

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ПРОВЕДЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ НАТРІЮ
ДИКЛОФЕНАКУ ДЛЯ ОБҐРУНТУВАННЯ КІЛЬКОСТІ ЗАЛИШКІВ
СИРОВИНИ У ВАЛІДАЦІЇ ОЧИЩЕННЯ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Яна НАЗАРЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків,
к.фарм.н., доцент Володимир КОВАЛЬОВ

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі проведено визначення дози PDE для фармацевтичної субстанції з метою забезпечення безпеки пацієнтів та запобігання перехресній контамінації у промисловому виробництві. Наведено первинні данні та розрахунки PDE. Результати дослідження можуть бути використані для валідації процесів очищення.

Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 44 сторінки, містить 2 таблиці, 3 рисунка, 35 джерел літератури.

Ключові слова: валідація очищення, управління ризиками для якості, диклофенак натрію, належна виробнича практика, допустима добова експозиція.

ANNOTATION

The work determines the dose of PDE for a pharmaceutical substance in order to ensure patient safety and prevent cross-contamination in industrial production. Primary data and calculations of PDE are provided. The results of the study can be used to validate purification processes.

The work consists of the following parts: review of literature sources, materials and methods of research, experimental part, general conclusions, list of sources used, appendices. The total volume of the work is 44 pages, contains 2 tables, 3 figures, 35 sources of literature.

Keywords: purification validation, quality risk management, diclofenac sodium, good manufacturing practice, permissible daily exposure.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Нестероїдні протизапальні засоби у сучасній медичній практиці та повсякденному житті	8
1.2 Диклофенак натрію, тверда лікарська форма для перорального застосування.....	11
1.3 Питання організації валідації очищення.....	15
Висновки до розділу 1.....	18
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Підходи до визначення допустимих залишкових кількостей речовин на поверхні обладнання	19
2.2 Вимоги до визначення допустимої добової експозиції.....	22
Висновки до розділу 2.....	29
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
3.1. Пошук інформації.....	30
3.2 Збереження інформації та формування бази посилань	32
3.3 Аналіз інформації та вибір критеріїв для розрахунків	38
3.4 Формування звіту з визначення дози PDE.....	39
Висновки до розділу 3.....	43
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів;

FDA – управління з продовольства і медикаментів США;

GMP – належна виробнича практика;

LOAEL – найнижчий рівень, при якому спостерігається несприятливий ефект;

NOAEL – рівень, при якому не спостерігається жодних несприятливих ефектів;

PDE – допустима добова експозиція;

TTC – поріг токсикологічної значущості.

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДФУ – державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України,

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;

ЦОГ – циклооксигеназа.

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність теми, що охоплює промислове виробництво лікарських засобів, проблеми перехресного забруднення, процеси очищення обладнання та валідацію очищення, визначається комплексом взаємопов'язаних факторів, що мають вирішальне значення для фармацевтичної галузі. Насамперед, це забезпечення безпеки пацієнтів, адже потрапляння сторонніх речовин в лікарські препарати під час виробництва може призвести до непередбачуваних та серйозних наслідків для їхнього здоров'я. Перехресне забруднення здатне викликати алергічні реакції, небажані побічні ефекти, а в окремих випадках – навіть отруєння. Тому належне очищення виробничого обладнання та ретельна валідація цього процесу є абсолютно необхідними для мінімізації ризиків та гарантування безпеки лікарських засобів.

Крім того, промислове виробництво лікарських засобів підпорядковується нормативним вимогам, зокрема GMP, які встановлюють чіткі стандарти щодо очищення та валідації. Ці стандарти спрямовані на запобігання перехресному забрудненню та забезпечення належної якості продукції. Недотримання цих вимог може призвести до серйозних наслідків для виробника, включаючи відкликання продукції з ринку, штрафні санкції та навіть призупинення виробничої діяльності.

Забезпечення якості лікарських засобів також напряму залежить від ефективності процесів очищення та валідації. Перехресне забруднення може негативно вплинути на фізико-хімічні властивості препаратів, їхню ефективність, стабільність та термін придатності. Тому валідація очищення є невід'ємною частиною системи контролю якості, що гарантує відповідність продукції встановленим стандартам та специфікаціям.

Витрати, пов'язані з очищенням обладнання та валідацією, також мають особливе значення. Оптимізація цих процесів дозволяє підприємствам підвищити ефективність виробництва та знизити собівартість продукції.

Особливої актуальності питання очищення та валідації набувають у контексті зростання виробництва біологічних препаратів, які є надзвичайно чутливими до забруднення. Специфічні вимоги до виробництва біопрепаратів зумовлюють необхідність застосування особливо ретельних процедур очищення та їх валідації.

Таким чином, тема очищення обладнання та валідація очищення в умовах промислового виробництва лікарських засобів є важливою та актуальною, оскільки вона безпосередньо пов'язана із забезпеченням безпеки пацієнтів, дотриманням нормативних вимог, гарантуванням якості продукції, оптимізацією виробничих процесів та розвитком фармацевтичної галузі.

Мета роботи. Визначити допустиму добову експозицію для лікарського препарату Диклофенак-Дарниця таблетки, вкриті оболонкою, кишково-розчинні, 25 мг №30 (10x3) з діючою речовиною диклофенак натрію.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд літературних джерел у відношенні визначення актуальності застосування НПЗЗ у сучасній медицині та повсякденному житті;
2. Розглянути актуальність використання диклофенаку натрію;
3. Провести огляд організаційних аспектів у проведенні валідації очищення;
4. Визначити сучасний підхід до визначення допустимих залишків сировини та детергентів на поверхні обладнання;
5. Провести відповідний пошук інформації, структурувати, зберегти, як первинні джерела інформації;
6. Провести аналіз інформації, встановити коригувальні коефіцієнти, провести розрахунки та сформулювати висновки.

Об'єкт дослідження. Токсикологічна оцінка диклофенаку натрію для встановлення дози PDE для можливості її використання в подальшій валідації очищення.

Предмет дослідження. Лікарський засіб Диклофенак-Дарниця таблетки, вкриті оболонкою, кишково-розчинні, 25 мг №30 (10х3) з діючою речовиною диклофенак натрію.

Методи дослідження. Вирішення поставлених завдань вимагає використання наступних методів: абстрагування, аналіз, синтез, логічний підхід, оцінка інформації та розрахунковий.

Практичне значення отриманих результатів. Сьогодні визначення дози PDE є рекомендованим для всієї фармацевтичної промисловості, сприяючи підвищенню безпеки пацієнтів, гармонізації виробничих процесів, покращенню валідації очищення та зниженню ризиків для виробників. Це забезпечує прозорий та науково обґрунтований підхід до контролю перехресного забруднення, що є критично важливим для забезпечення якості та безпеки лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження і публікації: участь у V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 10-11 грудня 2024 р. з представленням доповіді на секційному засіданні кафедри Промислової технології ліків та косметичних засобів: «Формування алгоритму представлення інформаційного звіту з пошуку дози допустимої добової експозиції».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 44 сторінки, містить 2 таблиці, 3 рисунка, 35 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Нестероїдні протизапальні засоби у сучасній медичній практиці та повсякденному житті

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – це група лікарських препаратів, які мають протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Вони отримали свою назву через відсутність у їх складі стероїдної структури, що відрізняє їх від глюкокортикоїдів, що також застосовуються для придушення запальних процесів. Основна дія НПЗЗ пов'язана з їхньою здатністю пригнічувати синтез простагландинів – біологічно активних речовин, що беруть участь у механізмах запалення, болю та підвищення температури тіла. Ці препарати широко використовуються в медицині для лікування гострих та хронічних запальних захворювань, а також для полегшення болю різного походження, таких як артрити, мігрень чи травматичні ушкодження. Нестероїдні протизапальні засоби представлені великою кількістю препаратів, які різняться за структурою, механізмом дії, ефективності та профілем безпеки [1, 2].

НПЗЗ відіграють важливу роль як у клінічній медицині, так і в повсякденному житті, завдяки їхній універсальності, доступності та ефективності. Так у медичній практиці НПЗЗ широко застосовуються при лікуванні гострих та хронічних запальних станів, таких як артрит, остеоартроз, ревматичні захворювання, спортивні травми та післяопераційні стани. Їхня здатність знижувати біль та запалення робить їх ключовим інструментом для покращення якості життя пацієнтів [3]. Використання для зниження підвищеної температури тіла при лихоманці, пов'язаній з інфекційними захворюваннями, робить їх особливо корисними у педіатричній практиці та при лікуванні вірусних інфекцій [4]. Можуть застосовуватися для профілактики тромбозу, особливо препарати на основі ацетилсаліцилової кислоти. Вони знижують ризик серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт за рахунок антиагрегантного ефекту [5].

У повсякденному житті багато хто з нас має у своїй аптечці препарати для усунення болю при незначних травмах та інших станах, що супроводжуються легким і помірним болем різного етіологічного походження. Так НПЗЗ часто використовуються у повсякденній практиці для зняття головного, зубного та менструального болю, а також при болях у спині або м'язах. Такі препарати, як ібупрофен та парацетамол, доступні без рецепта та популярні серед населення [6]. Можна зазначити, що більшість НПЗЗ відпускаються без рецепта, що робить їх легко доступними для самолікування. Це особливо важливо у випадках, коли потрібне швидке полегшення симптомів. Таким чином, препарати цієї групи допомагають знизити тимчасову непрацездатність, пов'язану з больовим синдромом чи запальними захворюваннями, що сприяє підвищенню загальної продуктивності населення.

В той же час, незважаючи на значні переваги, НПЗЗ мають побічні ефекти, такі як ризик пошкодження слизової оболонки шлунка, розвиток гастропатій, вплив на серцево-судинну та видільну системи. Тому їх застосування вимагає грамотного підходу та консультації з лікарем, особливо при тривалому використанні [7, 8]. Отже, підсумовуючи вищенаведений матеріал можна казати, що НПЗЗ займають ключове місце в медицині завдяки своїй універсальності, а також є невід'ємною частиною повсякденного життя для управління болем, температурою та запаленням.

Основним механізмом дії даної групи препаратів є пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Циклооксигеназа необхідна для перетворення арахідонової кислоти в тромбосани, простагландини та простацикліни. Терапевтичний ефект НПЗЗ пояснюється відсутністю цих ейкозаноїдів. Зокрема, тромбосани відіграють важливу роль у адгезії тромбоцитів, простагландини викликають вазодилатацію, впливають на гіпоталамус та відіграють важливу роль у антиноцицепції [9, 10].

Існує два ізоферменти циклооксигенази, ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 конститутивно експресується в організмі, і вона відіграє роль у підтримці слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функції нирок і агрегації

тромбоцитів. ЦОГ-2 конститутивно не експресується в організмі; і замість цього він індуковано експресується під час запальної відповіді. Більшість НПЗЗ є неселективними та пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Однак селективні НПЗП ЦОГ-2 (наприклад, целекоксиб) націлені лише на ЦОГ-2 і тому мають інший профіль побічних ефектів. Важливо, що оскільки ЦОГ-1 є основним посередником для забезпечення цілісності слизової оболонки шлунка, а ЦОГ-2 головним чином бере участь у запаленні, селективні НПЗЗ ЦОГ-2 повинні забезпечувати протизапальну полегшення без шкоди для слизової оболонки шлунка [10, 11].

Далі спробуємо узагальнити можливості застосування нестероїдних протизапальних засобів. Вони застосовуються для лікування безлічі хворобливих та запальних станів. Їх часто використовують при захворюваннях опорно-рухового апарату, таких як артрити та тендиніти, щоб зменшити набряклість та болючі відчуття. Вони є ефективними при травмах, допомагаючи справлятися із запаленням та прискорюючи відновлення тканин [12, 13].

Вони знаходять широке застосування для усунення м'язового та суглобового болю, що виникає внаслідок фізичного навантаження чи хронічних захворювань. Ці препарати часто призначають при невралгії та радикуліті, де потрібне полегшення інтенсивного болю [14]. Крім того, їх використовують для зняття гарячкових станів, що виникають при інфекціях або системних захворюваннях. Їх призначають при головному болі та мігрені, особливо коли необхідно усунути помірний або сильний больовий синдром [12, 14].

Особливе значення препарати мають у гінекології для лікування дисменореї та інших больових розладів. На додаток до цього вони застосовуються в стоматології для зменшення болю після хірургічних втручань або при гострому запаленні [15-18]. Таким чином, НПЗЗ охоплюють широкий спектр показань, залишаючись важливим засобом симптоматичного лікування.

Сучасні підходи до застосування НПЗЗ спрямовані на підвищення їх ефективності та зниження ризику побічних ефектів, ускладнень та оцінка з вибору найбільш підходящого препарату. Використання мінімально ефективних доз вважається стандартом, оскільки це знижує ймовірність розвитку побічних реакцій, особливо, виразки шлунка або негативного впливу на нирки.

Комбінація НПЗЗ з гастропротекторами, такими як інгібітори протонної помпи, є обов'язковою при лікуванні пацієнтів з високим ризиком розвитку виразок або гастропатій. Для зниження системного впливу НПЗЗ, за можливості, пропонується застосування лікарських форм місцевої дії, такі як мазі та гелі. Моніторинг стану пацієнта під час терапії дозволяє своєчасно коригувати дозування або замінювати препарат, якщо виникають побічні ефекти.

Особлива увага покладається на навчання пацієнта правильному використанню нестероїдних протизапальних засобів, включаючи контроль доз, тривалість прийому за для уникнення ускладнень. Ці підходи дозволяють оптимізувати терапію, підвищуючи її безпеку та ефективність [1, 19, 20].

1.2 Диклофенак натрію, тверда лікарська форма для перорального застосування

Характеристика сировини. Диклофенак натрію. Реєстраційний номер CAS 15307-79-6. Диклофенак натрію це низькомолекулярний препарат із максимальною фазою клінічних випробувань IV (за всіма показаннями), який вперше був схвалений у 1988 році та має 5 схвалених і 16 досліджуваних показань. Цей препарат має попередження про чорну скриньку від FDA [21]. Диклофенак натрію також відомий під іншими назвами, наприклад натрію 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]бензолацетат. Хімічна формула диклофенаку представлена на рис. 1.1.

Диклофенак натрію являє собою білий або майже білий кристалічний порошок. Він не має запаху або має легкий запах.

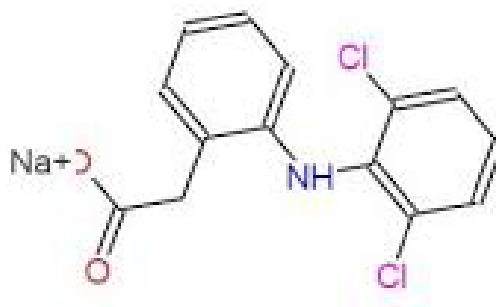


Рис. 1.1 Хімічна формула Диклофенак натрію

Фізико-хімічні та технологічні властивості сировини.

Точка плавлення 288-290 градусів.

Щільність становить приблизно 1,5 г/см³.

pH у 0,1% водному розчині становить 7,0-8,5.

Виробництво субстанції диклофенаку натрію проводиться шляхом серії хімічних реакцій. Спочатку 2,6-дихлоранілін реагує з гідроксидом калію з утворенням 2,6-дихлорацетанілідіду. Потім ця сполука реагує з 4- хлорбензолітовою кислотою з утворенням диклофенаку. Потім диклофенак нейтралізують гідроксидом натрію, щоб отримати його натрієву сіль, яка відома як диклофенак натрію [22].

Загальна характеристика. Диклофенак натрію відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів і має потужну аналгетичну, протизапальну та помірно жарознижувальну дію. Його механізм дії заснований на придушенні активності ферменту циклооксигенази, що знижує вироблення простагландинів – речовин, відповідальних за запалення та біль в організмі [19, 20].

На фармацевтичному ринку України диклофенак натрію представлено у різних лікарських формах великої кількості виробників, як вітчизняних так і іноземних: таблетки, ін'єкційні розчини, супозиторії, мазі, гелі та краплі для очей. Така різноманітність дозволяє вибрати оптимальний варіант застосування залежно від клінічної ситуації та особливостей стану пацієнта [23, 24].

Диклофенак натрію застосовується при різних захворюваннях, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагра, анкілозуючий спондиліт, міозити, невралгії та різні больові синдроми. Також його використовують для усунення болю після операцій або травмування.

Тим не менш, його використання може бути обмежене при певних станах: при виразковій хворобі, значних порушеннях у роботі печінки та нирок, а також при астмі та вагітності. Серед побічних ефектів, це диспепсія, шлунково-кишкові кровотечі, артеріальна гіпертензія, алергічні реакції та вплив на функції внутрішніх органів.

Як і для більшості НПЗЗ у зв'язку з потенційними побічними ефектами сучасна терапія диклофенаком передбачає використання мінімально ефективної дози та поєднання з гастропротекторами для зниження ризику розвитку побічних реакцій, особливо з боку шлунково-кишкового тракту.

Позитивні висновки наукових досліджень з вивчення ефективності застосування диклофенаку натрію при різних хворобах представлені у великій кількості. Деякі з них в якості прикладу наводимо далі.

Створення нової лікарської форми інтраназальний знеболювальний спреї, який представляє собою безпечний, ефективний метод для полегшення болю, як альтернативний варіант лікування з пероральним застосуванням ЛЗ, який є більш зручним і потенційно ефективнішим у боротьбі з болем, особливо для педіатричної практики. Дослідження показало, що назальні спреї, що містять парацетамол, ібупрофен і диклофенак натрію, можуть бути успішно розроблені. Ці нові препарати можуть забезпечити альтернативне лікування та полегшити застосування для пацієнтів, які не можуть ковтати або відмовляються приймати оральні анальгетики [26].

Досягнення фармацевтичної технології не залишаються осторонь. Одними із сучасних досягнень також вважається розробку нових препаратів, що складаються з калієвої солі диклофенаку, що асоціюються з швидшим всмоктуванням і швидким початком полегшення болю. До них відносяться таблетки з негайним вивільненням, наповнені рідиною м'які гелеподібні

капсули та порошок для перорального розчину. Поява препаратів для місцевого застосування уможливила місцеве лікування болю та запалення при мінімальній системній абсорбції диклофенаку. Формула препарату SoluMatrix складена з субмікронних частинок вільної кислоти диклофенаку та запатентованої комбінації допоміжних речовин, розроблена для застосування при знижених дозах, що впливає на зниження системної абсорбції [26].

Дослідження з пошуку нових підходів лікування нейропатичного болю показали, що наноматеріал «MIL-101 (Fe)» продемонстрував чудову біосумісність, тоді як «MIL-101 (Fe)-DS» (Diclofenac sodium) продемонстрував знеболюючі властивості та властивості контрольованого вивільнення. Висновки наукової роботи створюють ґрунтовну основу для клінічного лікування невротичного болю та розробки нової формули ліків [27].

Контрольоване дослідження в якому оцінювали протизапальну та знеболювальну дію звичайного куркуміну, наночастинок куркуміну, пов'язаних з диклофенаком натрію при експериментальному гострому запаленні, викликаному введенням карагеніну. При оцінці, яку проводили на експериментальних групах білих щурів було встановлено, що куркумін і наночастинки куркуміну, пов'язані з диклофенаком, посилюють його терапевтичні ефекти, причому найкращі результати отримані для наночастинок куркуміну. Асоціація наночастинок куркуміну з низькою дозою диклофенаку може бути відповідною комбінацією для зменшення доз НПЗЗ, які використовуються для зменшення болю, запальних процесів і гістологічних змін при гострому запаленні [28, 29].

Сучасні підходи до терапії з використанням нестероїдних протизапальних засобів демонструють високу ефективність, що підтверджується регулярними науковими дослідженнями та аналізами практичних результатів. У випадку диклофенаку терапевтичний ефект залежить не лише від дози активної речовини, але й від специфіки лікарської форми та вибору допоміжних компонентів. Фармацевтичні інновації у створенні таблеток із модифікованим вивільненням, багатошарових структур

або капсул із мікропелетами спрямовані на оптимізацію біодоступності диклофенаку, поліпшення його стабільності та зниження ризику побічних реакцій. Подібні технології забезпечують більш рівномірне вивільнення препарату, підвищуючи його ефективність та комфортність застосування для пацієнта. Такі досягнення в фармацевтиці не лише посилюють терапевтичний потенціал диклофенаку, але й сприяють зниженню ризику подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що є однією з основних проблем традиційних форм НПЗЗ. Розвиток цих технологій забезпечує нові можливості для індивідуалізації лікування та підвищення безпеки [30].

І в якості останнього прикладу дослідження з оцінки аналгетичної ефективності і побічних ефектів одноразової пероральної дози диклофенаку для помірного та сильного післяопераційного болю, показало що, оновлена формула диклофенаку – диклофенак калію в експерименті забезпечує добре полегшення болю в дозах до 100 мг з шагом 25 мг. Диклофенак натрію має дещо обмежену ефективність, ймовірно, його не слід застосовувати саме при гострому післяопераційному болю [31].

1.3 Питання організації валідації очищення

Валідація очищення є невід'ємною частиною системи забезпечення якості у фармацевтичній промисловості. Вона спрямована на підтвердження ефективності процедур очищення, які використовуються для видалення залишків активних фармацевтичних речовин, допоміжних компонентів, а також будь-яких забруднень, які можуть вплинути на якість та безпеку продукції. Процеси очищення розробляються з урахуванням специфіки виробленого продукту, обладнання, методів, що використовуються, і застосовуваних хімічних речовин. Ключовим моментом є здатність процедур очищення запобігати накопиченню залишків, які можуть вплинути на стабільність і терапевтичну ефективність препаратів, що випускаються.

Крім того, валідація забезпечує впевненість у тому, що процедури очищення є відтвореними та можуть застосовуватися послідовно. Це вимагає

ретельного аналізу ризику, пов'язаного з перехресним забрудненням, а також урахування токсикологічних характеристик активних речовин та допоміжних компонентів. Очищення обладнання та виробничих ліній має виключити можливість потрапляння забруднень до майбутніх партій продукції, що особливо важливо в умовах промислового виробництва [32-34].

Основна мета валідації очищення – це підтвердження, що процедури очищення надійно видаляють всі потенційні забруднення до рівня, безпечного для споживача, і запобігають перехресному забрудненню між різними серіями продукції. Завдання валідації очищення включають [32]:

- підтвердження ефективності методів очищення;
- встановлення допустимих меж залишкових речовин;
- забезпечення документального підтвердження етапів валідації;
- зниження ризиків для пацієнта;
- запобігання можливої компрометації якості продукції.

Основні етапи валідації очищення можна розподілити на 5 основних складових, які наведені далі [32, 33].

1. Розробка плану валідації: визначення цілей та обсягу робіт, ідентифікація обладнання та процесів, що підлягають валідації, встановлення критеріїв прийнятності.

2. Проведення попередніх випробувань: аналіз складних ділянок обладнання, де може відбуватися накопичення залишків, вибір відповідних аналітичних методів з метою оцінки залишків.

3. Валідаційні випробування: використання аналітичних методів для підтвердження видалення залишків, проведення тестів на мінімальну кількість зразків для доказу відтворюваності результатів.

4. Оцінка отриманих даних: порівняння результатів із встановленими критеріями прийнятності, аналіз можливих відхилень та розробка коригувальних дій за необхідності.

5. Підготовка звітності: документування всіх даних та висновків, отриманих у процесі валідації, забезпечення можливості подальшого аналізу та перегляду процедури.

Критерії оцінки ефективності очищення включають декілька ключових аспектів, які дозволяють забезпечити високу якість процедур очищення та їх відповідність нормативним вимогам. Одним із найбільш значущих показників є рівень залишкових активних речовин. Залишки АФІ повинні бути мінімальними та відповідати встановленим допустимим межах, щоб унеможливити потенційний вплив на пацієнтів [32].

Додатково важливим критерієм є залишковий вміст допоміжних речовин, таких як стабілізатори, консерванти та ін. Їх рівні також підлягають контролю та визначаються залежно від властивостей препарату [33].

Наступним критерієм є мікробіологічний стан обладнання після очищення. Воно повинно виключати можливість розмноження мікроорганізмів, що досягається за рахунок ретельного видалення живильного середовища, в якому можуть розвиватися мікроби. Мікробіологічна чистота є особливо важливою при виробництві стерильних лікарських засобів [35].

Додатково оцінюється збереження фізико-хімічних характеристик устаткування. Це передбачає, що процедури очищення не спричиняють пошкодження обладнання або зміни його експлуатаційних характеристик, таких як корозія або знос поверхонь [35].

Валідація очищення вимагає ретельного документування всіх процесів та результатів. Це включає: розробку протоколів очищення, регулярне проведення валідації у разі змін обладнання, рецептур чи технологічних процесів, зберігання звітів про валідацію протягом усього життєвого циклу обладнання [32, 34].

Таким чином, валідація очищення відіграє ключову роль у забезпеченні якості фармацевтичної продукції та дотриманні вимог регулюючих органів. Вона гарантує, що продукція безпечна для пацієнтів та відповідає стандартам якості.

Висновки до розділу 1

1. Розглянуто питання актуальності та доцільності використання НПЗЗ в сучасній медичній практиці та повсякденному житті, механізм дії, терапевтичні ефекти, особливості застосування та ін.;

2. Представлено опис у вигляді короткої характеристики диклофенака натрію, як сировини для отримання різних лікарських форм, що відносяться до групи нестероїдних протизапальних засобів, а також приклади останніх досліджень з вивчення та/або підтвердження існуючих фармакологічних ефектів з доказових баз даних;

3. Наведено організаційні питання, які відносяться до проведення валідації очищення, як складової валідаційних випробувань при організації виробництва лікарського препарату на фармацевтичному підприємстві.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Підходи до визначення допустимих залишкових кількостей речовин на поверхні обладнання

Фармацевтична промисловість має дотримуватися суворих вимог у відповідності до міжнародних стандартів і виконання своєї мети у відношенні до споживачів фармацевтичної продукції – пацієнтів. В нашому контексті з цих вимог необхідно виокремити питання до документації, запобігання перехресній контамінації, контроль мікробіологічної чистоти. В такому випадку усі процеси очищення та валідації повинні бути детально документовані, особлива увага приділяється запобіганню перехресній контамінації між різними фармацевтичними продуктами та важливим є контроль мікробіологічної чистоти обладнання, особливо при виробництві стерильних лікарських засобів.

Підходи до визначення допустимих залишків сировини, миючих та дезінфікуючих засобів на поверхні обладнання у фармацевтичній промисловості мають свої особливості, зумовлені високими вимогами до якості та безпеки лікарських засобів. В різних країнах вони базуються на нормативних документах та стандартах, таких як, належна виробнича практика, діючі фармакопеї, рекомендації регуляторних органів.

Належна виробнича практика (GMP) – є основним регуляторним документом для фармацевтичної промисловості, який встановлює вимоги до всіх аспектів виробництва, в тому числі включаючи очищення та дезінфекцію обладнання. GMP різних країн можуть мати деякі відмінності, але загальні принципи залишаються однаковими.

Фармакопеї різних країн (наприклад, Державна Фармакопея України, Європейська Фармакопея), містять статті, що регламентують вимоги до якості води, миючих та дезінфікуючих засобів, а також методи контролю їх залишків.

Рекомендації регуляторних органів (наприклад, МОЗ України, FDA, ЕМА) видають настанови та рекомендації що дають загальноприйняті підходи

до організації тієї чи іншої діяльності, в тому числі і підходи до визначення допустимих меж залишків речовин на поверхні обладнання.

Звертаючи увагу на важливість даного питання слід зазначити, що у фармацевтичній промисловості неприпустимо перевищення встановлених рівнів залишків АФІ та/або детергентів. Відповідно повинна бути створена система контролю та проводитися регулярний моніторинг та періодична ревалідація процесів очищення. Дане питання також не є виключенням для задіяного в цих процесах персоналу (наприклад, здійснює очищення), який, у відповідності до вимог GMP, повинен бути навчений та атестований.

Факт, який не потребує тлумачення але вимагає певних дій, це безпека та якість лікарських засобів, що є найвищим пріоритетом, і в цьому сенсі контроль залишків на обладнанні відіграє критично важливу роль. Існує цілий ряд факторів, що впливають на кількість цих залишків, і їх ретельний аналіз є необхідним для забезпечення належного рівня чистоти та запобігання перехресній контамінації між різними лікарськими засобами виготовленими на одній виробничій лінії.

В цьому контексті, одним з найважливіших аспектів є характеристика активного фармацевтичного інгредієнта, допоміжних речовин та детергентів, що використовуються у технологічному циклі. Активність та токсичність АФІ безпосередньо визначають рівень допустимих залишків. Навіть незначні кількості високоактивних речовин можуть становити значну небезпеку для пацієнтів, тому для них встановлюються особливі обмеження. Наступним важливим чинником є розчинність і стабільність АФІ. Речовини, що погано розчиняються у звичайних розчинниках або є хімічно нестабільними, можуть утворювати відкладення на поверхнях обладнання, що значно ускладнює їх подальше видалення. Крім того, фізико-хімічні властивості, такі як розмір частинок, гігроскопічність, леткість та здатність до адсорбції, безпосередньо впливають на поведінку АФІ під час процедур очищення.

Конструкція та матеріали, з яких виготовлено обладнання, також суттєво впливають на кількість залишків. Нержавіюча сталь, завдяки своїй стійкості

до корозії та відносній легкості очищення, є найбільш поширеним матеріалом у фармацевтичній промисловості. Проте, навіть на поверхні нержавіючої сталі деякі речовини можуть адсорбуватися, утворюючи тонкі плівки або мікроскопічні залишки. Шорсткість поверхонь, наявність зварних швів, мікротріщин, подряпин та інших «дефектів», а також важкодоступні місця, такі як внутрішні порожнини труб або з'єднання, створюють сприятливі умови для накопичення забруднень та ускладнюють процес очищення. Тому сучасне фармацевтичне обладнання проектується з урахуванням вимог гігієни та повинно мати максимально гладкі, легкодоступні для очищення поверхні.

Технологічний процес виробництва також виступає фактором, що впливає на кількість залишків. Різні технології мають свої специфічні вимоги до очищення обладнання, окрім того визначають один із важливих факторів в цьому, це тривалість виробничого циклу оскільки його наслідками може стати засихання, хімічні зв'язування з матеріалом поверхні або утворення більш стійких сполук. Послідовність виробництва різних фармацевтичних продуктів на одному й тому ж обладнанні вимагає особливої уваги та ретельного очищення для ефективного запобігання перехресній контамінації, що може призвести до небажаних наслідків для пацієнтів.

Таким чином ефективність процесу очищення є ключовим фактором у контролі залишків. У фармацевтичній промисловості кожен процес очищення повинен бути валідованим, тобто доведено, що він здатний ефективно видаляти залишки попереднього продукту, миючих та дезінфікуючих засобів до встановлених, науково обґрунтованих рівнів.

Вибір миючих засобів повинен базуватися на типі забруднення, матеріалі обладнання та вимогах безпеки. Важливо використовувати засоби, які ефективно розчиняють або емульгують забруднення, не залишаючи при цьому власних токсичних залишків та не пошкоджуючи поверхню обладнання.

Для очищення використовуються різні методи, включаючи ручне миття, очищення на місці (CIP – Cleaning in Place), очищення поза місцем (COP –

Cleaning out of Place) та інші. Вибір конкретного методу залежить від типу обладнання, характеру забруднення та можливостей виробничого процесу. Параметри очищення, такі як температура розчину, час контакту миючого засобу з поверхнею, концентрація миючого засобу та застосування механічної дії, безпосередньо впливають на ефективність процесу видалення забруднень. З таких ознак необхідно виокремити людський фактор: персонал, який безпосередньо здійснює процедури очищення, повинен бути належним чином навчений, атестований та неухильно дотримуватися валідованих стандартних операційних процедур.

Регуляторні вимоги, зокрема Належна виробнича практика GMP, встановлюють чіткі вимоги до процесів очищення та їх валідації у фармацевтичній промисловості. Критерії прийнятності залишків для кожного конкретного продукту та обладнання розраховуються на основі токсикологічної оцінки даних, мінімальної терапевтичної дози лікарського засобу, його фармакологічних властивостей та інших факторів. Ці критерії є основою для валідації процесів очищення та гарантують безпеку пацієнтів.

2.2 Вимоги до визначення допустимої добової експозиції

Кваліфікаційна робота базується на визначенні допустимої добової експозиції у відповідності до настанови «Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування». Настанова надає рекомендації з визначення безпечних рівнів впливу на здоров'я, що використовуються для оцінки ризиків при виробництві різноманітних лікарських препаратів на спільному обладнанні. Її використання рекомендовано всім виробникам лікарських засобів, незалежно від форми власності та підпорядкування, а також регуляторним органам та інспекторам GMP, що здійснюють контроль виробництва.

Спільне використання виробничого обладнання для різних лікарських засобів несе потенційну загрозу перехресної контамінації. Враховуючи, що

призначення ліків – лікування, потрапляння сторонніх речовин через перехресну контамінацію не тільки може звести нанівець терапевтичний ефект, але й призвести до негативних наслідків для здоров'я. В такому разі контроль за рівнем забруднення є критично важливим, а його допустимі концентрації повинні базуватися на безпечних для пацієнтів значеннях.

Для оцінки ризику використовуються граничні рівні впливу, що визначаються на основі науково обґрунтованого безпечного порогу:

- PDE (permitted daily exposure) – допустима добова експозиція/допустимий добовий вплив, ;
- TTC (threshold of toxicological concern) – поріг токсикологічної значущості.

Ці значення встановлюються шляхом ретельного аналізу фармакологічних і токсикологічних даних, отриманих в ході доклінічних та клінічних досліджень. Як зазначено в настанові, відхід від рекомендованої методології можливий лише за наявності вагомих наукових підстав.

Для проведення розрахунків використовуємо рекомендовану настановою формулу (2.1) з визначення PDE (кг/кг/добу):

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{маса тіла}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (2.1)$$

де, NOAEL – рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект, мкг/кг/добу;

маса тіла – у відповідності до настанови для дорослої людини використовуємо 50 кг;

коефіцієнти F1-5 – коригувальні коефіцієнти.

Далі більш детально розглянемо кожне значення з наведеної формули.

NOAEL зазвичай визначається в ході токсикологічних досліджень на тваринах. У цих дослідженнях тварин піддають впливу різних доз досліджуваної речовини протягом певного періоду часу, а потім оцінюють

різні показники їхнього здоров'я. NOAEL визначається як найвища доза, при якій не спостерігається жодних несприятливих ефектів. Це ключове поняття в токсикології та оцінці ризиків, що використовується для визначення безпечних рівнів впливу хімічних речовин, ліків та інших потенційно шкідливих агентів. Це значення фокусується саме на несприятливих ефектах. Це означає, що можуть спостерігатися деякі зміни в організмі, але вони не вважаються шкідливими для здоров'я. Наприклад, незначна зміна рівня певного ферменту в крові, яка не впливає на функцію органу, може не вважатися несприятливим ефектом.

Значення NOAEL може відрізнитися для різних популяцій тварин, залежати від дизайну дослідження, тривалості експозиції, шляху введення речовини та інших факторів. Схожою за визначенням є доза NOEL (No Observed Effect Level), яка визначається, як рівень впливу, при якому не спостерігається жодних ефектів, як несприятливих, так і сприятливих. NOEL може бути рівним NOAEL або нижчим за нього.

Рекомендована настановою маса тіла для дорослої людини становить 50 кг.

При розрахунку допустимого добового впливу PDE необхідно враховувати різні фактори невизначеності, пов'язані з екстраполяцією даних токсикологічних досліджень, проведених на тваринах, на людину. Для цього використовуються коригувальні коефіцієнти F1-F5, кожен з яких відповідає за певне джерело невизначеності:

F1 (міжвидова екстраполяція): Оскільки реакція організму на хімічні речовини може суттєво відрізнитися між різними біологічними видами, коефіцієнт F1 (від 2 до 12) враховує ці міжвидові відмінності. Він коригує значення NOAEL, отримане в дослідженнях на тваринах, для більш точної оцінки потенційного впливу на людину. Більше значення F1 застосовується у випадках, коли існують значні фармакокінетичні (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення) або фармакодинамічні (вплив речовини на організм) відмінності між досліджуваним видом та людиною. Наприклад, якщо

речовина метаболізується у людини значно повільніше, ніж у тварин, це означає, що вона довше залишається в організмі людини, що може призвести до більшого впливу, тому застосовується більше значення F1.

F2 (індивідуальна мінливість): Люди мають різну чутливість до хімічних речовин через генетичні, вікові, фізіологічні та інші індивідуальні особливості. Коефіцієнт F2 (зазвичай 10) призначений для врахування цієї мінливості в людській популяції та забезпечення захисту найбільш чутливих осіб.

F3 (тривалість дослідження): Токсикологічні дослідження можуть мати різну тривалість. Короткострокові дослідження (менше 4 тижнів) можуть не виявити ефектів, які проявляються лише при тривалому впливі. Коефіцієнт F3 (зазвичай 10) застосовується для екстраполяції даних короткострокових досліджень на умови тривалого впливу та врахування потенційних віддалених наслідків. Якщо ж доступні дані досліджень хронічної токсичності (тривалістю понад 1 рік), коефіцієнт F3 приймається рівним 1, оскільки немає необхідності в додатковій корекції на тривалість.

F4 (тяжкість токсичності): Серйозність спостережуваних токсичних ефектів також враховується за допомогою коефіцієнта F4 (від 1 до 10). Для більш серйозних ефектів, таких як канцерогенність (здатність викликати рак), нейротоксичність (пошкодження нервової системи) або тератогенність (порушення розвитку плода), застосовуються вищі значення F4, що відображає більшу потенційну небезпеку для здоров'я.

F5 (відсутність NOAEL): У деяких випадках у дослідженнях не вдається встановити NOAEL (рівень, при якому не спостерігається жодних несприятливих ефектів), а визначається лише LOAEL (найнижчий рівень, при якому спостерігається несприятливий ефект). У таких ситуаціях застосовується коефіцієнт F5, значення якого залежить від характеру та тяжкості токсичності, та може сягати 10. Він відображає додаткову невизначеність, пов'язану з відсутністю точної інформації про безпечний рівень впливу.

Як зазначено в настанові «Для подальших вказівок з вибору коригувальних коефіцієнтів F1 і F4 рекомендується звертатись до додатка 3 настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents». Використання і вибір коригувальних коефіцієнтів має бути обґрунтований. Також слід додати, що у додатку 15 настанови GMP міститься рекомендація, щодо *«межі кількості залишків препарату, що переносяться, і, що вона, має ґрунтуватися на токсикологічній оцінці. Обґрунтування стосовно обраних меж разом із всіма підтверджувальними посиланнями необхідно зазначити в документації щодо оцінювання ризиків»*.

Такою документацією є звіт з проведеної токсикологічної оцінки, до якого настановую є рекомендована форма представлена у додатку 1, яку наводимо у вигляді рис. 2.1.

Таким чином, у відповідності до представленої інформації наводимо узагальнений алгоритм роботи з визначення допустимої добової дози для таблеток диклофенак натрію.

1. Пошук, збір, зберігання та оцінка токсикологічних даних. Пошук включає всі доступні дані про токсичність речовини. Джерела інформації можуть включати наукові публікації, звіти токсикологічних досліджень, паспорти безпеки та регуляторні документи. Проводимо оцінку якості та релевантності зібраних даних. Враховуємо дизайн дослідження, вид тварин, тривалість експозиції, шлях введення речовини, спостережувані ефекти та статистичну значущість результатів. Використовуємо офіційні джерела, які містять достатньо інформації для обґрунтованого використання значень для проведення розрахунків.

2. Визначення NOAEL або LOAEL.

Назва компанії			
Адреса компанії			
Прізвище експерта та його підпис		Дата	
Дата оцінювання			
Хімічна(і) назва(и)			
Виявлена небезпека			
	Так	Ні	Невідомо
Генотоксична дія			
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства			
Канцерогенна дія			
Сильна сенсibilізує дія			
Підстави для PDE			
Обґрунтування вибору «основного» критичного ефекту, використаного для остаточного розрахунку PDE.			
NOAEL і застосовані коригувальні коефіцієнти, на підставі яких обчислений PDE.			
Література			
Публікації, використані для ідентифікації критичного ефекту та дози.			
Резюме експерта (curriculum vitae)			

Рис. 2.1 Стратегія визначення допустимої добової експозиції

LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) – найнижчий рівень, при якому спостерігався несприятливий ефект. Настанова дозволяє використання значення LOAEL, в тому випадку, якщо NOAEL не було встановлено. Також це має бути відображено у застосуванні коефіцієнта безпеки (F5), щоб врахувати невизначеність, пов'язану з відсутністю NOAEL. Візуально дозу NOAEL та LOAEL представлена на рис. 2.2.

3. Вибір факторів корекції F1-F5. Їх опис було наведено вище в даному підрозділі. Однак, слід додати, що повинна бути збережена інформація, яка

підтверджує використання будь якого значення для коригувальних факторів у відповідності до настанови настанови з належної виробничої практики, додатку 15, «Кваліфікація та валідація», п. 10.6.

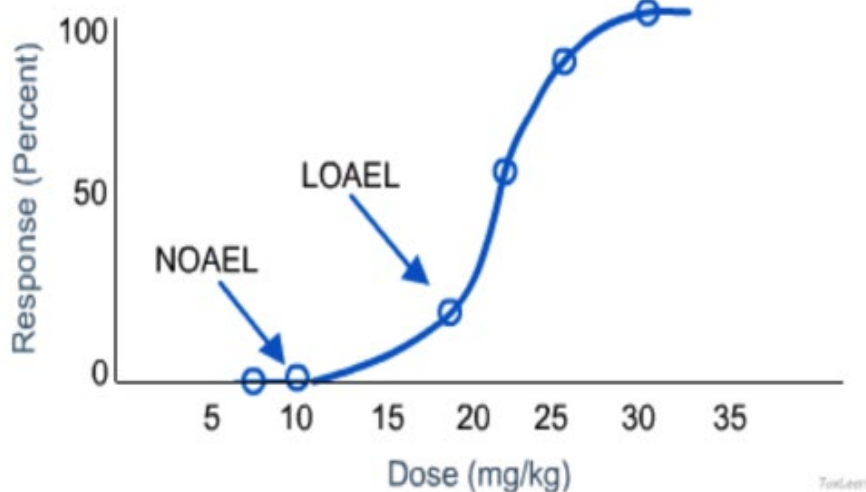


Рис. 2.2 Візуалізація кількості дози NOAEL та LOAEL

4. Розрахунок PDE. Використовуємо формулу 2.1 та знайдені значення. Слід зауважити, що використовуємо значення і проводимо розрахунок дози PDE для кожного окремого джерела по окремо.

5. Оцінка та інтерпретація результатів. Отримане значення PDE оцінюється в контексті потенційного ризику для пацієнтів. PDE використовується для встановлення гранично допустимих рівнів контамінації у лікарських препаратах.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано застосування сучасного підходу до визначення допустимих залишків АФІ, допоміжних речовин, миючих та дезенфікуючих засобів на поверхнях обладнання з метою проведення подальшої валідації очищення;
2. Розкрито питання ефективності процесу очищення, що є ключовим фактором у контролі залишків речовин на поверхні обладнання за для запобігання перехресній контамінації і забезпечені безпеки пацієнтів від прихованих дефектів продукції;
3. Представлено основні вимоги до проведення розрахунків у відповідності до регуляторних вимог;
4. Запропоновано алгоритм роботи в межах кваліфікаційної роботи для визначення допустимої добової експозиції для таблеток диклофенак натрію.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Пошук інформації

Інформація про дозу NOAEL може бути знайдена в різних джерелах, залежно від того, для якої речовини є необхідність проводити пошук інформації. Для проведення рекомендовано використовувати спеціалізовані бази даних, наукову літературу, регуляторні документи та керівництва, монографії виробників.

Бази даних.

PubChem. База даних хімічних сполук та сумішей Національних інститутів охорони здоров'я США, включає базу даних небезпечних речовин. Ці ресурси часто містять інформацію про токсикологічні властивості речовин, включаючи NOAEL, отримані в результаті різних досліджень.

TOXNET. База, що підтримується Національною медичною бібліотекою США, надає доступ до ряду баз даних з токсикології, включаючи Toxline (бібліографічна база даних з токсикології) та ChemIDplus (база даних хімічних речовин з інформацією про їх властивості, включаючи токсикологічні дані).

ЕСНА. Європейське хімічне агентство надає інформацію про хімічні речовини, зареєстровані відповідно до регламенту. Ця інформація може містити дані про токсичність, включаючи NOAEL.

OECD eChemPortal. Портал надає доступ до інформації про хімічні речовини з різних джерел, включаючи бази даних та звіти урядів, міжнародних організацій та промисловості.

Наукова література.

Використані наукові статті в журналах, що рецензуються, а саме інформація результатів токсикологічних досліджень, в яких визначено NOAEL, зазвичай публікуються в наукових журналах з токсикології, фармакології та суміжних областей. Для пошуку також можна використати такі платформи як PubMed, Scopus, Web of Science.

Звіти про токсикологічні дослідження. Організації, які проводять токсикологічні дослідження, публікують звіти про свої дослідження, які можуть містити інформацію про NOAEL.

Регуляторні документи та керівництва.

Документи регуляторних органів часто містять інформацію у вигляді посібників та документів, про вимоги до токсикологічних досліджень та оцінки ризиків, а також можуть надавати доступ до даних NOAEL для певних речовин. До таких організацій відносяться Агентство з охорони навколишнього середовища (EPA) у США, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у США, Європейське агентство з лікарських засобів та інші.

Монографії виробників.

Виробники хімічних речовин та лікарських препаратів часто проводять власні токсикологічні дослідження та надають інформацію про NOAEL у своїх монографіях та паспортах безпеки.

Пошук інформації проведено за допомогою пошукового сервісу Google. Оскільки диклофенак натрію достатньо відома і розповсюджена сировина було знайдено достатню кількість публікацій різного характеру, яка містила інформацію про значення NOAEL. В якості ключових слів було використано для пошуку хімічну назву АФІ англійською мовою та NOAEL, які вводили в строку пошуку в різній послідовності.

Слід зауважити, що NOAEL визначається в ході експериментальних досліджень на тваринах або, рідше, на основі клінічних даних. Значення NOAEL залежить від виду тварини, тривалості дослідження, шляху введення, виявлених ефектів, що спостерігалися в експерименті. За таких умов важливим є аналіз використаної інформації з джерела про NOAEL, тобто необхідно враховувати контекст дослідження та порівнювати дані з різних джерел. Також у деяких випадках були використані значення LOAEL замість NOAEL, якщо в джерелі інформації не був встановлений NOAEL.

3.2 Збереження інформації та формування бази посилань

Однією з вимог настанови GMP до вирішення відповідного завдання є ретельне збереження інформації, яка була використана для проведення розрахунків дози PDE. Для збереження та структурування інформації було використано нумерований список, який послідовно містить інформацію: порядковий номер, назва джерела, посилання на мережу Internet та фрагменти використаної інформації.

1. Диклофенак.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13096/7/6/1>

В ході експерименту було встановлено зниження загального білка та альбуміну при дозах > 6 мг/кг маси тіла на день. Дози 10 мг/кг маси тіла/добу, показали помірну або виражену анемію з високою ретикулоцитарною реакцією та підвищеною кількістю тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілів. Самки щурів постраждали сильніше. Макро та мікроскопічні дослідження виявили потовщення стінки тонкого кишечника, перфорація кишечника, кишкові спайки та осередкова зміна кольору слизової оболонки, збільшення селезінки. Дози більше ніж 2 мг/кг спричиняли виразкові ураження шлунково-кишкового тракту. Також були відзначені супутні зміни з незначним впливом на білок та червоні та білі кров'яні клітини. Тромбоз ендокарда спостерігався у 4 щурів, які отримували дозу 10 мг/кг маси тіла на добу.

В експерименті дози вводили перорально. Тривалість дослідження 3 місяці. Тварини використані в експерименті – щури кожної статі. У наведеному дослідженні встановлено дозу NOAEL для системної дії, вважається рівним 2 мг/кг маси тіла на добу.

2. Toxicity of diclofenac sodium salt in Yucatan minipigs (*Sus scrofa*) following 4 weeks of daily intramuscular administration. (doi: 10.1016/j.toxrep.2021.02.022).

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7985715/>

Токсичність вивчали у міні-свиней Юкатан після 4 тижнів щоденного внутрішньом'язового введення. Внутрішньом'язове введення диклофенаку натрію щодня протягом 28 днів призводило до шлунково-кишкової, ниркової, печінкової та шкірної токсичності, а також реакцій у місці ін'єкції як у самців, так і у самок, які отримували 10 мг/кг/день або більше. Ці зміни спостерігалися системно та вважалися побічними ефектами, пов'язаними з диклофенаком натрію. Таким чином, встановлено в експерименті NOAEL у 4-тижневому дослідженні токсичності з повторною дозою вважається рівним 2 мг/кг/день для обох статей міні-свиней.

3. SAFETY DATA SHEET, Diclofenac Sodium Topical Gel 1%. SOLA pharmaceuticals.

<https://www.solameds.us/pdf/Product-SDS/Diclo-1-Gel-SDS.pdf>

Section 11, Toxicological Information містить наступну інформацію:

Доза LOAEL визначена для підгострої токсичності при оральному шляху введення, піддослідні тварини – собаки, тривалість експерименту 4 тижні, встановлена доза > 0,3 мг/кг/день.

Доза NOAEL визначена в субхронічній токсичності при оральному шляху введення, експериментальні тварини щури, тривалість експерименту 13 тижнів, встановлена доза 2,5 мг/кг/день.

Мутагенність: результат негативний.

Зазначається про ембріофетальний розвиток для щурів в дозі ≥ 2 мг/кг/день, в дозі $\geq 2,5$ мг/кг/день для кролика. Тератогенність при дозі в експерименті 10 мг/кг/день для кроликів та щурів. Специфічна токсичність для органів-мішеней – шлунково-кишковий тракт, серцево-судинна система.

4. SAFETY DATA SHEET Diclofenac Sodium and Misoprostol Tablets. Greenstone. 2015

https://imgcdn.mckesson.com/CumulusWeb/Click_and_learn/SDS_9GREEN_DICLOFENAC_SODIUM_AND_MISOPROSTOL_TABLETS_3.pdf

Дослідження з хронічної токсичності на тваринах показали потенційний негативний вплив на кров, селезінку, репродуктивну систему, шлунково-кишкову систему. Дослідження:

- тривалість 30 днів, тварина в експерименті щур, пероральний шлях введення, встановлено LOAEL в кількості 14 мг/кг, органи мішені не встановлено;
- у 5 тижневому дослідженні на мишах з пероральним шляхом введення встановлено LOAEL в розмірі 9 мг/кг, також виявлено негативний вплив на легені та селезінку;
- у 26 тижневому дослідженні на щурах з пероральним шляхом введення встановлено дозу LOAEL – 50 мг/кг, органи мішені – кров, шлунково-кишкова система.

Токсичність для репродукції та розвитку. Наводиться у пероральному шляху введення для щурів в дозі 24 мг/кг. Токсичність для матері, фетотоксичність. Генетична токсичність – негативний. Канцерогенність на щурах, перорально, в дозі 2 мг/кг/день встановлено як не канцерогенний.

5. SAFETY DATA SHEET. Diclofenac and Misoprostol Tablets. Pfizer. 2015

https://imgcdn.mckesson.com/CumulusWeb/Click_and_learn/SDS_9TEVA_DICLOFENAC_MISOPROST_TAB_50_200MG_60_BT.pdf

Інформація аналогічна до джерела 4.

6. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION. VOLTAREN EMULGEL Extra Strength / VOLTAREN EMULGEL Joint Pain Extra Strength. Diclofenac Diethylamine Gel, 23.2 mg/g (2.32% w/w). GlaxoSmithKline Consumer Healthcare ULC. 2014.

https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075569.PDF

Дослідження повторних доз перорально тривалістю до 6 місяців на щурах показали NOAEL від 1 до 2 мг/кг/день. Подібний результат було отримано в 1 місячному дослідженні на мишах. При дозах понад 4 мг/кг/добу летальні випадки були поширеними і зазвичай пов'язані з легкою анемією,

нейтрофіліозом, порушенням білків плазми, посиленням екстрамедулярного кровотворення та, особливо, виразкою шлунково-кишкового тракту з супутнім перитонітом.

Канцерогенність. Більшість смертей були пов'язані з виразкою шлунково-кишкового тракту та перитонітом. В жодному з досліджень не спостерігалось пов'язаного з лікуванням підвищення частоти доброякісних або злоякісних пухлин.

Генотоксичність. Потенційну генетичну токсикологію диклофенаку натрію вивчали в багатьох дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Більшість цих досліджень були проведені багато років тому. Жодне з цих досліджень не вказувало на позитивний результат.

Репродуктивна токсикологія та токсикологія розвитку. Репродуктивна токсичність оцінена на мишах, щурах і кроликах. Майже всі дослідження включали токсичні дози, що визивало смерть маток пов'язану з перитонітом. Спостерігалось незначне збільшення терміну вагітності, ембріо-фетальних та/або перинатальних втрат, вага при народженні була знижена. Були деякі незначні суперечливі результати при дозі 4 мг/кг/день, але жодного при дозі 2 мг/кг/день, і явні ефекти при більш високих дозах. У дослідженні перорального застосування на кроликах у сегменті II доза 5 мг/кг/день була чітким NOAEL.

7. SAFETY DATA SHEET. Dyloject(TM) (Diclofenac Sodium) Injection. Hospira, A Pfizer Company. 2018.

https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/dyloject_diclofenac_Na_inj_8-jan-2018.pdf

Довготривале застосування. Дослідження на тваринах показують негативний вплив на розвиток плода. Дослідження повторних доз на тваринах показали можливість спричиняти побічні ефекти крові, селезінки, шлунково-кишкової системи.

Інформація аналогічна джерелу 4.

8. AGODIC GEL Diclofenac Gel BP 1% w/w. AGOG Pharma Ltd. 2021

https://rwandafda.gov.rw/wp-content/uploads/2024/10/Agodic%20Gel_Diclofenac%20Gel%20BP_1_ww_SmPC.pdf

Наведена в джерелі інформація аналогічна джерелу 6.

9. Center for drug evaluation and research application number: 022396orig1s000 pharmacology review(s). Reviewing Pharmacologist: Armaghan Emami. 2014.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022396Orig1s000PharmR.pdf

Наведено опис серії досліджень з доклінічної токсикологічної оцінки ЛЗ з диклофенаком натрію тривалістю 28 днів з внутрішньовенним введення щурам і мавпам. Токсичність для органів-мішеней в основному пов'язані з ураженнями ШКТ і вторинною регенеративною анемією, а також є ознаками порушення загоєння ран від уражень шкіри. Рівень NOAEL встановлено 7 мг/кг/день у щурів та 3 мг/кг/день у мавп.

10. SAFETY DATA SHEET. According to the Hazardous Products Regulations. Diclofenac Formulation. Version 1.8. 2023. SDS Number: 4.

https://www.merck.com/docs/product/safety-data-sheets/ah-sds/Diclofenac%20Formulation_AH_CA_EN.pdf

Інформація хронічної токсичності.

Вид: щур. LOAEL: 0,25 мг/кг. Шлях введення: перорально. Час експозиції: 98 тижнів. Органи-мішені: шлунково-кишковий тракт, кров, лімфатична система, печінка, простата.

Вид: собака. LOAEL: 1 мг/кг. Шлях введення: пероральний. Час експозиції: 12 тижнів. Органи-мішені: кров.

Вид: Бабуїн. NOAEL: 0,5 мг/кг. LOAEL: 5 мг/кг. Шлях введення: пероральний. Час експозиції: 52 тижні. Органи-мішені: шлунково-кишковий тракт, кров.

Репродуктивна токсичність (щур). Встановлено відсутність впливу на фертильність, ембріо-фетальна токсичність, тератогенних ефектів немає.

Розвиток (кролик). LOAEL: 5 мг/кг маси тіла, ембріо-фетальна токсичність. Тератогенних ефектів немає. Канцерогенність – не виявлено. Генотоксичність *in vitro*, *in vivo* – результат тестів негативний.

11. PRODUCT MONOGRAPH PrAPO-DICLO Diclofenac Sodium Enteric Coated Tablets 25 mg and 50 mg PrAPO-DICLO SR Diclofenac Sodium Slow Release Tablets 75 mg and 100 mg APOTEX INC. DATE OF REVISION: 150 Signet Drive January 28, 2020 Toronto, Ontario M9L 1T9.

https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054964.PDF

В дослідженні на щурах у дозах 0,25, 1,0 і 2,0 мг/кг/добу до 98 тижнів було встановлено, що високі показники дозозалежної смертності призвели до припинення введення високих доз через 59 тижнів; високий рівень смертності був спричинений важкими дозозалежними виразками шлунково-кишкового тракту з перфорацією виразок, що призводять до перитоніту.

В досліді на бабуїнах диклофенак натрію вводили перорально в желатинових капсулах один раз на день у дозах 0, 5, 15 і 50 до 52 тижнів. При всіх досліджених дозах диклофенак викликав виразку шлунково-кишкового тракту. Виразка була обмежена товстою кишкою в групі низьких доз, але була присутня в шлунку та тонкому кишечнику в інших групах.

Вплив на репродуктивну систему. На щурах при дозах 2 і 4 мг/кг/день без помітного впливу на фертильність. Ембріотоксичність спостерігалася при обох дозах, але мінімальна при 2 мг/кг/день. Дослідження при пероральних дозах 2, 3, 10 та 20 мг/кг/день не виявило тератогенного впливу на плід.

У кроликів при пероральних дозах 5, 10 мг/тварину/день протягом усього періоду вагітності, спостерігалася залежне від дози збільшення швидкості резорбції, зменшення ваги плоду та патології скелета. Ембріотоксичність при найвищій дозі, хоча відсутні докази тератогенності.

Дослідження мутагенності. Доказів мутагенності не отримано.

Дослідження канцерогенності. Не виявлено.

3.4 Формування звіту з визначення дози PDE

Для оформлення звіту використовуємо запропоновану форму, яка була наведена розділі 2. Для розрахунку дози PDE використовуємо формулу 2.1. Кориговальні коефіцієнти були визначені і наведені в таблиці 3.2. Вага людини використовуємо рекомендоване значення для дорослої людини 50 кг. У розрахунки у звіт включено дози, які вводили тваринам перорально. Звіт наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Стратегія визначення допустимої добової експозиції

Назва компанії	Національний фармацевтичний університет				
Адреса компанії	м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53				
ПП експерта	Назаренко Яна Романівна, курс 6, група ТФПм19(5,5з)-02				
Дата проведення	06.02.2025				
Хімічна назва	Диклофенак-Дарниця таблетки, в/о, киш./розч. 25 мг №30 (10х3) диклофенак натрію, натрію 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]бензолацетат CAS 15307-79-6 Шлях введення перорально				
Виявлена небезпека	так	ні	невідомо	примітки	
Генотоксична дія	-	-	-		
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства	-	+	-		
Канцерогенна дія	-	-	-		
Сильна сенсibiliзуюча дія	-	-	-		
Розрахунок PDE № 1: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	NOAEL = 2,0 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: не зазначено. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	10	1	5

Продовження таблиці 3.2

Розраховане значення PDE:	$PDE = (2 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 5) = 0,04$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 2: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 0,3 мг/кг/добу Тварина: собака. Термін дослідження: 4 тижні. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2	10	10	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (0,3 \cdot 50) / (2 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 10) = 0,0075$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 3: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	NOAEL = 2,5 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: 13 тижнів. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	5	1	5
Розраховане значення PDE:	$PDE = (2,5 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 5) = 0,1$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 4: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 14,0 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: 30 діб. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	10	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (14 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 10) = 0,14$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 5: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 9,0 мг/кг/добу Тварина: миша. Термін дослідження: 5 тижнів. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	12	10	10	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (9 \cdot 50) / (12 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 10) = 0,0375$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 6: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 50,0 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: 26 тижнів. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	2	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (50 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 10) = 2,5$ мг/доба				

Продовження таблиці 3.2

Розрахунок PDE № 7: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	NOAEL = 2,0 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: 6 місяців. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	2	1	5
Розраховане значення PDE:	$PDE = (2 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 5) = 0,2$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 8: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 0,25 мг/кг/добу Тварина: щур. Термін дослідження: 98 тижнів. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	1	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (0,25 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 10) = 0,025$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 9: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 1,0 мг/кг/добу Тварина: собака. Термін дослідження: 12 тижнів. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2	10	10	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (1 \cdot 50) / (2 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 10) = 0,025$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 10: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	NOAEL = 0,5 мг/кг/добу Тварина: мавпа. Термін дослідження: 52 тижні. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	3	10	10	1	5
Розраховане значення PDE:	$PDE = (0,5 \cdot 50) / (3 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 5) = 0,017$ мг/доба				
Розрахунок PDE № 11: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 5,0 мг/кг/добу Тварина: мавпа. Термін дослідження: 52 тижні. Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	3	10	10	1	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (5 \cdot 50) / (3 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 10) = 0,083$ мг/доба				

Продовження таблиці 3.2

Розрахунок PDE № 12: Значення NOAEL (або LOAEL), введення	LOAEL = 5,0 мг/кг/добу Тварина: кроль. Термін дослідження: не зазначено. Шлях введення: перорально Виявлена небезпека: ембріофетальна токсичність				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2,5	10	10	5	10
Розраховане значення PDE:	$PDE = (5 \cdot 50) / (2,5 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 10) = 0,02 \text{ мг/доба}$				
Висновок:	У відповідності до настанови може бути прийнято найменше отримане значення в якості PDE. Для препарату Диклофенак-Дарниця таблетки, в/о, киш./розч. 25 мг №30 (10х3) з діючою речовиною диклофенак натрію при пероральному шляху введення найменше значення 0,0075 мг/доба. Однак ці дані отримані при вивченні підгострої токсичності. Було запропоновано прийняти дані отримані з вивчення хронічної токсичності. Таким чином значення PDE було визначено на рівні 0,017 мг/доба. В даному дослідженні використані: доза NOAEL, тварини – мавпи, тривалість 52 тижні.				

Висновки до розділу 3

1. Розглянуто загальний підхід до проведення пошуку джерел інформації з використанням мережі Internet та наведено основні міжнародні бази даних;
2. У відповідності до настанови GMP зібрано інформацію і збережено, як первинні дані для можливості перевірки інформації у вигляді назви джерела, посилання на мережу Internet та опис основних елементів;
3. На основі проведеного пошуку сформовано коригувальні коефіцієнти для проведення розрахунку допустимої добової експозиції, визначено шлях застосування і виявлені небезпеки;
4. Сформовано структуру звіту, проведено розрахунки та обґрунтована доза допустимої добової експозиції для препарату Диклофенак-Дарниця таблетки, в/о, киш./розч. 25 мг №30 (10х3) з діючою речовиною диклофенак натрію.

ВИСНОВКИ

1. НПЗЗ, зокрема диклофенак натрію, залишаються важливими лікарськими засобами в сучасній медицині та повсякденному житті завдяки своїм знеболювальним, протизапальним та жарознижувальним властивостям. Вони ефективні при лікуванні широкого спектру захворювань та станів, що супроводжуються болем та запаленням. Застосування диклофенаку, залишається актуальним у сучасній медичній практиці, але потребує зваженого підходу з урахуванням потенційних ризиків.

2. Валідація очищення є критично важливим процесом для забезпечення якості та безпеки лікарських засобів. Організаційні аспекти валідації є необхідними для ефективного запобігання перехресному забрудненню. Сучасний підхід до визначення допустимих залишків сировини та детергентів базується на наукових даних з токсикологічної оцінки. Рекомендовано застосовувати підхід з визначення дози PDE.

3. Ефективний пошук, аналіз та обробка інформації є ключовими для формування обґрунтованих висновків та прийняття рішень. Таким чином, проведений пошук інформації з використанням мережі Internet дозволив отримати достатню кількість даних для аналізу. Аналіз інформації, дозволив встановити коригувальні коефіцієнти для проведення розрахунків і дозволив сформулювати обґрунтовані висновки щодо поставлених завдань.

4. Допустима добова експозиція для диклофенаку натрію при пероральному шляху введення визначена на рівні 0,017 мг/доба.

5. Виконана робота дозволила комплексно розглянути питання актуальності застосування НПЗЗ, зокрема диклофенаку, організаційні аспекти валідації очищення та використати сучасний підходи до визначення допустимої добової експозиції з метою подальшого застосування у валідації очищення для визначення допустимих залишків сировини та детергентів на поверхні обладнання, що є важливим для забезпечення якості та безпеки лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця, 2022. 216 с.
2. Гладких Ф. В., Чиж М. О. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020. № 4. С. 253-266.
3. Шматенко О. П., Белозьорова О. В. Щодо сучасної класифікації нестероїдних протизапальних засобів для забезпечення потреб військовослужбовців збройних сил України. *Медичний форум*. 2015. № 4. С. 24-29.
4. Марушко Ю. В., Гищак Т. В. Терапія лихоманки у дітей із гострими респіраторними захворюваннями. *Укр. мед. часопис*. 2018. № 1(123). С. 1-4.
5. Antiplatelet agents for the treatment of deep venous thrombosis / C. D. Flumignan et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. № 7(7). P. 12369. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876829/> (Date of access: 12.12.2024).
6. Non-dispensed prescriptions - A nationwide descriptive study / H. Kari et al. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2024. № 16. P. 100541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39650807/> (Date of access: 12.12.2024).
7. Губська О. Ю., Кузьмінець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 5(103). С. 50-59.
8. Свінцицький А. С. Гепатотоксичність та шляхи її подолання при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. *Здоров'я України*. 2014. № 4. С. 54-55.
9. Panchal N. K., Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food Chem Toxicol*. 2023. № 172. P. 113598. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36608735/> (Date of access: 12.12.2024).

10. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020. № 180. P. 114147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653589/> (Date of access: 12.12.2024).
11. Induction of mitochondrial toxicity by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): The ultimate trade-off governing the therapeutic merits and demerits of these wonder drugs / S. Mazumder et al. *Biochem Pharmacol.* 2024. № 228. P. 116283. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38750902/> (Date of access: 12.12.2024).
12. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain / G. C. Machado et al. *BMJ.* 2021. № 372(104). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514562/> (Date of access: 12.12.2024).
13. Derry S., Wiffen P., Moore A. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute Musculoskeletal Pain. *JAMA.* 2016. № 315(8). P. 813-814.
14. A Scoping Review of Non-Medical and Extra-Medical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) / R. Brennan et al. *Drug Saf.* 2021. № 44(9). P. 917-928.
15. Teoh L., McCullough M., Taing M. W. Efficacy of oxycodone for postoperative dental pain: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2022. № 125. P. 104254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977697/> (Date of access: 12.12.2024).
16. Acute Postoperative Pain Due to Dental Extraction in the Adult Population: A Systematic Review and Network Meta-analysis / A. Miroshnychenko et al. *J Dent Res.* 2023. № 102(4). P. 391-401.
17. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. № 9(9). P. 400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535715/> (Date of access: 12.12.2024).
18. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-

analysis. *Mol Pain*. 2018. № 14. P. 1-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587566/> (Date of access: 12.12.2024).

19. Фармакологія : підруч. для студентів мед. факультетів ВНЗ / за ред. І. С. Чекман. Вінниця : Нова книга, 2017. 784 с.

20. Фармакологія-cito! : підручник / за ред. С. М. Дроговоз. Харків : СІМ, 2018. 232 с.

21. Diclofenac sodium URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5018304> (Date of access: 12.12.2024).

22. Диклофенак натрію ВР ЕР USP CAS 15307-79-6 URL: <http://ua.fengchengroup.net/pharmaceutical-api/functional-api/diclofenac-sodium-bp-er-usp-cas-15307-79-6.html> (Date of access: 12.12.2024).

23. Котвіцька А. А., Костюк В. Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С. 48-53.

24. Диклофенак (diclofenacum). *Компендіум on-line*. URL: <https://compendium.com.ua/akt/68/3170/diclofenacum/> (Date of access: 12.12.2024).

25. Formulation of nasal analgesic sprays with diclofenac sodium, ibuprofen, paracetamol, and evaluation of in vitro toxicity / V. B. Yenigun et al. *Sci Prog*. 2024. № 107(4). P.1-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39648505/> (Date of access: 12.12.2024).

26. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology / Altman R. et al. *Drugs*. 2015. № 75(8). P. 859-877.

27. Diclofenac sodium nanomedicine results in pain-relief and differential expression of the RNA transcriptome in the spinal cord of SNI rats / Y. Zhang et al. *Int J Pharm*. 2024. № 659. P. 124276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38821436/> (Date of access: 12.12.2024).

28. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Curcumin Nanoparticles Associated with Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation /

I. Boarescu et al. *Int J Mol Sci.* 2022. № 23(19). P. 11737. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233038/> (Date of access: 12.12.2024).

29. Curcumin Nanoparticles Enhance Antioxidant Efficacy of Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation / I. Boarescu et al. *Biomedicines.* 2021. № 10(1). P. 61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052741/> (Date of access: 12.12.2024).

30. Kołodziejaska J., Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia.* 2018. № 56(3). P. 174-183.

31. Derry S., Wiffen P. J., Moore R. A. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. № 2015(7) P. 4768. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151766/> (Date of access: 12.12.2024).

32. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ-42-4.0. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

33. Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 21 с.

34. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб. М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 22 с.

35. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 526 с.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Яна
Назаренко**

секційне засідання
Кафедра промислової технології ліків
та косметичних засобів

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. наук проф.

Алла КОТВИЦЬКА