Харків, 2021. С. 82.
60. Савченко Л. П., Умінська К. А., Георгіянц В. А. Контроль якості мазі Симановського аптечного виготовлення. К., 2018. Вип. 6. 6 с. (Рішення ЕПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).

Крім наведених, результати дисертаційних досліджень опубліковані ще у 2 тезах доповідей.

АНОТАЦІЯ

Савченко Л.П. Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

У роботі описані науково-методологічні підходи до створення національної фармакопейної концепції якості МВА шляхом теоретичного обґрунтування та проведення ряду експериментальних досліджень.

Вперше проведена оцінка ризиків для якості МВА дозволила виділити основні категорії найбільшого впливу на неї, що стало підґрунтям для експериментальних досліджень. Здійснено оцінку стабільності основ МВА та стандартизацію ряду жирних олій, які часто входять до їх складу. За результатами аналізу останніх до ДФУ введені монографії «Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія

рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N. Теоретично обґрунтовано використання різних методик кількісного визначення АФІ МВА, проведено їх розробку, валідацію чи верифікацію. За оцінкою технології виготовлення мазей виявлено критичні фактори та надано рекомендації щодо вибору оптимального обладнання. Сформовано підходи до вивчення стабільності МВА експериментальні дослідження якої дозволили збільшити терміни придатності більшості з них.

Ґрунтуючись на отриманих результатах запропоновано структуру монографій на різні категорії МВА. Фрагменти дисертаційного дослідження стали підґрунтям для адаптації Настанови PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» та введення до ДФУ монографії «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках».

Ключові слова: мазі, виготовлені в аптеках, стандартизація, оцінка ризиків, жирні олії, валідація технології, стабільність, методики контролю якості.

ANNOTATION

Savchenko L.P. Scientific and methodological approaches to quality assurance of compounded ointments. – Qualifying scientific work manuscript copyright.

The thesis for a doctor pharmaceutical science degree in specialty 15.00.03 – standardization and organization of the medicines producing. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis describes the scientific and methodological approaches to creating a national pharmacopoeial quality conception for compounded ointments (CO) through theoretical justification and the series of experimental researches. The research design was formed considering foreign experience in the usage of quality assurance system (QAS) principles by compounding pharmacies, and objects for it were selected, based on the CO category. Ointments for stock, ointments with plant components, and ointments that are made on the basis of industrial ointments were selected for the research.

To determine the critical factors influencing the quality of the finished CO a risk assessment for it was performed. According to the results of risk identification using brainstorming and the Ishikawa diagram methods, six main risk categories were identified: personnel, APIs and excipients, premises and equipment, manufacturing technology, stability and quality control. The influence factors were defined for each of them and recommendations on the prevention of occurrence of potential defects were formed. The assessment of the categories of consequences, probability of occurrence and possibility of identifying the potential defect (questionnaire 1) and quality, safety and effectiveness (questionnaire 2) were done for the risk's quantity estimation. According to the results of obtained data processing by the FMEA/FMECA method, it was established that the greatest impact on quality exerted by defects related to the microbiological purity of ointments and their composition/compounding technology. Based on the obtained results, a strategy of experimental research was formed.

The standardization of CO auxiliary components was carried out. The period of preservation of the basis components stability during storage in the pharmacy conditions (white soft paraffin and basis of 2,2 years, wool fat substance of 10,5 months) was defined. The results of determining the number values of fatty oils (sunflower, apricot and

peach) showed a correspondence between the value of acid number, increase in peroxide and decrease in iodine value with increasing their shelf life. GC-FID method was used for the standardization of the fatty acid composition of oils using 30 and 100 m columns. The original technique of derivatization was developed during the research. The main fatty acids of all oils in the analysis on both columns were palmitic, stearic, oleic and linoleic. No dependence of fatty acid composition of oils with their shelf life and peroxide value was established. The obtained results became the basis for the creation of monographs «Sunflower oil refined», «Apricot oil refined»^N and «Peach oil refined»^N which were included to the SPhU.

The choice of quality control methods of CO API was substantiated. Methods of titrimetric and spectrophotometric analysis for the API quantitative determination in the studied ointments were verified or validated for using in chemical analysis and validation of preparation technology. A number of chromatographic techniques were developed and validated to determine chemical stability of the studied ointments. Such techniques, in addition to the simultaneous determination of the quantitative content of API, will control the appearance of impurities during the ointment storage. Chromatographic techniques considered to be optimal for use in the analysis of ointments with components of plant origin. Headspace analysis and GC-MS method allow to determine compounds-markers of plant origin, and it is possible to quantify one or more markers for chemical stability estimation by the GC-FID method.

The technology of compounding ointments preparation in pharmacies was evaluated. The calculated value of the ingredient's dosage uncertainty for the 47 ointment prescriptions for an individual patient showed the possibility of using both manual and electronic scales to do it. The main contribution to its value was made by the dosage of ingredients with a mass less than 1.0 g. The increase in the number of components of the ointment didn't always lead to an increase in the dosage error. Validation of the technological process of Simanovsky and deflagyl ointments preparation allowed to identify critical stages of the process, the main of which is directly the compounding process.

The list of researches for studying of CO stability with recommendations on periodicity of their carrying out was offered and substantiated. According to the developed scheme, the study of physical, chemical, microbiological and mechanical stability of ointments was carried out. According to the results of studying the chemical stability by liquid and gas chromatography methods, it considered to be possible to increase the shelf life of Simanovsky ointments up to 2 months, deflagil ointments up to 3 months, metronidazole cream, eucalyptus tincture ointment and ointment with tetracycline hydrochloride up to 6 months. All tested ointments met the requirements for microbiological purity for 6 months, except for ointment with vitamins and oils, as well as ointment with tinctures of calendula and eucalyptus. Studying the change in structural and mechanical properties indicated the preservation of ointments mechanical stability. The possibility of this method using to assess the preservation of quality indicators of industrial ointments after their processing in mortars with the addition of other APIs was substantiated.

Based on the results of the research, the structure of monographs for different categories of CO was proposed. Fragments of dissertation research were used in the

introduction of the monograph «Basic principles of manufacturing non-sterile pharmaceuticals in pharmacies» to the SPhU. The analysis of foreign requirements for the introduction of QAS in compounding pharmacies and a series of discussions with employees of these pharmacies became the basis for the adaptation of the PIC/S Guideline «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*».

Key words: compounded ointments, standardization, risk assessment, fatty oils, technology validation, stability, quality control methods.

АННОТАЦИЯ

Савченко Л.П. Научно-методологические подходы к обеспечению качества мазей аптечного приготовления. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2021.

В работе описаны научно-методологические подходы к созданию национальной фармакопейной концепции качества мазей, приготовленных в аптеке (МПА) путем теоретического обоснования и проведения ряда экспериментальных исследований.

Впервые проведенная оценка рисков для качества МПА позволила выделить основные категории наибольшего влияния, что стало основой для экспериментальных исследований. Осуществлена оценка стабильности мазевых основ и стандартизация ряда жирных масел, которые часто входят в их состав. По результатам анализа масел в ГФУ введены монографии «Подсолнечное масло рафинированное», «Абрикосовое масло рафинированное»^N и «Персиковое масло рафинированное»^N. Теоретически обосновано использование разных методик количественного определения АФИ МПА, проведена их разработка, валидация или верификация. По результатам оценки технологии приготовления мазей выделены критические факторы и сформированы рекомендации по выбору оптимального оборудования. Разработаны подходы к изучению стабильности МПА экспериментальные исследования которой позволили увеличить срок годности большинства исследуемых мазей.

Основываясь на полученных результатах предложена структура монографий на разные категории МПА. Фрагменты диссертационного исследования стали основой для адаптации Руководства PIC/S «*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*» и включения в ГФУ монографии «Основные принципы приготовления нестерильных фармацевтических препаратов в аптеках».

Ключевые слова: мази аптечного приготовления, стандартизация, оценка рисков, жирные масла, валидация технологии, стабильность, методики контроля качества.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ГХ-МС – газова хроматографія з мас-детектором

ГХ-ПД – газова хроматографія з полуменево-іонізаційним детектором

ДСТУ – державний стандарт України

ДФ СРСР – Державна Фармакопея Союзу Радянських Соціалістичних Республік

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄФ – Європейська Фармакопея

ЖК – жирні кислоти

ЛЗ – лікарський засіб

ЛЗВА – лікарські засоби, виготовлені в аптеці

ЛФ – лікарська форма

МВА – мазі, виготовлені в аптеках

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПЧР – пріоритетне число ризиків

ПЧР_{сер.} – середнє значення пріоритетного числа ризиків

СЗЯ – система забезпечення якості

США – Сполучені Штати Америки

УЕРХ – ультраефективна рідинна хроматографія

API – active pharmaceutical ingredient

СО – compounded ointment

ФМЕА – метод аналізу характерів наслідків відмов

ФМЕСА – метод аналізу характеру, наслідків та критичності відмов

РІС/С – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme