

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

**фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ФАРМАКОПЕЙНІ ПІДХОДИ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ РОЗЧИНІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Анастасія КУКА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія КОБЗАР

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, д.фарм.н., професор
Вікторія КУЗНЄЦОВА

АНОТАЦІЯ

У роботі проаналізовано фармакопейні вимоги до оральних рідких лікарських засобів промислового й аптечного виробництва. Проаналізовано нормативні документи, зокрема вимоги Державної фармакопеї України до якості пероральних рідких препаратів. Наведено особливості фармако-технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних випробувань, що забезпечують контроль якості лікарських засобів. Робота має прикладне значення для фармацевтичної практики, оскільки сприяє оптимізації процесів стандартизації та покращенню якості надання кваліфікаційної допомоги населенню. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 55 сторінках, проілюстрована 3 рисунками та 3 таблицями, містить 38 джерел літератури.

Ключові слова: фармакопея, стандартизація, контроль якості, оральні рідкі лікарські засоби, аптечне та промислове виробництво.

ANNOTATION

The paper analyzes the pharmacopoeial requirements for oral liquid medicinal products of industrial and pharmacy production. Regulatory documents, in particular, the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the quality of oral liquid medicines, are analyzed. The peculiarities of pharmaco-technological, physicochemical and microbiological tests that ensure the quality control of medicines are presented. The work is of practical importance for pharmaceutical practice, as it contributes to the optimization of standardization processes and improvement of the quality of qualification assistance to the population. The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, is set out on 55 pages, illustrated with 3 figures and 3 tables, and contains 38 sources of literature.

Key words: pharmacopoeia, standardization, quality control, oral liquid medicines, pharmacy and industrial production

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ: ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ.....	10
1.1. Аналіз асортименту лікарських засобів за формами випуску.....	10
1.2. Характеристика рідких лікарських засобів.....	12
1.2.1. Порошки і гранули для розчинів і суспензій для орального застосування.....	14
1.2.2. Оральні розчини, емульсії та суспензії.....	16
1.2.3. Оральні краплі та порошки для оральних крапель.....	18
1.2.4. Порошки та гранули для сиропів.....	20
1.2.5. Сиропи.....	21
Висновки до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ РІДКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.....	23
2.1. Фармако-технологічні випробування.....	23
2.1.1. Однорідність дозованих одиниць.....	23
2.1.2. Однорідність вмісту.....	24
2.1.3. Однорідність маси.....	24
2.1.4. Доза і однорідність маси доз оральних крапель.....	25
2.1.5. Однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів.....	25
2.2. Хімічні випробування.....	25
2.2.1. Опис.....	26
2.2.2. Ідентифікація.....	26
2.2.3. Випробування.....	28
2.2.4. Вміст етанолу.....	28
2.2.5. Вміст вологи.....	30
2.2.6. Кількісне визначення.....	30
2.2.7. Вміст антимікробного консерванту.....	31

2.3. Мікробіологічні випробування.....	31
Висновки до розділу 2.....	34
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ ВИМОГ ДО ЯКОСТІ	
ОРАЛЬНИХ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОМИСЛОВОГО І	
АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА.....	35
3.1. Особливості виготовлення оральних рідких лікарських засобів в екстемпоральних та промислових умовах.....	35
3.2. Стабільність та терміни зберігання.....	37
3.3. Контроль якості і вимоги до маркування.....	41
3.4. Узагальнення фармакопейних вимог до оральних лікарських засобів екстемпорального та промислового виробництва.....	50
Висновки до розділу 3.....	54
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	57
Д О Д А Т К И.....	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛЗ- лікарський засіб

ЛФ- лікарська форма

ДФУ- Державна Фармакопея України

АФІ- активний фармацевтичний інгредієнт

ЕЛЗ- екстемпоральний лікарський засіб

РЛЗ- рідкий лікарський засіб

ЄФ- Європейська Фармакопея

БФ- Британська Фармакопея

ППК- паспорт письмового контролю

ЛПЗ- лікувально-профілактичний заклад

ЛРС- лікарська рослинна сировина

ЄС- Європейський Союз

НД- нормативна документація (або нормативний документ)

GMP- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)

СФП- Сертифікат фармацевтичного продукту

ВСТУП

Актуальність теми. Лікарські засоби є особливим видом продукції, від якого безпосередньо залежить не лише збереження і підтримка здоров'я, але й життя людини. У зв'язку з цим до таких засобів висуваються особливо жорсткі вимоги щодо якості, ефективності та безпеки. Саме ці три складові визначають довіру суспільства до системи охорони здоров'я, діяльності фармацевтичної галузі та здатності медичних працівників забезпечити належний рівень терапевтичної допомоги.

Контроль якості лікарських засобів є не просто технічним або виробничим процесом, а фундаментальним аспектом усієї системи забезпечення якості в охороні здоров'я. Якість лікарського засобу має бути гарантованою протягом усього його «життєвого циклу» — починаючи від розробки лікарської форми та виробництва, і завершуючи реалізацією, зберіганням, транспортуванням та безпосереднім застосуванням пацієнтом. На кожному з цих етапів необхідний суворий контроль, який передбачає застосування науково обґрунтованих, стандартизованих методик оцінки якості.

Серед усіх лікарських форм, що застосовуються в медичній практиці, рідкі лікарські засоби займають важливе місце, що підтверджується їх високою часткою на фармацевтичному ринку України — близько третини загального обсягу. Така популярність пояснюється низкою переваг, серед яких слід відзначити зручність введення, особливо для дітей та осіб похилого віку, швидкий початок фармакологічної дії, можливість індивідуального підбору дози, а також потенціал для екстемпорального (індивідуального, аптечного) виготовлення згідно з рецептом лікаря. Саме останній аспект надає рідким формам особливої ваги в умовах персоналізованої медицини та фармації.

У сучасних умовах розвитку фармацевтичного ринку, що характеризується зростаючою конкуренцією, динамічним оновленням асортименту, активним розвитком екстемпоральної рецептури та збільшенням вимог з боку споживачів, виникає об'єктивна потреба у створенні єдиних, чітко

визначених підходів до контролю якості лікарських засобів, зокрема рідких форм. Такі підходи мають ґрунтуватися на нормативних документах, що мають юридичну силу.

У цьому контексті особливої важливості набуває Державна фармакопея України — офіційний нормативно-правовий документ, який встановлює загальні вимоги до якості лікарських засобів, а також детально описує методики контролю їх основних параметрів: ідентичності, чистоти, вмісту діючих речовин, фізико-хімічних показників, мікробіологічної чистоти тощо. Відповідно до статті 2 Закону України «Про лікарські засоби».

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз фармакопейних вимог до оральних рідких лікарських засобів промислового та аптечного виробництва.

Завдання дослідження. Для досягнення вищезазначеної мети були поставлені такі завдання:

- зробити огляд асортименту фармацевтичного ринку України рідких лікарських засобів для орального застосування
- провести аналіз фармакопейних вимог до якості оральних рідких лікарських засобів (ОРЛЗ), та розглянути існуючі методи контролю якості
- провести дослідження про порівняння вимог до виготовлення готових лікарських засобів в промислових умовах та екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптеки

Об'єкт дослідження. Фармакопея, монографії, статті, екстемпоральна рецептура, технологія виготовлення, показники якості.

Предмет дослідження. Теоретичні дослідження та аналіз Державної фармакопеї України щодо вимог до оральних рідких лікарських засобів промислового та аптечного виробництва.

Методи. Для досягнення поставленої мети нами було проаналізовано вимоги Державної фармакопеї України, що висуваються до оральних фармацевтичних препаратів. Проведено огляд загальних монографій

«Лікарські засоби», «Рідкі препарати для орального застосування», «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках», «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: визначення числа мікроорганізмів», а також монографії на фармацевтичні препарати, зокрема «Абакавіру розчин оральний», «Парацетамолу розчин оральний для дітей», «Парацетамолу суспензія оральна для дітей», «Парацетамолу таблетки шипучі», «Цетиризину розчин оральний» та ін. оральні засоби, що включені до Державної фармакопеї України.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді матеріалів I Науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» (21 листопада 2024 року, НФаУ, м. Харків), матеріалів V Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю (10-11 грудня 2024 року, НФаУ, м. Харків) та усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри фармацевтичної хімії в рамках XXIX Міжнародної 8 науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (23-25 квітня 2025 року, НФаУ, м. Харків). За результатами конференцій опубліковано тези:

Кука, А. Д. Фармакопейні підходи до контролю якості пероральних лікарських засобів у формі розчинів / Кука А.Д., Бевз О.В., Кобзар Н.П.// Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів / Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю 21 листоп. 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. – С. 72-74.

Кука, А. Д. Фармакопейні вимоги до оральних рідких лікарських засобів промислового та аптечного виробництва / Кука А.Д., Бевз О.В., Кобзар Н.П.// Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали XXIX

міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 23-25 квіт. 2025 р. – Харків : НФаУ, 2025. – С. 92-93.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 56 сторінках, проілюстрована 3 рисунками та 3 таблицями, містить 38 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ: ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ

1.1. Аналіз асортименту лікарських засобів за формами випуску

Рідкі лікарські засоби відіграють важливу роль у сучасній фармації, оскільки забезпечують високу біодоступність активних речовин, зручність дозування та широкий спектр застосування.

Аналіз Державного реєстру лікарських засобів України за формами випуску препаратів показав, що на початок 2025 року в Україні зареєстровано 11794 найменувань готових лікарських засобів, серед яких 3617 засобів представлені в рідкій лікарській формі (рис. 1.1) [1].

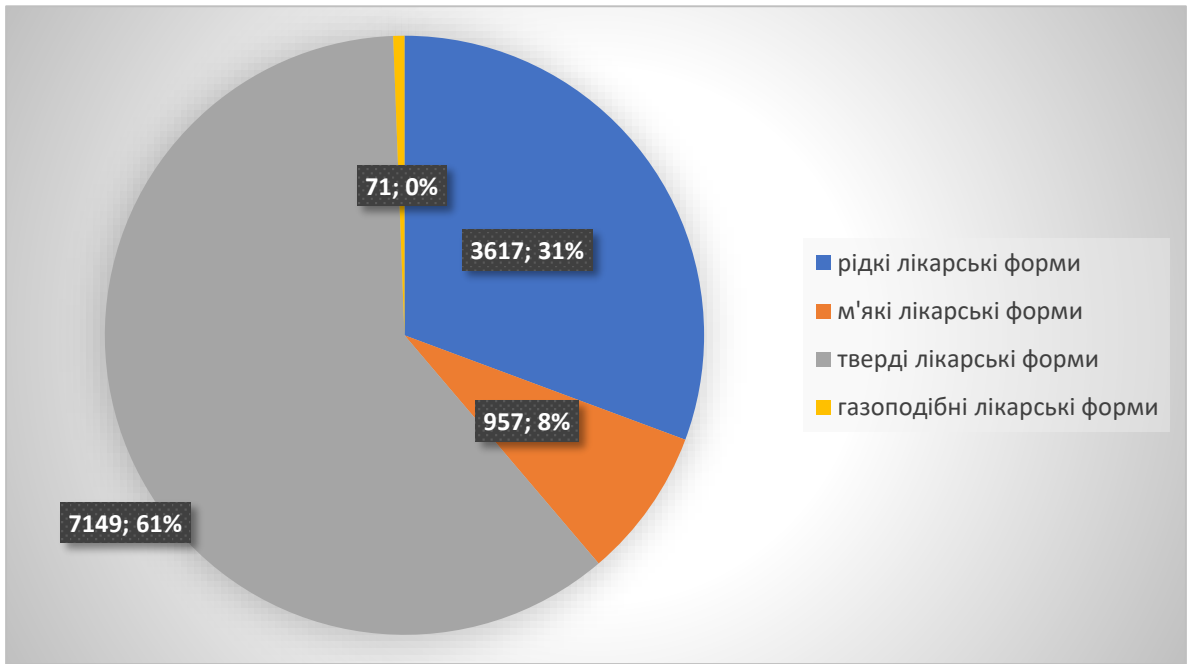


Рисунок 1.1 Діаграма асортименту лікарських засобів за формами випуску

Актуальність розгляду фармакопейних вимог до рідких лікарських засобів для орального застосування зумовлена їхньою широкою поширеністю та важливістю в терапевтичній практиці. Згідно з представленою діаграмою

(рис. 1.1), рідкі лікарські форми складають значну частку загального асортименту лікарських засобів.

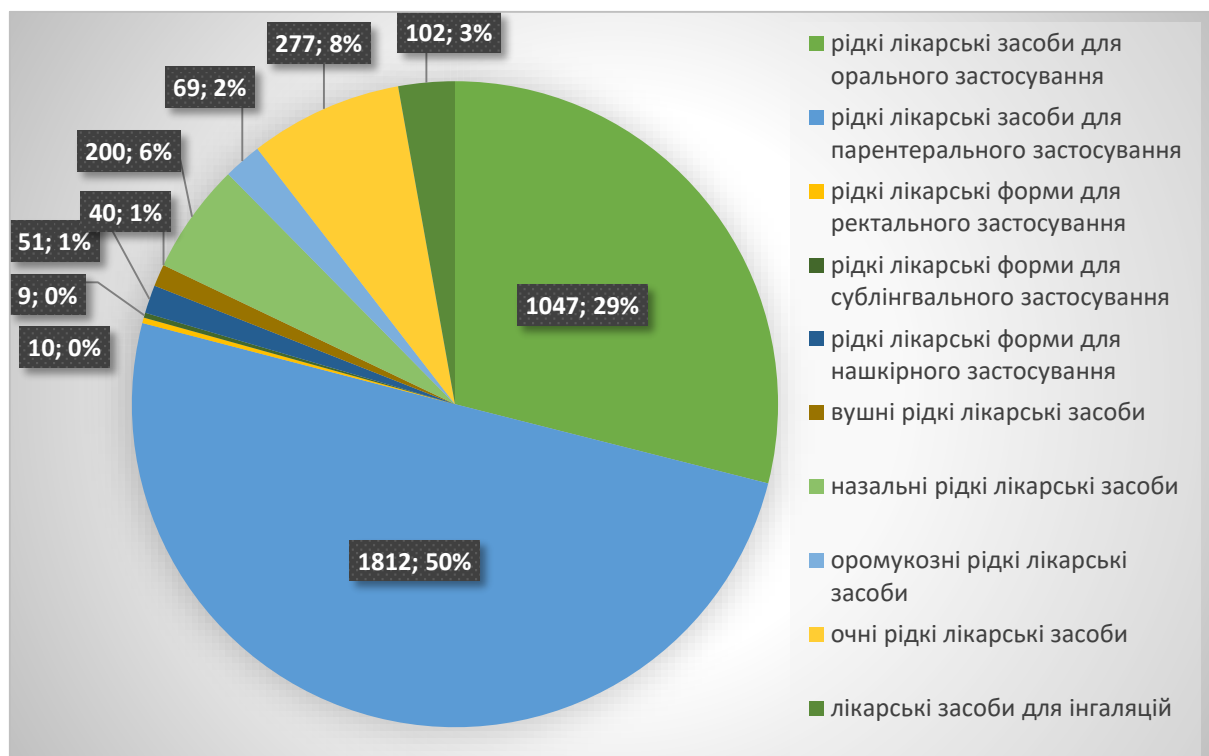


Рисунок 1.2. Розподіл рідких лікарських засобів за шляхом введення

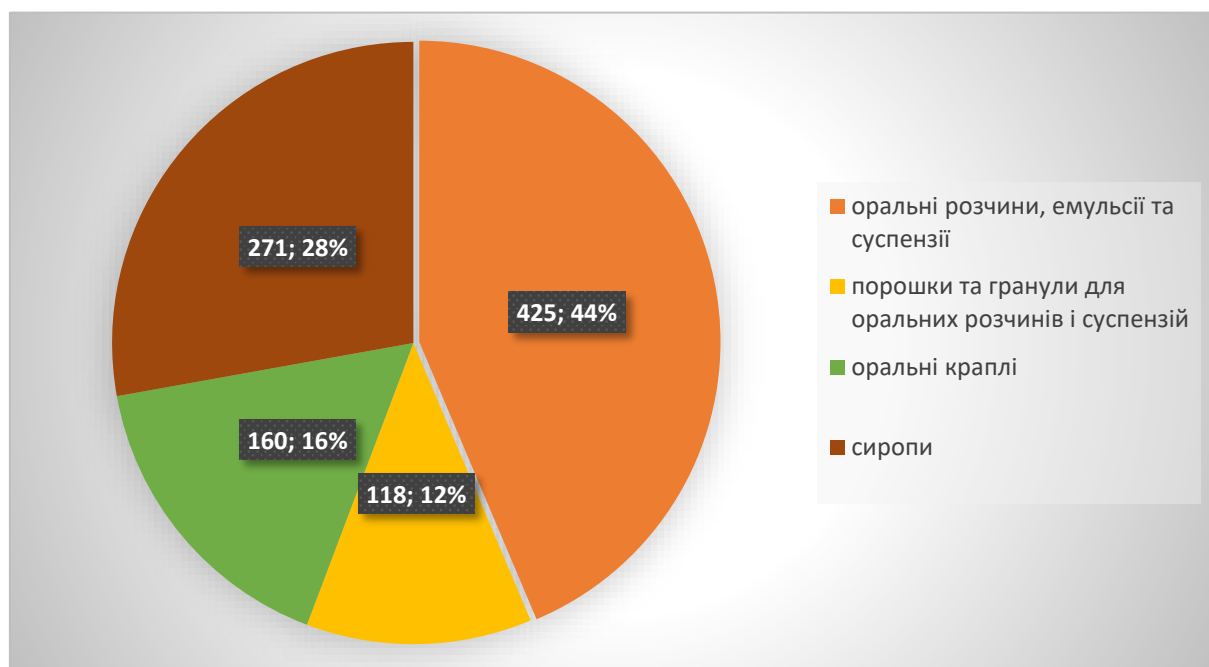


Рисунок 1.3. Діаграма форм випуску рідких оральних лікарських засобів

Серед рідких лікарських засобів особливий інтерес викликають препарати для орального застосування, які займають третину фармацевтичного ринку України (рис. 1.2). У цій групі представлені різні лікарські форми (рис.1.3.), зокрема розчини, сиропи, емульсії, суспензії та краплі, кожна з яких має свої технологічні особливості, переваги та вимоги до якості.

1.2. Характеристика рідких лікарських засобів

Рідкі лікарські засоби для орального застосування - це розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.

Складовими лікарських засобів для орального застосування можуть бути рідкі діючі речовини (оральні рідини), розведені рідкі концентрати, які випускаються в формі оральних розчинів, крапель та сиропів, також до оральних засобів відносяться порошки та гранули для приготування оральних розчинів або суспензій. Середовище для лікарських засобів для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини або речовин, і воно має забезпечувати відповідну органолептичну якість лікарського засобу в залежності від передбачуваного використання. Рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть містити підхожі антимікробні консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загусники, емульгатори, речовини, призначені для створення або стабілізації необхідного значення рН, для забезпечення змочування і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки і барвники, дозволені до медичного застосування. [2].

Як і всі групи фармацевтичних препаратів, оральні лікарські форми мають ряд переваг та недоліків, до *переваг* даної лікарської форми відносять:

1. Висока біодоступність та швидкий початок дії. Лікарська речовина вже перебуває в розчиненому стані, що забезпечує швидке всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Менший ризик затримки або неповного

розчинення, як у випадку таблеток чи капсул. Перевагою є для препаратів, що застосовуються при гострих станах (наприклад, жарознижувальні або знеболювальні).

2. Гнучкість дозування. Активний інгредієнт у складі розчину присутній в певній концентрації на одиницю об'єму, що дозволяє легко і точно визначати дозу відповідно до віку, маси тіла чи стану пацієнта.

3. Полегшення ковтання у важких випадках (наприклад, у немовлят або людей які не можуть самотійно ковтати). Рідкі лікарські засоби для перорального застосування можуть бути легшими для ковтання, а отже, більш прийнятними для пацієнтів з проблемами вживання твердих лікарських засобів. Також оральні розчини можна легко вводити через зонд пацієнтам, які не можуть самотійно ковтати. [5, 6, 7].

Серед *недоліків* рідких лікарських форм виділяють:

1.Обмежена стабільність. Досягнення стабільності може бути проблематичним і вона може знижуватися в рідких середовищах шляхом хімічної деградації (гідроліз, окислення), також піддаватися мікробному забрудненню. З цієї причини рідкі фармацевтичні препарати зазвичай мають короткий термін придатності після першого відкриття флакона препарата. [8].

2.Важко замаскувати неприємний смак. Багато активних речовин мають гіркий або неприємний смак, що потребує додавання підсолоджувачів та ароматизаторів. [3,4].

3. Незручність у транспортуванні та зберіганні. Рідини займають певний об'єм, упаковані в скляну тару, що має більшу вагу порівняно з твердими формами. [9, 10 ,11].

Згідно Державної фармакопеї України, рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть бути класифіковані на [2].

- порошки і гранули для оральних розчинів і суспензій;
- оральні розчини, емульсії та суспензії;
- оральні краплі;

- порошки для оральних крапель;
- сиропи;
- порошки і гранули для сиропів.

1.2.1. Порошки і гранули для розчинів і суспензій для орального застосування

Порошки та гранули для розчинів та суспензій для перорального прийому - призначені для розчинення в призначеній рідині для отримання рідкого препарату для перорального застосування. Вони можуть містити допоміжні речовини, зокрема для полегшення диспергування або розчинення та запобігання злежуванню. [12, 13].

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які висуваються до розчинів або суспензій для орального застосування відповідно. Можуть використовуватися як прекурсор для інших лікарських форм, таких як капсули та суспензії. Однак порошки більш схильні до проблем сегрегації та можуть становити проблеми з забезпеченням рівномірного розподілу активного фармацевтичного інгредієнта у партії.

На фармацевтичному ринку України дана лікарська форма представлена для антибактеріальних препаратів, осмотичних проносних препаратів, муколітичних препаратів, препаратів електролітів із вуглеводами, анальгетиків та інших комбінованих фармацевтичних препаратів, що застосовуються при застудних захворюваннях,

- «Фромілід» (виробник КРКА, д.д., Ново место, Словенія) – протимікробний засіб для системного застосування групи макролідів, випускається у формі гранул для оральної суспензії, що містять 125 мг/5 мл або 250 мг/5 мл кларитроміцину. Призначають при бактеріальних інфекціях нижніх (бронхіт, гостра крупозна пневмонія, первинна атипова пневмонія), верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт) та інфекціях придаткових пазух носа, а також інфекціях шкіри та її придатків (фолікуліт, імпетиго, бешиха, фурункульоз, інфіковані рани).

- «Дексалгін» (Виробник Лабораторіос Менаріні С. А., Іспанія) – нестероїдний протизапальний та протиревматичний препарат (похідні пропіонової кислоти), випускається у формі гранул для орального розчину, що містять 36,90 мг декскетопрофену трометамолу. Призначають при гострому болю ,наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль.
- «Фервекс» (Виробник УПСА САС, Франція/ UPSA SAS, France.) – комбінований фармацевтичний препарат, що застосовуються при застудних захворюваннях, випускається у формі порошків для орального розчину, що містять парацетамолу 500 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 200 мг, феніраміну малеату 25 мг або парацетамолу 280 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 100 мг, феніраміну малеату 10 мг. Призначають при застудних захворюваннях, риніті, ринофарингіті, грипоподібних станах, що проявляються нежиттю, слъозотечею, чханням, пропасницею та/або головним болем.
- «Цефинак» » (Виробник Нектар Лайфсайнсіз Лімітед-Юніт VI, Індія.) – протимікробний засіб для системного застосування групи цефалоспоринів III покоління, випускається у формі порошків для суспензій, що містять 100 мг/5 мл цефіксиму тригідрату. Призначають при інфекціях верхніх дихальних шляхів у тому числі запалення середнього вуха (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології), інфекціях нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту), інфекціях сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Окрім приведених вище засобів, на ринку України представлені такі торгові найменування засобів, що випускаються у формі порошків для приготування розчинів, суспензій та емульсій для орального застосування: «ХЕЛПЕКС® АНТИКОЛД НЕО» (ТОВ "Мові Хелс", Україна), «РЕМІСАР» (ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна), «ЗІННАТ» (Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія) , «ЦЕФОДОКС» (Фарма Інтернешенал Компані, Йорданія) , «СУМАМЕД®» (ПЛІВА Хрватска д.о.о.,

Хорватія), «ОМЕЗ ІНСТА» (Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія), «АПСОРБІН» (АТ "Фармак", Україна), «ХІКОНЦИЛ» (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), «ПУЛЬМОБРИЗ®» (Сава Хелскеа Лтд, Індія Медітоп Фармасьютікал Лтд., Угорщина), «РАПІРА® 600» (АТ "Фармак", Україна), «СІНАРТА®» (АТ "Фармак", Україна), «ДІАГНОЛ®» (АТ "Фармак", Україна), «НІМЕСИЛ®» (Лабораторіос Менаріні С.А., Іспанія) та ін. [1].

1.2.2. Оральні розчини, емульсії та суспензії

Оральний розчин — це рідина для перорального застосування, яка містить один або більше активних інгредієнтів, розчинених у відповідній основі [14].

Оральна суспензія — це рідина для перорального застосування, яка містить один або більше активних інгредієнтів, суспендованих у відповідній основі. Зважені тверді речовини можуть відокремлюватися від часу зберігання, але вони легко повторно диспергуються при струшуванні. Під час виробництва пероральних суспензій, що містять суспендовані частинки, слід забезпечити контроль розміру частинок з урахуванням передбачуваного використання препарату [15].

Оральна емульсія — це рідка лікарська форма, що являє собою дисперсійну систему, у якій одна рідина (дисперсна фаза) рівномірно розподілена у вигляді дрібних крапель у іншій рідині (дисперсійному середовищі), з якою вона не змішується.

Оральні розчини, емульсії та суспензії випускають в одnodозових або багатодозових контейнерах. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму. Пристрій звичайно являє собою ложку або склянку місткістю 5 мл або кратною до зазначеного об'єму або оральний шприц іншого об'єму [12, 16].

Розчини існують у вигляді простих водно-спиртових розчинів, до них відносять еліксири («Флора» (виробник Товариство з обмеженою

відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)), лінктуси , у вигляді водних розчинів , таких як настої та відвари , на олійній основі («Ретинолу ацетат» (виробник АТ «ВІТАМІНИ»)), («Аекол» (виробник «ПрАТ "Технолог"»))

Психостимулюючі, парасимпатоміметики та ноотропні засоби, антигістамінні, протиепілептичні, антидіарейні мікробні препарати, протимікробні препарати антацидні, антигельмінтні, стимулятори перистальтики, муколітичні, препарати вітамінів (вітамін Е, А), засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, противірусні препарати для системного застосування, анальгетитки та антипіретики, вкацини (противірусні вакцини) інші кардіологічні препарати, засоби, які застосовують при еректильній дисфункції представлені на фармацевтичному ринку у формі розчинів, емульсій та суспензій. Наприклад:

- «Кваніл» (виробник ТОВ «Кусум Фарм», Індія) - психостимулятор, засіб, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності, ноотропний препарат, що випускається у формі розчину для орального застосування, випускається в концентрації цитіколіну 1000 мг/4 мл, 500 мг/4 мл та 100 мг/1 мл. Призначають при інсультах, гострій фазі порушень мозкового кровообігу та для лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу.

- «Ворміл» (Виробник: Грауре Фармасьютікалс ЛТД, Індія) - антигельмінтний засіб, що застосовуються при нематодозах та випускається у формі суспензії в концентрації альбендазолу 200 мг/5 мл. Призначають при кишковій формі гельмінтозів та шкірний синдром *Larva Migrans*: ентеробіоз, анкілостомоз та некатороз, гіменолепідоз, теніоз, стронгілоїдоз, аскаридоз, трихоцефальоз, клонорхоз, опісторхоз, шкірний синдром *Larva Migrans*, лямбліоз у дітей.

- Дієтична добавка «Гіалера» (Виробник: Альпіфлор с.р.л., Віа Донаторі ді Сангю, Італія) застосовується для нормалізації функціонування

слизової оболонки шлунку та стравоходу, усунення печії, випускається в концентрації натрію гіалуронат – 0,015 г, натрію альгінат – 0,375 г. [1].

До оральних розчинів також відносяться мікстури - рідкі суміші декількох речовин, які можуть містити розчинені, суспендовані або емульговані активні компоненти. [12, 16].

Ці препарати часто виготовляють в умовах аптеки у невеликих кількостях. В формі мікстур на фармацевтичному ринку представлені седативні та снодійні препарати («Мікстура Павлова» (ТОВ, Аптеки медичної академії), «Мікстура Кватера» (Аптека №431), «Мікстура з цитралем №1» (Аптека №431), «Мікстура з цитралем №2» (Аптека №431), засоби від мастопатії («Мікстура від мастопатії» (Аптека №431))

1.2.3. Оральні краплі та порошки для оральних крапель

Оральні краплі являють собою розчини, емульсії або суспензії, які дозуються краплями за допомогою підходящого дозуючого пристрою. Зазвичай, випускаються на водно-спиртовій основі («Барбовал» (виробник АТ «Фармак»)), можуть бути представлені у вигляді настоянки («Валеріани настоянка» (виробник ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»)), («Півонії настоянка» (виробник ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»)), на водній основі («Береш плюс» (виробник ЗАТ «Береш Фарма»)), на олійній основі («Олідетрим Кідс» (виробник «Польфарма С.А., ФЗ»)) [2].

Порошки для оральних крапель - це тверда лікарська форма, яка перед застосуванням розчиняється у визначеному об'ємі рідини (води або іншого розчинника) для отримання крапель.

У формі оральних крапель на ринку України представлені засоби з груп антианемічних засобів (препарати заліза (III), снодійні, седативні, відхаркувальні, протикашльові, протинабрякові, кашльові супресанти, проносні засоби для системного застосування при патології порожнини носа та комплексні гомеопатичні засоби.

- «Феністил» (Виробник: ГСК Консьюмер Хелскер САРЛ, Швейцарія) – антигістамінний засіб, що застосовується при лікуванні алергічних захворювань та випускається у формі крапель оральних в концентрації 1 мг/мл диметиндену малеату. Призначають при наступних алергічних захворюваннях: кропив'янки, сезонного (сінна гарячка) та цілорічного алергічного риніту, алергії на лікарські засоби і продукти харчування, свербіж різного походження, крім пов'язаного з холестазом, свербіж при захворюваннях із шкірними висипаннями, такими як вітряна віспа, укуси комах.

- «Афлубін» (Виробник: Ріхард Бітнер АГ, Австрія) – комплексний гомеопатичний препарат, що застосовується при застудних захворюваннях, випускається у формі крапель оральних в концентрації Gentiana D1- 1 мл, Aconitum D6- 10 мл, Bryonia D6 -10 мл, Ferrum phosphoricum D12- 10 мл, Acidum sarcolacticum D12 -10 мл. Призначають для профілактики та лікування грипу і застуди (гострих респіраторних вірусних інфекцій), а також у комплексному лікуванні запальних і ревматичних захворювань з болем у суглобах.

- МАЛЬТОФЕР® (Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія/ Vifor (International) Inc., Switzerland.) – антианемічний засіб, що застосовується при дефіциті заліза та випускається у формі крапель оральних в концентрації 178,6 мг заліза (ІІІ) гідроксиду полімальтозату. Призначають для Лікування дефіциту заліза без анемії (латентного дефіциту заліза) та залізодефіцитної анемії (клінічно вираженого дефіциту заліза).

- Піколак (Виробник: АТ «Фармак») - контактний проносний засіб, що застосовується при запорах та випускається у формі крапель оральних в концентрації 7,5 мг натрію пікосульфату. Призначають при запорах або випадках, що потребують полегшення дефекації.

- Валокордин (Виробник: Кревель Мойзельбах ГмбХ/Krewel Meuselbach GmbH. Німеччина) - снодійний засіб, що застосовується при функціональних розладах серцево-судинної системи, неврозах, седативний

засіб , що випускається у формі крапель оральних в концентрації 18,4 мг фенобарбіталу, 18,4 мг етилбромізовалеріанату. Призначають при неврозах , які супроводжується підвищеною дратівливістю і відчуттям страху, при психосаматично обумовленій тривожності та станах збудження з виразними вегетативними проявами та порушеннями засинання

- Еспумізан бебі (Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.Німеччина) - засіб, який впливає на травний тракт та метаболізм, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку травного тракту та випускається у форму крапель оральних в концентрації 100 мг симетикону . Призначають для лікування при скаргах з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із газоутворенням, наприклад, метеоризм, в тому числі в післяопераційний період; коліки у немовлят.

Також у формі оральних крапель випускаються «КАНЕФРОН® Н» (Біонорика СЕ, Німеччина) , «МАСТОДИНОН®» (Біонорика СЕ, Німеччина) , «ПЕКТОЛВАН® СТОП» (АТ "Фармак", Україна), «СТОПТУСИН-ТЕВА» (Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка), «СИНУПРЕТ®» (Біонорика СЕ, Німеччина), «ТАЗАЛОК™» (Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина), «УРОЛЕСАН®» (ПАТ "Галичфарм", Україна), «ЦЕФАВОРА» (Цефак КГ, Німеччина), «ЛІМФОМІОЗОТ» (Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина) , «ПУМΠΑНО®» (Ріхард Бітнер АГ, Австрія). [1].

1.2.4. Порошки та гранули для сиропів

Порошки і гранули для приготування сиропів – це тверді лікарські форми, призначені для розчинення у воді перед застосуванням. Вони містять діючу речовину разом із допоміжними компонентами (підсолоджувачами, стабілізаторами, консервантами), які після розчинення утворюють рідку форму – сироп.

Гранули забезпечують покращену текучість і стисливість, що робить їх кращим проміжним продуктом для виробництва розчину. Їх більший розмір частинок порівняно з порошками зменшує утворення пилу та підвищує

безпеку та легкість використання під час виробничого процесу.

На сьогодні в даній лікарській формі випускається дієтична добавка «Санзим» (виробник - Лимхелз СРЛ, Італія), складновими якої є папаїн, пепсин та санзим. Рекомендована до раціону харчування як додаткове джерело харчових ензимів природного походження людям, які мають проблеми порушення функції травлення. [2].

1.2.5. Сиропи

Сиропи — рідкі лікарські засоби, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Вони можуть містити сахарозу в концентрації не менше 45 % (м /м). Солодкий смак може бути одержаний використанням інших поліспиртів або підсолоджувачів. Сиропи звичайно містять ароматизатори або інші смакові добавки. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму [4, 18].

Високий вміст цукру також робить лікарський засіб небажаним середовищем для росту мікроорганізмів. До ефективної антимікробної дії слід віднести також осмотичний вплив на мікробну клітину (сироп — гіпертонічний засіб!). Сиропи з нижчою концентрацією цукру, але в яких використовуються такі поліюли, як сорбіт, гліцерин або пропіленгліколь, все ще можуть досягти антимікробного осмотичного ефекту, оскільки ці інші сполуки також підвищують тонус. Деякі ароматичні масла самі по собі мають антимікробну дію. Потреба в антимікробному консерванті значною мірою залежатиме від вмісту води в кінцевому продукті. Парабени, бензойна кислота та її солі або сорбінова кислота та її солі зазвичай використовуються в пероральних рідких препаратах як консерванти. Вони найбільше підходять для використання в педіатрії [19, 20].

В формі сиропів на фармацевтичному ринку представлені антианемічні засоби, препарати заліза (III) («Мальтофер®», Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія), відхаркувальні («Бронхосол» (Фітофарм Кленка С.А., Польща)

«Рітоссе подорожник» (ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна), протикашльові («Кофекс™» (ТОВ "Ваюм-Фарм", Україна), муколітичні («Пектолван® Ц» (АТ "Фармак", Україна), імуномодуючі («Імуно-Тон®» (ПАТ "Галичфарм", Україна), антигістамінні («Ерідез» (ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна), «Едем» (АТ "Фармак", Україна) «Кларитин» (Байєр Консьюмер Кер АГ, Швейцарія), снодійні та седативні («Аллора» (НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина), тонізуючі засоби («Біоарон систем» (Фітофарм Кленка С.А., Польща), полівітамінні комплекси («Піковіт®», (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), противірусні («Новірин®» (АТ "Київський вітамінний завод", Україна), осмотичні проносні («Медулак» (ТОВ "Уорлд медичин", Україна), засоби, що застосовуються в урології («Уролесан®» (ПАТ "Галичфарм", Україна), противірусні («Амізончик®» (АТ "Фармак", Україна).

Висновки до розділу 1

1. У ході проведеного дослідження було проаналізовано сучасний асортимент препаратів, що представлені на фармацевтичному ринку України, зокрема в формі рідких засобів, було розглянуто їх класифікацію, переваги та недоліки.

2. Проведений аналіз асортименту показав, що ринок рідких лікарських засобів є різноманітним та включає препарати для різних терапевтичних напрямків: жарознижувальні, антибактеріальні, муколітичні, що впливають на серцево-судинну систему тощо.

3. Рідкі лікарські засоби для орального застосування є важливою групою фармацевтичних препаратів, які широко застосовуються у медичній практиці завдяки своїй зручній формі, швидкому терапевтичному ефекту та можливості точного дозування.

РОЗДІЛ 2

ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ РІДКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

2.1. Фармако-технологічні випробування

Фармако-технологічні випробування лікарських засобів є одним із основних параметрів контролю якості, що включає визначення фізико-хімічних, біофармацевтичних та технологічних характеристик лікарських форм. Ці випробування забезпечують відповідність препаратів вимогам Фармакопеї та нормативної документації, гарантуючи їхню ефективність, стабільність та відтворюваність у виробничих умовах.

2.1.1. Однорідність дозованих одиниць

Розчини, суспензії та емульсії в одnodозових контейнерах мають витримувати вимоги випробування на однорідність дозованих одиниць (ДФУ, ЕФ, БФ, 2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину і лікарські рослинні засоби.

У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи відповідний аналітичний метод. Кількісне визначення проводять для добре перемішаного матеріалу, витягнутого з індивідуального контейнера в умовах звичайного застосування. Результати виражають як витягнуту дозу. Розраховують приймальне число.

Вимоги однорідності дозованих одиниць вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць менше або дорівнює максимально припустимому приймальному числу (L_1), у відсотках. Якщо приймальне число більше L_1 , у відсотках, випробуванню піддають наступні 20 одиниць і обчислюють приймальне число. Вимоги однорідності дозованих одиниць виконуються, якщо кінцеве приймальне число, розраховане із 30 одиниць,

менше або дорівнює $L1$, у відсотках, і жоден індивідуальний вміст у дозованій одиниці не є меншим за $(1 - L2$ (максимально припустима межа відхилення для кожної випробовуваної дозованої одиниці від розрахованого значення $M) \times 0.01)M$ і не є більшим за $(1 + L2 \times 0.01)M$ при обчисленні приймального числа. Якщо немає інших зазначень в монографії, $L1$ дорівнює 15.0, а $L2$ дорівнює 25.0 [2].

2.1.2. Однорідність вмісту

Якщо інше не встановлено або не обґрунтовано та дозволено, цей тест застосовується для однодозових препаратів, відповідно до вимог загальної статті ДФУ, ЕФ, БФ, 2.9.6. Після збовтування спорожніють кожен контейнер якомога ретельніше і визначають вміст діючої речовини у кожному контейнері.

Препарат витримує випробування, якщо вміст не більш ніж в одній одиниці виходить за межі від 85 % до 115 % і в жодній одиниці не виходить за межі від 75 % до 125 % від середнього вмісту. Препарат не витримує випробування, якщо вміст у більш ніж трьох одиницях виходить за межі від 85 % до 115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить за межі від 75 % до 125 % від середнього вмісту. Якщо вмісту у двох або трьох одиницях виходить за межі від 85 % до 115 %, але лежить у межах від 75 % до 125 %, визначають вміст у кожній з 20 додаткових одиниць однодозового препарату, відібраних довільно. Препарат витримує випробування, якщо середній вміст не більше як у трьох із 30 одиниць виходить за межі від 85 % до 115 % і в жодній одиниці не виходить за межі від 75 % до 125 % від середнього вмісту.

2.1.3. Однорідність маси

Випробування призначена для лікарських засобів для орального застосування, таких як гранули, порошки і рідини для орального застосування. 20 доз довільно відбирають, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси більше як на 10 %. При

цьому ж одна індивідуальна маса доз немає відхилятися від середньої маси більше як на 20 %

2.1.4. Доза і однорідність маси доз оральних крапель

У підходящий мірний циліндр поміщають за допомогою крапельниці кількість крапель, зазвичай відповідну одній дозі, або за допомогою дозуючого пристрою зазначену кількість препарату. Швидкість капання не має перевищувати 2 крапель на секунду. Рідину зважують, додають ще одну дозу і знову зважують; наступне додавання з подальшим зважуванням проводять до отримання маси 10 доз. Визначають середню масу дози. Маса жодної дози не має відхилятися більш як на ± 10 % від середньої маси.

Якщо на маркуванні зазначена маса, сумарна маса 10 доз не має відрізнятися більш як на ± 15 % від номінальної маси 10 доз, зазначеної на маркуванні. Якщо на маркуванні зазначений об'єм, вимірюють загальний об'єм 10 доз. Цей об'єм доз не має відрізнятися більш як на ± 15 % від номінального об'єму 10 доз, зазначеного на маркуванні.

2.1.5. Однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів

Випробування проводять відповідно загальної статті ДФУ, ЄФ, БФ, 2.9.27. призначене для лікарських засобів для орального застосування, таких як гранули, порошки і рідини для орального застосування, що випускаються у багатодозових контейнерах, споряджених при виробництві дозуючим пристроєм.

20 доз із одного або декількох контейнерів, споряджених при виробництві дозуючим пристроєм, довільно відбирають, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси більше як на 10 %. При цьому жодна індивідуальна маса доз не має відхилятися від середньої маси більше як на 20 %.

2.2. Хімічні випробування

Хімічні випробування лікарських засобів є одним із основних параметрів

контролю якості, що включає визначення якісного та кількісного складу діючих і допоміжних речовин. Ці випробування забезпечують відповідність препаратів вимогам Державної Фармакопеї та нормативної документації, гарантуючи їхню автентичність, чистоту та стабільність.

2.2.1. Опис

Це інформація про зовнішній вигляд, фізичний стан і органолептичні характеристики лікарського засобу. Для рідких ін включає такі параметри, як:

- Форма випуску (порошок, гранули, розчин тощо).
- Прозорість і колір (характеризує прозорість, наявність опалесценції та зазначається колір).
- Запах і смак (може бути нейтральним або мати специфічний аромат, смак властивий компонентам лікарського засобу).

Опис є першим етапом ідентифікації лікарського засобу під час проведення контролю якості. [21].

2.2.2. Ідентифікація

Це процес встановлення відповідності лікарського засобу його заявленим характеристикам. Вона підтверджує, що препарат містить саме ті діючі та допоміжні речовини, які заявлені в складі, і що він має правильну лікарську форму.

У деяких монографіях є підрозділи «Перша ідентифікація» та «Друга ідентифікація». Випробування підрозділу «Перша ідентифікація» можуть використовуватися для ідентифікації в усіх випадках. Випробування підрозділу

«Друга ідентифікація» можуть використовуватися у аптечному контролі, якщо є гарантія того, що дана серія готового лікарського засобу була раніше сертифікована на відповідність усім вимогам монографії або нормативної документації.

У деяких монографіях наводяться два або більше варіантів випробувань для першої ідентифікації, які є рівнозначними і можуть бути використані незалежно один від одного. Одне або більше з цих випробувань зазвичай

містять перехресні посилання на методики, описані в розділі «Випробування» цієї монографії. Вони можуть бути використані для спрощення роботи аналітика, що проводить ідентифікацію і зазначені випробування.

У фармацевтичному аналізі для ідентифікації лікарських засобів використовуються фізичні, хімічні та фізико-хімічні методи. Ідентифікація неорганічних лікарських засобів хімічними методами зазвичай передбачає визначення катіонів і аніонів, що входять до їх складу. При цьому хімічні реакції, що застосовуються у фармацевтичному аналізі, супроводжуються утворенням осадів, газуватих або забарвлених сполук, характерних для певних речовин.

Для органічних фармацевтичних препаратів якісний та кількісний аналізи проводять за характером функціональних груп в їх молекулах. Для ідентифікації речовин органічної природи використовують аналіз по функціональним групам, які дають певний аналітичний ефект (випадання осаду, виділення газу, забарвлення розчину і т. д.). Використовують такі реакції як, реакції азосполучення використовують для ідентифікації складних ефірів фенолів, ациліровання первинних ароматичних амінів (після гідролізу) і нітропохідних (після гідрування), реакції галогенування (бромовання і йодування) використовують для виявлення похідних фенолів та первинних ароматичних амінів, реакції конденсації альдегідів і кетонів з первинними амінами, гідроксиламіном, гідразину використовуються для ідентифікації всіх зазначених груп органічних сполук, реакції етерифікації, ацилювання і гідролізу використовують для підтвердження достовірності спиртів і карбонових кислот, справжність складних ефірів підтверджують за допомогою зворотного процесу, реакції окислення-відновлення широко використовуються в фармацевтичному аналізі, особливо реакції окислення (первинні спирти ідентифікують послідовно окислюючи до альдегідів і кислот, які потім виявляють за допомогою характерних реакцій), реакції утворення солей і комплексних сполук (солі органічних кислот ідентифікує по наявності катіонів натрію, калію, кальцію та ін (за допомогою розглянутих вище реакцій), а також

по 9 наявності аніонів органічних кислот (ацетат-, бензоат-, саліцилат-, тартрат-, цитрат-та інших іонів))

[12, 32, 33].

2.2.3. Випробування

Випробування в монографіях на фармацевтичні препарати включає чистоту, фізико-хімічні характеристики та фармако-технологічні параметри.

Одна з фізико-хімічних характеристик лікарського засобу є його рівень рН, що має вирішальне значення для стабільності діючої речовини та активності систем консервантів / допоміжних речовин, і будь-яка зміна рН може вказувати на інші хімічні зміни в рецептурі. Рівень рН пероральних рідких препаратів має бути оптимальним під час їх введення. Значення рН традиційно означає кислотність або лужність водного розчину. У фармакопейні стандарти та межі рН були надані для тих фармакопейних речовин, у яких рН як міра активності іонів водню є важливим з точки зору стабільності або фізіологічної придатності

[30].

Супровідні домішки - цей метод визначає присутність будь-якого компонента, який не є АФІ або допоміжною речовиною фармацевтичних пероральних рідких препаратів. Домішки у лікарській субстанції - це хімічні сполуки, елемент або механічні речовини, що знаходяться у певних кількостях та відрізняються від хімічного складу речовини та дією на організм. Найпоширенішим типом домішок, які визначають, є споріднені речовини, які є технологічними домішками від синтезу нової лікарської речовини, продуктами розпаду АФІ або тим і іншим.

Способи визначення поділяються на фізико-хімічні (методи спектрофотометрії та методи хроматографії) та хімічні (із використанням або без еталонних розчинів) [21, 22].

2.2.4. Вміст етанолу

Визначення концентрації етанолу проводиться кількома методами, кожен з яких має свої особливості та застосування. Підходить для рідких лікарських форм, які виготовляються на основі етанолу чи містять екстракти та інші складові, виготовлені на спирт, наприклад, настоянок, оральних крапель, еліксирів та ін. Використовують такі методи визначення вмісту етанолу:

Перегонка з подальшим вимірюванням густини - цей метод застосовується, коли лікарський засіб містить додаткові розчинені речовини. Після перегонки визначають відносну густину дистиляту та використовують таблиці для розрахунку концентрації етанолу. Підходить для сиропів, еліксирів (наприклад, сироп подорожника), оскільки вони містять велику кількість цукрів, які можуть впливати на точність інших методів.

Гідрометричний метод – підходить для визначення етанолу у відгонах після перегонки. Прилад- гідрометр. Підходить для сиропів та еліксирів

Газова хроматографія - метод парофазної газової хроматографії дозволяє точно визначити вміст етанолу навіть у складних сумішах. Використовується калібрувальна крива, що базується на відомих концентраціях етанолу. Застосовують для розчинів та суспензій (екстракти), якщо необхідно відокремити етанол від інших летких компонентів.

Пікнометричний метод (цей метод базується на вимірюванні густини досліджуваної рідини за допомогою пікнометра. Отримані значення порівнюють із табличними даними для визначення концентрації етанолу)

Визначення за температурою кипіння - один з найпростіших методів, який базується на залежності між температурою кипіння суміші етанолу з водою та його концентрацією. Корекція результату проводиться залежно від атмосферного тиску. Даний метод підходить для настоянок (на спиртовій основі, наприклад, валеріани, собачої кропиви, ехінацеї), оскільки ці препарати мають сталий склад спиртової основи.

Усі методи проводяться при контрольованій температурі (20 ± 0.1 °C), а результати порівнюються з алгоколеметричними таблицями. Вибір методу буде залежати від складу лікарського засобу, доступності обладнання та

необхідної точності визначення. Газова хроматографія забезпечує найточніші результати, тоді як метод перегонки з вимірюванням густини є найбільш поширеним у фармацевтичній практиці [23, 24].

2.2.5. Вміст вологи

Контроль вологи проводять для таких ЛФ як, порошків для приготування оральних розчинів/суспензій – оскільки волога може спричинити злипання частинок, тим самим погіршити плинність (сипкість) порошку, порушується точність дозування, гранул для оральних розчинів/суспензій – особливо важливо для гранул із модифікованим вивільненням, де волога може порушити контрольоване вивільнення діючої речовини, настоянок - оскільки вони можуть містити залишкову воду після екстракції, сиропів з лікарською рослинною сировиною - важливо контролювати вологість для запобігання кристалізації цукрів, емульсій для орального застосування - волога може порушити стабільність емульсії, спричиняючи розшарування, суспензій для орального застосування - надлишкова волога може впливати на рівномірність дисперсії частинок у рідкому середовищі, оральних розчинів - контроль вологи необхідний для препаратів із чутливими до гідролізу активними речовинами (наприклад, вітамінні розчини можуть втрачати активність при взаємодії з водою). ДФУ рекомендує обирати метод з урахуванням мети аналізу для визначення вологи / кристалізаційної води. Одним з таких методів є «Втрата в масі під час висушування» (ДФУ, 2.2.32). У деяких випадках, коли лікарський засіб містить термолабільні речовини - використовується більш процедура «Визначення води напівмікрометодом» (ДФУ, 2.5.12.) [35].

2.2.6. Кількісне визначення

Кількісне визначення застосовується для кількісної оцінки вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів та консервантів в складі лікарських засобах. Згідно вимог ДФУ, ЄФ, БФ та Фармакопеї США, для кількісного визначення діючих компонентів лікарських засобів найчастіше використовують методи абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому

та видимому діапазоні, хроматографічні методи, зокрема рідинна хроматографія та газова хроматографія, титриметричні методи [12].

2.2.7. Вміст антимікробного консерванту

Для пероральних рідин, які потребують антимікробного консерванту, необхідно встановити критерії прийнятності вмісту консерванту. Критерії прийнятності для вмісту консервантів повинні ґрунтуватися на рівнях антимікробного консерванту, необхідних для підтримки мікробіологічної якості продукту на всіх етапах протягом запропонованого використання та терміну придатності. Найнижча визначена концентрація антимікробного консерванту повинна бути продемонстрована як ефективна для боротьби з мікроорганізмами за допомогою фармакопейного тесту на ефективність антимікробного консерванту. Перевірка вмісту антимікробних консервантів зазвичай проводиться під час випуску [27].

2.3. Мікробіологічні випробування

Присутність деяких мікроорганізмів в нестерильних лікарських засобах може викликати зменшення або навіть і на активацію їх терапевтичної дії там, внаслідок цього, негативно впливати на здоров'я пацієнтів. Тому виробники мають забезпечити низький рівень біологічного забруднення готових дозованих форм шляхом виконання поточних директив належної виробничої практики під час виробництва, пакування, зберігання та розповсюдження лікарських засобів.

Мікробіологічні обмеження - мікробні граничні випробування розглядаються як атрибут належної виробничої практики, а також як гарантії якості. Загалом, рекомендовано тестувати лікарський засіб, якщо його компоненти не тестуються перед виробництвом, а виробничий процес не несе значного ризику мікробного зараження або розповсюдження. Слід зазначити, що в той час як ця настанова безпосередньо не стосується допоміжних речовин, принципи, які тут обговорюються, можуть бути застосовані як до допоміжних речовин, так і до нових лікарських засобів. Пропуск тестування може бути

відповідним підходом в обох випадках, де це допустимо. За наявності прийняттого наукового обґрунтування можна запропонувати відсутність випробувань мікробної межі для порошків, призначених для відновлення у вигляді рідин для перорального застосування. Необхідно встановити критерії прийнятності для загальної кількості аеробних мікроорганізмів, загальної кількості дріжджів і плісняви, а також відсутності специфічних небажаних бактерій (наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Їх слід визначати за допомогою відповідних процедур із застосуванням фармакопейних процедур, а також із частотою відбору проб або моментом часу виробництва, що підтверджується даними та досвідом [27, 15, 35].

Таблиця 2.1

Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти оральних лікарських засобів

Лікарська форма	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС), КУО/г або КУО/мл	Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), КУО/г або КУО/мл	Окремі види мікроорганізмів
Неводні лікарські засоби для орального застосування	10^3	10^2	Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г або 1 мл
Водні лікарські засоби для орального застосування	10^2	10^1	Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г або 1 мл
Лікарські засоби для орального застосування, що містять сировину природного (тваринного, рослинного або мінерального) походження	10^4	10^2	Не більше 10^2 КУО толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г або 1 мл

			Відсутність Salmonella в 10 г або 10 мл Відсутність Escherichia coli в 1 г або 1 мл Відсутність Staphylococcus aureus в 1 г або 1 мл
--	--	--	---

Узагальнені результати показників якості рідких препаратів для орального застосування наведено у табл. 2.2 [30, 31].

Таблиця 2.2

Фармакопейні методи аналізу розчинів для орального застосування

Показник якості	Лікарські форми				
	водні оральні розчини	неводні оральні розчини	сиropи	порошки для оральних розчинів, суспензій	порошки для сиропів
Опис	+	+	+	+	+
Однорідність маси	+	+	+	+	+
Однорідність одиниць дозування	+	+	+	+	+
В'язкість	+	+	+	+	+
Об'єм наповнення	+	+	+	+	+
Вміст підсолоджувачів	+	+	+	-	-
Вміст вологи	-	-	+	+	+
pH	+	+	+	+	+
Густина	+	+	+	-	-
Ідентифікація	+	+	+	+	+
Кількісне визначення	+	+	+	+	+
Домішки	+	+	+	+	+
Вміст спирту	-	+	+	+	+

Продовження таблиці 2.2

Мікробіологічна чистота	+	+	+	+	+
-------------------------	---	---	---	---	---

Висновки до розділу 2

1. Фармако-технологічні випробування є обов'язковим етапом контролю якості рідких препаратів для орального застосування. Вони дозволяють оцінити однорідність дози, вмісту, маси, стабільність лікарської форми та точність дозування, що є критично важливим для забезпечення терапевтичної ефективності, якості та безпеки препарату.

2. Хімічні випробування забезпечують відповідність складу лікарського засобу фармакопейним стандартам. Це включає ідентифікацію діючих речовин, визначення домішок, вологи, етанолу, антимікробних консервантів, а також кількісне визначення активних інгредієнтів - що гарантує автентичність, чистоту і стабільність препарату.

3. Метою мікробіологічного контролю є попередження мікробного забруднення, що може вплинути на безпеку й ефективність лікування. Відсутність патогенних мікроорганізмів та дотримання встановлених меж мікробіологічної чистоти підтверджують відповідність препарату належним стандартам якості.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ ВИМОГ ДО ЯКОСТІ ОРАЛЬНИХ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОМИСЛОВОГО І АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

3.1. Особливості виготовлення оральних рідких лікарських засобів в екстемпоральних та промислових умовах

Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках (екстемпоральні лікарські засоби, ЕЛЗ), є важливою складовою фармацевтичної галузі. Вони призначені для індивідуального застосування за рецептом лікаря або за замовленням лікувально-профілактичного закладу. Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках, включають різні форми, такі як мікстури, мазі, порошки, супозиторії, емульсії, суспензії та інші. Вони можуть бути призначені як для внутрішнього, так і для зовнішнього застосування. Основною характеристикою цих засобів є те, що вони виготовляються за індивідуальними рецептами або заготовками, що дозволяє забезпечити персоналізований підхід до лікування пацієнтів. Станом на сьогодні екстемпоральне виробництво є невід'ємною складовою фармацевтичного ринку в європейських країнах з високорозвиненою економікою. У таких країнах, як Велика Британія, Нідерланди, Німеччина, Швеція, Угорщина, Франція, Польща та ін. – існує аптечне виробництво ЕЛЗ, що дає змогу розширювати та поповнити фармацевтичний ринок країн потрібними лікарськими засобами. Звісно, дивлячись на асортимент промислового виробництва, він буде більш насиченим та різноманітним на відміну від аптечного. Але, наразі екстемпоральні аптеки збільшують асортимент лікарських засобів, саме серійне виробництво та асортимент засобів при індивідуальній рецептурі, зокрема розчини для зовнішнього та внутрішнього застосування, спреї, краплі, мікстури, емульсії, суспензії, креми, гелі, мазі, пасти, супозиторії. На прикладі оральних рідких лікарських засобів можна відзначити наступні: «Амброксол», випускається у формі сиропу (виробник

ТОВ «Леда»), «Сироп від кашлю», (виробник ТОВ «Леда»), «Сироп від кашлю з екстрактом ісландського моху» (виробник ТОВ «Леда»), «Сироп від кашлю з екстрактом чебрецю» (виробник ТОВ «Леда»), «Мікстура Кватера», (виробник «Аптека №127»), «Ентеросорбент», випускається у формі орального розчину (виробник «Аптека №431»), «Кальцію хлорид 10% розчин питний (виробник «Аптека №431»), «Мікстура Равкіна» (виробник «Аптека №431»), «Калію йодид», випускається у формі порошку для приготування орального розчину (виробник ТОВ «Істок Плюс»), «Мікстура від мастопатії» (виробник «Аптека №431»), «Колаген морський питний» (виробник «Аптека №431»), «Кальцію хлорид 10% розчин питний» (виробник «Аптека №431») [37, 38].

Етапи приготування включають перевірку рецептури, розрахунок доз, вибір упаковки та дотримання технологічних вимог. Перед виготовленням екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ):

- перевіряють правильність оформлення рецептурного бланка, коректність прописування та сумісність компонентів;
- здійснюють контроль дозування та відповідності нормам відпуску;
- виконують розрахунок необхідної кількості активних та допоміжних речовин на зворотному боці паспорта письмового контролю;
- визначають оптимальну технологію виготовлення;
- обирають відповідні пакувальні матеріали, враховуючи агрегатний стан, фізико-хімічні властивості та об'єм (масу) препарату.

Виготовлення здійснюється з урахуванням мікробіологічної чистоти, а особливу увагу приділяють речовинам зі специфічними властивостями (леткі, отруйні, наркотичні тощо). На одному робочому місці можна готувати лише один ЕЛЗ. Відважування (відмірювання) інгредієнтів здійснюють послідовно, заборонено відважувати всі одразу. Виготовлення ЕЛЗ із пахучими, леткими, важкоподрібнюваними речовинами та барвниками виконується на окремому місці з окремим обладнанням. ЕЛЗ з отруйними, наркотичними,

психотропними речовинами виготовляють згідно з нормативними правилами. Відважування таких речовин здійснюють у місці зберігання за присутності відповідальної особи, після чого їх повертають у шафу. На звороті рецепта відповідальна особа підписується у видачі, а особа, яка готує — в отриманні. При відважуванні слід перевіряти відповідність назви речовини та правильність зважування. Відважену речовину одразу додають у ступку та використовують. У шафах для зберігання таких речовин має бути відповідне обладнання, яке миють та обробляють окремо від іншого під наглядом відповідальної особи. Посуд маркують, наприклад, «для атропіну сульфату». Отруйні, наркотичні та психотропні речовини відпускають лише у складі ЕЛЗ. На закупорений флакон одразу наклеюють номер рецепта, заповнюють паспорт контролю та оформлюють відповідними етикетками. Аптечному виробництву лікарських засобів властиві велика різноманітність номенклатури продукції, багатокomпонентність її складу, широке використання аптечних заготовок, номенклатура яких базується на вивченні прописів, що часто повторюються. Готова продукція має обмежений термін зберігання. Для промислового виробництва характерно виробництво великих обсягів препаратів (масштабність), використання сучасного технологічного обладнання, використовуються нові групи лікарських та допоміжних речовин [41].

3.2. Стабільність та терміни зберігання

Рідкі лікарські засоби, зокрема оральні засоби, складають понад 60% усіх екстемпоральних лікарських препаратів у сучасній фармацевтичній практиці. На відміну від промислового виробництва, виготовлення лікарських засобів в аптеці здійснюється за індивідуальними рецептами або в невеликих обсягах, що дає змогу адаптувати лікування під конкретні потреби пацієнта та оперативно забезпечувати населення необхідними препаратами. Проте такі ліки характеризуються обмеженою стабільністю та коротким терміном зберігання. Зокрема, емульсії й суспензії зберігаються лише 3 доби, настої,

відвари та слизові препарати — до 2 діб, а водні оральні лікарські форми за температури 8–15°C придатні не більше ніж 14 діб. За наявності науково підтверджених даних про стабільність препаратів термін придатності може бути продовжено до 6 місяців. Це зумовлює необхідність суворого дотримання умов зберігання, застосування якісних розчинників і допоміжних речовин, які не повинні вступати в хімічну взаємодію з діючими компонентами або спричиняти мікробне забруднення. Дослідивши монографію з ДФУ - «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках» можна виділити терміни зберігання для декількох оральних розчинів, таких як, «Мікстура Кватера» - термін зберігання, при температурі від 2 °C до 8 °C – 10 днів, «Настій трави термопсису» - термін зберігання, при температурі від 2 °C до 8 °C – 10 днів, «Розчин калію йодиду 0,25 %» - термін зберігання, при температурі від 15 °C до 25 °C – 10 днів, «Вода м'ятна» %» - термін зберігання, при температурі від 15 °C до 25 °C – 30 днів, «Розчин гексаметилентетраміну 10 %, 20 %, 40%» - термін зберігання, при температурі від 15 °C до 25 °C – 20 днів. При дослідженні асортименту декількох аптек, які виробляють ектемпоральні лікарські засоби, знайдені наступні терміни придатності: «Сироп від кашлю з екстрактом чебрецю» (виробник ТОВ «Леда») - термін зберігання, у прохолодному, захищеному від світла місці – 150 днів, «Кальцію хлорид р-н 10%» (виробник ТОВ «Леда») - термін зберігання, у прохолодному, захищеному від світла місці – 10 днів. Для ЛЗ, виготовлених в умовах промислового виробництва характерні інші вимоги щодо зберігання. Вимоги до стабільності лікарських засобів промислового виробництва регулюються міжнародними та національними нормативами (зокрема, вимогами ІСН – International Council for Harmonisation та Державної Фармакопеї). Вони повинні мати хімічну фізичну, мікробіологічну, біологічну стабільність. Якщо на упаковках лікарських засобів або в інструкціях про медичне застосування не вказано конкретних умов зберігання, то слід розуміти:

- «зберігання у холодильнику» – це температура від $+2^{\circ}$ до $+8^{\circ}$ С; («Ресоль» (Виробник Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»..))
- «зберігання у холодному чи прохолодному місці» – від $+8^{\circ}$ С до $+15^{\circ}$ С;
- «зберігання при кімнатній температурі» – від $+15^{\circ}$ С до $+25^{\circ}$ С; («Валеріани настойка» (Виробник ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»»..))
- «зберігання в захищеному від світла місці» – лікарський засіб має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання світла; («Пустирника настойка» (Виробник ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»»..))
- «зберігання у темному місці» – це зберігання лікарського засобу в оригінальній вторинній упаковці;
- «зберігання у сухому місці» – це зберігання при відносній вологості повітря не більше 60% (найбільше стосується лікарської рослинної сировини) («Аугментин порошок д/ор. сусп.» (Виробник СмітКляйн Бічем Фармасьютікалс, Велика Британія. SmithKline Beecham Pharmaceuticals, United Kingdom..))

Стабільність діючої речовини оцінюється з урахуванням термічної стійкості, чутливості до вологи, світла, окиснення та гідролізу. Всі дослідження проводяться в умовах, що моделюють реальні умови зберігання, транспортування та застосування препарату. Стресові випробування проводяться для виявлення потенційних продуктів розкладу та визначення шляху деградації. Включають вплив підвищених температур, вологості, світла, окиснювальних умов і змін рН. Обов'язкове випробування на світлостабільність. Дослідження стабільності мають охоплювати щонайменше три серії, виготовлені за остаточною або максимально наближеною до неї технологією. Серії мають бути репрезентативними для промислового виробництва. Стабільність оцінюється для діючої речовини, упакованої у відповідну тару, яка відповідає або моделює майбутнє промислове пакування.

Випробування охоплюють чутливі до зберігання параметри: фізичні, хімічні, біологічні. Застосовуються валідовані аналітичні методики. Частота випробувань:

- Довгострокові: кожні 3 міс. протягом 1-го року, кожні 6 міс. — у 2-й рік, далі — щороку.
- Прискорені: 3 точки контролю (0, 3, 6 міс.).
- Проміжні умови — за потреби (4 точки: 0, 3, 6, 12 міс.).

Для виготовлення лікарських засобів, особливо стерильних форм та препаратів для перорального застосування, розчинники мають відповідати комплексним критеріям, визначеним національними та міжнародними фармакопеями. Фармакопея встановлює суворі вимоги до якості розчинників : чистота (розчинники не повинні містити домішок, які можуть вступати у взаємодію з активними речовинами та змінювати їх властивості, не повинні містити важкі метали (свинець, ртуть, кадмій), залишкові розчинники , органічні забруднювачі, які можуть утворюватися при виробництві або зберіганні) та хімічна індиферентність (це властивість розчинника не реагувати з діючими речовинами, допоміжними компонентами або матеріалами упаковки, наприклад: дистильована вода не повинна змінювати рН препарату, гліцерин не повинен вступати в реакції з кислотами або лужними компонентами), відсутність токсичності (використовувані речовини мають бути безпечними для пацієнта та не викликати побічних ефектів при прийомі, найпоширенішими безпечними розчинниками є очищена вода, етанол, гліцерин, поліетиленгліколь (PEG), пропіленгліколь) , мікробіологічна чистота (у розчинниках не повинні бути присутні бактерії, гриби або інші мікроорганізми, які можуть викликати псування препарату або інфекції), стабільність при зберіганні (розчинники не повинні розкладатися або змінювати свої фізико-хімічні властивості протягом терміну придатності лікарського засобу, розчинники повинні зберігати свої властивості в межах терміну придатності, не допускається утворення осаду, не повинно бути зміни

кольору, запаху або прозорості, не допускається гідроліз або окиснення), висока розчинна здатність (вони мають добре розчиняти активні фармацевтичні інгредієнти, забезпечуючи рівномірний розподіл та належну біодоступність, якісний розчинник повинен забезпечити повне розчинення активної речовини, що є критичним для рівномірності дозування, біодоступності препарату, запобігання осіданню чи кристалізації під час зберігання) , сумісність з іншими компонентами (не повинні спричиняти випадіння осаду, утворення токсичних продуктів або зміну рН середовища, Несумісність може проявлятися у вигляді зміни кольору чи утворення мутності, випадання осаду, зміни рН середовища, що впливає на стабільність діючих речовин.) [39, 40].

При виготовленні ЕЛЗ використовують діючі та допоміжні речовини (розчинники, основи, стабілізатори тощо), що відповідають вимогам Фармакопеї. Готові лікарські засоби можуть використовуватися у складі ЕЛЗ, якщо це передбачено рецептом. Діючі речовини (субстанції), воду очищену, концентрати, напівфабрикати (в тому числі, тритурації) використовують тільки після проведення контролю їх якості, результати якого фіксуються у відповідному журналі. Маркування штангласів, в яких вони зберігаються, має відповідати вимогам чинних нормативних документів. Надписи на штангласах, в яких зберігаються лікарські засоби, що містять отруйні речовини, мають бути білого кольору на чорному фоні, на штангласах із лікарськими засобами, що містять сильнодіючі речовини, — червоного кольору на білому фоні. В обох випадках на штангласах вказують максимальні терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів, зазначених у статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» або інших нормативних документах.

3.3. Контроль якості і вимоги до маркування

Контроль якості є обов'язковим етапом як у промисловому, так і в екстемпоральному виготовленні лікарських засобів. Для екстемпоральних

препаратів обов'язковими є письмовий, опитувальний та органолептичний контроль. У свою чергу, лікарські засоби промислового виробництва, крім зазначених видів контролю, повинні відповідати також ряду фармако-технологічних вимог, таких як однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, однорідність маси, доза і однорідність маси доз оральних крапель, однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів, об'єм наповнення, а також відповідність органолептичним показникам, таким як зовнішній вигляд, колір, запах і смак. До внутрішньоаптечного контролю ЕЛЗ відповідно до ДФУ відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі ЕЛЗ, вироблені (виготовлені) за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають органолептичному (візуальному), письмовому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони зазвичай не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи. Фізичний та хімічний контроль проводять для ЕЛЗ, що містять сильнодіючі, наркотичні, психотропні, отруйні речовини, а також для немовлят і дітей до року. Натомість для промислового виробництва обов'язковим є контроль якості кожної серії препаратів.

Письмовий контроль - заповнення паспорта письмового контролю (ППК) фармацевтом і провізором-технологом при приготуванні препаратів. Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка виробила (виготовила) лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляється підпис особи, яка виробила (виготовила), розфасувала та перевірила лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

В промисловості виробництво проводиться відповідно до технічного регламенту, всі стадії виробництва, контроль проміжних продуктів фіксуються у відповідних протоколах, що формується в досьє на серію.

Опитувальний контроль - при проведенні опитувального контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виробництво (виготовлення), називає всі взяті ним для виробництва (виготовлення) ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють (виробляють) заново.

Органолептичний контроль - перевірка зовнішнього вигляду препарату. Цей контроль полягає в перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

Фізичний контроль - полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень у загальній (окремій) масі (об'ємі), зазначені у чинних нормативних документах.

Хімічний контроль - полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами. Ідентифікації підлягають:

- ЕЛЗ для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичного закладу, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для немовлят і дітей до року;
- Концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські засоби в бюреточній установці та штангласах з емпіричними краплемірами в асистентській при

заповненні, у тому числі матричні настойки, тритурації, розчини, розведення, а також кожна серія лікарських засобів, розфасованих в аптеці.

Ідентифікація в більшості монографій представлена методами А і В. Метод А виконується без виключень в кожному випадку. Проблема в тому, що не всі аптеки мають доступ до такого обладнання для ідентифікації, наприклад хроматографів, спектрофотометрів, це дорого, вимагає кваліфікованого персоналу та регулярного калібрування. В такому випадку аптекам пропонується використовувати метод В. Зазвичай це хімічні реакції (взаємодія з кислотами, основами, солями, яка супроводжується зміною кольору, випадінням осаду, характерним запахом тощо), якщо говорити про субстанції, то це визначення фізико-хімічних показників - показника заломлення, оптичної густини, кута обертання і т.д., тобто більш легкі та доступні для аптеки експрес-методи. Метод В підходить для звичайної аптеки з мінімальним лабораторним оснащенням. Його легко виконати за допомогою звичайного посуду, невеликої кількості реактивів та без потреби у дорогих приладах. Тобто більш легкі та доступні для аптеки експрес-методи. Усі аналітичні методики і випробування, які входять до монографії чи НД, мають бути валідовані. Кількісне визначення, ідентифікація (згідно пунктам ДФУ), вимірювання рН, вміст підсолоджувачів, вміст вологи, спирту, домішок, вимірювання в'язкості, густини (сиропи), кислотності, розчинності (порошки та гранули).

Контроль при відпуску проводять для всіх ЕЛЗ. Він полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ
- фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ — вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних (психотропних) та сильнодіючих речовин — віку хворого;

— номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції

— прізвищу на етикетці, в рецепті або його копії;

— складу ЕЛЗ, зазначеному у ППК ,

— пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила ЕЛЗ, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотній стороні рецепта (замовлення) та у ППК. Для оцінки якості ЕЛЗ застосовують два терміни «Задовольняє» або «Не задовольняє». В промисловому виробництві він включає перевірку готового продукту вимогам НД та за результатами контролю формується сертифікат якості, який засвідчується уповноваженою особою.

Вибір упаковки й закупорювальних засобів ЕЛЗ здійснюють відповідно до їхніх властивостей. Маркування містить інформацію про склад, спосіб застосування, дату виготовлення, термін придатності та необхідні попереджувальні написи. Ці вимоги забезпечують безпечність, ефективність та відповідність виготовлених в аптеках лікарських засобів встановленим стандартам. ЕЛЗ, що містять чутливі до дії світла речовини, упаковують у світлонепроникні контейнери. ЕЛЗ, що містять леткі, гігроскопічні речовини та речовини, що вивітрюються й окиснюються, упаковують у контейнери, закупорені ковпачками або кришками, що нагвинчуються, у комплекті із пробками або прокладками з ущільнюючими елементами. Пакування ЕЛЗ, що містять леткі речовини або речовини, що мають запах, проводять окремо від інших лікарських засобів. ЕЛЗ, що містять наркотичні, психотропні та отруйні речовини, опечатують або укупорюють «під обкатку» та зберігають до відпуску в окремій шафі, що замикається.

Етикетки для ЕЛЗ, залежно від способу їх застосування, повинні мати на білому фоні сигнальні кольори: — для лікарських засобів для внутрішнього застосування — зелений, — для лікарських засобів для зовнішнього застосування — оранжевий. На всі етикетки друкарським способом має бути нанесений попереджувальний напис «Берегти від дітей». Для звернення

особливої уваги на призначення ЕЛЗ або його специфічні властивості застосовують додаткові попереджувальні написи:

- «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт);
- «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт);
- «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт);
- «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт);
- «Зберігати у прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Зберігати у захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Перед вживанням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт).

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

— емблема медицини, або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності, або емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності;

— порядковий номер аптеки та, за бажанням суб'єкта господарської діяльності, його назва і місцезнаходження (прізвище, ім'я, по батькові та місце проживання);

- для фізичних осіб-підприємців);
- номер рецепта або вимоги (замовлення) ЛПЗ;
- прізвище, ініціали хворого або номер і назва лікарні (відділення);
- докладний спосіб застосування;
- дата приготування;
- термін придатності.

На кожній упаковці лікарського засобу, до складу якого входять наркотичні (психотропні) речовини та прекурсори, має бути:

- номер (найменування) аптеки, де виготовлені ці лікарські засоби;
- точне і чітке позначення «Внутрішнє», «Мазь» тощо;
- найменування відділення (кабінету), для якого призначено виготовлені лікарські засоби;

- склад лікарського засобу, що відповідає припису, зазначеному у вимогах, поданих в аптеку;
- дата виготовлення лікарських засобів;
- підписи осіб, які виготовили, перевірили і видали лікарський засіб з аптеки.

На лікарські засоби, що містять отруйні речовини, а також при відпуску кислот концентрованих, розчинів перексиду водню, фенолу в чистому вигляді або в розчинах з концентрацією понад 5 % має наклеюватися попереджувальна етикетка «Поводитись обережно».

Упаковка у промисловому виробництві включає : (первинна упаковка – безпосередньо контактує з препаратом (блістери, флакони, ампули, тубики тощо), вторинна упаковка – захисна тара (картонні коробки, пластикові контейнери), транспортна тара для логістики та зберігання (ящики, палети). Маркування містить : назву препарату, склад (діючі та допоміжні речовини). форму випуску та дозування, номер серії та дата випуску, термін придатності, умови зберігання, назву та адресу виробника, штрихкод та сертифікаційні знаки. Інструкції щодо умов зберігання, які зазначаються на упаковці лікарського засобу, мають відповідати чинним національним або регіональним нормативним вимогам. Такі вказівки повинні бути обґрунтовані результатами досліджень стабільності діючої речовини. У випадках, коли речовина є нестійкою до певних умов, наприклад, заморожування, на маркуванні обов'язково слід вказати відповідні обмеження. Використання загальних формулювань, наприклад «кімнатна температура» або «умови навколишнього середовища», є неприйнятним, оскільки вони не дають чітких орієнтирів для дотримання умов зберігання. У разі потреби необхідно передбачити спеціальні застереження, наприклад, щодо недопущення заморожування, якщо це може зашкодити якості засобу. Використання узагальнених термінів, наприклад, як «кімнатна температура» чи «умови навколишнього середовища», є неприпустимим через їхню неточність. Інформація на етикетці повинна чітко відображати доведені умови

стабільності лікарського засобу. Також обов'язково слід вказувати кінцеву дату придатності безпосередньо на упаковці контейнера. Частиною першою ст. 12 Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР (далі – Закон № 123/96-ВР) передбачено: маркування, що наноситься на етикетку, зовнішню та внутрішню упаковку лікарського засобу, повинно містити такі відомості:

- назву лікарського засобу;
- назву та адресу його виробника;
- реєстраційний номер;
- номер серії;
- способи застосування;
- дозу діючої речовини в кожній одиниці та їх кількість в упаковці;
- термін придатності;
- умови зберігання;
- запобіжні заходи.

Відповідно частини п'ятої ст. 12 Закону № 123/96-ВР: до кожного лікарського засобу, що реалізується, додається інструкція про застосування лікарського засобу, яка повинна містити:

- назву лікарського засобу;
- загальну характеристику (хімічну назву, основні фізико-хімічні властивості, склад);
- відомості про фармакологічні властивості;
- показання для застосування;
- протипоказання;
- взаємодію з іншими лікарськими засобами;
- способи застосування та дози;
- побічну дію;
- запобіжні заходи;

- форми випуску;
- умови та строки зберігання;
- умови відпуску.

Процес виготовлення екстемпоральних рідких лікарських форм, таких як розчини, суспензії, емульсії та водні витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС), повинен відповідати вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) та інших чинних нормативних документів, що регламентують якість препаратів.

Стандарти Належних фармацевтичних практик у багатьох країнах світу визнані як вимоги, що висуваються державою до виробництва (виготовлення) і реалізації (відпуску) лікарських препаратів. Документація країн ЄС щодо виготовлення рідких лікарських засобів в умовах аптек містять нормуємий перелік видів діяльності, наприклад, для функції виготовлення ліків це:

- Закупівля сировини;
- Оцінка складу пропису у рецепті;
- Приготування лікарського препарату;
- Ведення документації, розфасування і етикетування;
- Перевірка;
- Контроль якості.

Виготовлення рідких лікарських препаратів в умовах аптек висуває вимоги до приміщень і обладнання, технологічного процесу, персоналу, документації, виробничих записів, системи відзиву лікарських препаратів.

Основні ознаки, які відрізняють приготування ліків в умовах аптек від виробництва, є такими:

- Існування специфічних відносин між пацієнтом і фармацевтом;
- Приготування відповідної кількості препарату згідно з отриманим рецептом або замовленням;
- Умови продажу, що обмежуються специфікою рецептури.

Виготовлення рідких лікарських засобів в аптеках здійснюють за:

- рецептами лікарів (магістральними прописами);

- замовленнями (вимогами) ЛЗ;
- офіційними прописами, авторськими прописами* та патентованими лікарськими засобами.

* У даному випадку аптека приймає на себе всю відповідальність за побічні реакції, що викликані підбором рецептури та дозуванням. Виготовлені в аптеках лікарські засоби не підлягають державній реєстрації.

Фасування оральних розчинів на промисловому виробництві у первинну тару здійснюється фасувальними машинами за допомогою дозаторів різних конструкцій. Первинним пакуванням є скляні або полімерні флакони.

3.4. Узагальнення фармакопейних вимог до оральних лікарських засобів екстемпорального та промислового виробництва

Таблиця 3.1.

Показник	Промислове виробництво	Аптечне виробництво
Ліцензія на виготовлення та атестація лабораторій	Обов'язкова наявність ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів. Атестацію та акредитацію лабораторій здійснює Державна служба з лікарських засобів та контролю за наркотиками згідно з Порядком проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів.	
Вимоги до лікарського засобу	Має бути зареєстрований на території України	Рецепт на лікарський засіб, що необхідно виготовити, має бути виписаний на відповідному бланку лікарем
Письмовий контроль	Виробництво проводиться відповідно до технічного регламенту, всі стадії виробництва, контроль проміжних продуктів фіксуються у	Письмовий контроль при виготовленні лікарських препаратів за індивідуальними рецептами та вимогами медичних закладів здійснюється

Продовження таблиці 3.1

	відповідних протоколах, що формується в досьє на серію.	асистентом фармацевта та фармацевтом-технологом шляхом заповнення паспорта письмового контролю (ППК)
Опитувальний контроль	-	Після виготовлення фармацевтом не більше п'яти лікарських препаратів, технолог називає перший інгредієнт, що входить до складу препарату, а у випадку складних рецептів — також вказує його кількість. Після цього фармацевт має перелічити всі використані ним інгредієнти разом з відповідними дозуваннями.
Органолептичний контроль	Зовнішній вигляд, колір, запах, смак	Контроль здійснюється фармацевтом-аналітиком або фармацевтом-технологом і передбачає оцінку зовнішніх характеристик лікарського засобу: кольору, запаху, ступеня однорідності, а також відсутності механічних домішок та інших візуальних відхилень.
Фармако-технологічні випробування	• Однорідність дозованих одиниць • Однорідність вмісту • Однорідність маси • Доза і однорідність маси доз оральних крапель • Однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів • Об'єм наповнення	
Фізичний, хімічний та фізико-хімічний контроль	Усі аналітичні методики і випробування, які входять до монографії чи НД, мають бути валідовані. Кількісне визначення, ідентифікація	Проводиться для ЛЗ, які містять наркотичні та отруйні речовини; ліки для новонароджених, розчини кислоти хлористоводневої для внутрішнього застосування.

Продовження таблиці 3.1

	(згідно пунктам ДФУ), вимірювання рН, вміст підсолоджувачів, вміст вологи, спирту, домішок, вимірювання в'язкості, густини (сиropи), кислотності, розчинності (порошки та гранули)	Проводять фізичний контроль у випадку проведення багатосерійного виробництва (вимір маси та об'єму у ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз)). Проводять хімічний контроль за відповідними показниками «ідентифікація» та «кількісний вміст» за підходящими фармакопейними методами.
Вимоги до розчинників, консервантів, допоміжних речовин	Розчинники повинні бути фармакопейної якості, безпечними, стабільними та відповідати вимогам щодо чистоти та відсутності токсичних домішок. Допоміжні речовини мають бути інертними, не взаємодіяти з діючими речовинами, забезпечувати стабільність препарату. Визначається антимікробна активність консервантів. Консерванти повинні забезпечувати мікробіологічну стабільність препарату протягом усього терміну зберігання. Визначається антимікробна активність консервантів	У аптечному виробництві при виборі консервантів необхідно враховувати їх антимікробну активність. Консерванти повинні бути ефективними проти широкого спектра мікроорганізмів, стабільними в умовах зберігання та не викликати небажаних реакцій у пацієнтів. Періодично відбувається моніторинг води очищеної. Вона повинна бути свіжоприготовленою або зберігатися не більше трьох діб у закритих ємностях, виготовлених з матеріалів, що не змінюють властивостей води та захищають її від контамінації. Приміщення, де готується вода очищена, повинні відповідати вимогам щодо чистоти та санітарії.
Мікробіологічні випробування готового продукту	Перевіряються на вміст загальної кількості аеробних мікроорганізмів, загальної кількості дріжджів і плісняви, а також відсутності специфічних небажаних бактерій (Staphylococcus	Готуються в асептичних умовах, перевірці не піддається

Продовження таблиці 3.1

	aureus, Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa)	
Контроль при відпуску	Включає перевірку готового продукту вимогам НД та за результатами контролю формується сертифікат якості, який засвідчується уповноваженою особою.	Контроль при відпуску проводять для всіх ЛЗ. Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності: • упаковки ЛЗ — фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу; • оформлення ЛЗ — вимогам чинних нормативних документів; • зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних (психотропних) та сильнодіючих речовин — віку хворого; • номерів на рецепті та номерів на етикетці; прізвища хворого на квитанції — прізвищу на етикетці, в рецепті або його копії; • складу ЛЗ, зазначеному у ППК, — пропису в рецепті. Особа, яка відпустила ЛЗ, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотній стороні рецепта (замовлення) та у ППК. Для оцінки якості ЛЗ застосовують два терміни «Задовольняє» або «Не задовольняє». Незадовільність ЛЗ встановлюють при невідповідності одному з

Продовження таблиці 3.1

		видів внутрішньоаптечного контролю.
Термін придатності, умови зберігання	Встановлюється за результатами вивчення стабільності на фазі розробки та за результатами вивчення поточної стабільності.	ЕЛЗ мають обмежену стабільність і короткий термін придатності: • емульсії, суспензії - 3 дні , • водні витяжки — 2 дні, • водні оральні лікарські засоби – не більше 14 днів, • водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб, і за наявності науково підтвердженої інформації про стабільність пропису - не більше 6 місяців

Висновки до розділу 3

1. Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) є важливим елементом системи охорони здоров'я, оскільки дозволяють забезпечити індивідуалізований підхід до лікування пацієнтів, особливо у випадках, коли промислові препарати не є доступними або не підходять за складом чи формою.

2. Промислове виробництво лікарських засобів ґрунтується на використанні уніфікованих, стандартизованих технологічних процесів, які проходять ретельну перевірку та контроль якості за допомогою валідованих методик. Такий підхід гарантує стабільність складу, ефективність і безпеку продукції, а також забезпечує тривалий термін її зберігання, що особливо важливо для масового постачання та логістики в охороні здоров'я.

3. Аптечне (екстемпоральне) виготовлення препаратів дозволяє оперативно враховувати індивідуальні потреби пацієнтів, включаючи особливості дозування, непереносимість певних компонентів або необхідність застосування нестандартних лікарських форм. Проте така гнучкість вимагає суворого дотримання умов асептики, правильного зберігання та використання препаратів у короткий термін, оскільки екстемпоральні засоби, як правило, мають обмежений термін придатності та більший ризик мікробного забруднення. Попри обмежений рівень стандартизації, аптечне виробництво ЕЛЗ активно розвивається в країнах з розвиненою економікою як ефективне доповнення до промислового виробництва, що дозволяє розширити фармацевтичний асортимент та оперативно реагувати на потреби індивідуальної фармакотерапії.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У процесі виконання кваліфікаційної роботи було здійснено всебічний аналіз фармакопейних вимог до якості оральних рідких лікарських засобів (ОРЛЗ), виготовлених в умовах промислового та аптечного виробництва на основі аналізу літературних джерел, нормативної документації та результатів власного дослідження.

2. Розглянуто фармацевтичний ринок України та виявлено, що ОРЛЗ займають значну частку фармацевтичного ринку України завдяки простоті застосування, високій біодоступності активних інгредієнтів та можливості індивідуального дозування. Їх актуальність зростає в умовах потреби в персоналізованій фармакотерапії.

3. Визначено, що Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) забезпечують індивідуалізований підхід до лікування, однак мають обмежений термін зберігання та менший рівень стандартизації порівняно з промисловими аналогами. Тому важливим є належний внутрішньоаптечний контроль якості. Промислові ОРЛЗ виготовляються відповідно до вимог GMP, що забезпечує їх стабільність, сертифіковану якість та детальне маркування, що сприяє безпечному застосуванню кінцевим споживачем.

4. Державна Фармакопея України (ДФУ) встановлює обов'язкові вимоги до контролю якості ОРЛЗ, включаючи фармако-технологічні, хімічні та мікробіологічні випробування, які гарантують безпеку, ефективність та стабільність лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 10.04.2025).
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
3. Pearlman M., Obert J., Casey L. The Association Between Artificial Sweeteners and Obesity. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017. Vol. 19(12). P. 64. DOI: 10.1007/s11894-017-0602-9.
4. Taste masking approaches for medicines / W. Faisal et al. *Curr Drug Deliv.* 2018. Vol. 15. P. 167–185.
5. Agrawal R. Careful prescribing of benzodiazepines during COVID-19 pandemic: a review. *J Ment Health Clin Psychol.* 2021. Vol. 4(4). P. 13–16.
6. Groot P. C., Os J. V. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. (*Psychosis*) *Psychological, Social and Integrative Approaches.* 2018. Vol. 10(10). P. 1-4. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163.
7. Medication administration to children: The caregiver perspective / D. McDonald et al. *The European Paediatric Formulations Initiative Conference*, London, 8-9 September 2018. London, 2018. P. 97.
8. Balan S., Hassali M. A. A., Mak V. S. L. Two decades of off-label prescribing in children: A literature review. *World J. Pediatr.* 2018. Vol. 14. P. 528–540. DOI: 10.1007/s12519-018-0186-y.
9. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
10. Технологія гомогенних рідких лікарських засобів в умовах аптек. Лекція для здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація» : навч. посіб. для позааудиторної роботи здобувачів вищої освіти фармацевт. вишів і ф-тів / Л. І.

Вишневська та ін.; за ред. Л. І. Вишневська, Н. П. Половко. Харків : НФаУ, 2020. 113 с.

11. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

13. Mahato R., Narang A. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. 3rd ed. New York : Taylor & Francis Group ; LLC, 2018. 352 p.

14. Anonymous. Solutions. URL: <http://clinicalgate.com/solutions/> (Date of access: 15.02.2025).

15. Anonymous. Monographs: Dosage forms: General monographs: Liquid preparations for oral use. URL: <http://apps.who.int/phint/en/p/doc/f/> (Date of access: 15.02.2025).

16. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2018. 416 с.

17. Dougherty L., Lister S. The Royal Marsden Hospital Manual of Clinical Nursing Procedures. 8th ed. London : Wiley-Blackwell, 2011. 231 p.

18. Cynthia J. Watkins R. N. M. S. N. C. P. N. Pharmacology Clear and Simple: A Guide to Drug Classifications and Dosage Calculations. 3 ed. Philadelphia : F. A. David Company, 2018. 256 p.

19. Han J. What Is Benzoic Acid (E210) & Why Used Less than Sodium Benzoate In Food? URL: <https://foodadditives.net/preservatives/benzoic-acid/> (Date of access: 15.02.2025).

20. Open Food Facts. URL: <https://world.openfoodfacts.org/additive/en:e210-benzoic-acid> (Date of access: 15.02.2025).

21. In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets according to pharmacopoeias / M. S. Uddin et al. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2015. Vol. 7(9). P. 181-185.

22. Different Types of Impurities in Pharmaceuticals. URL: <https://www.moravek.com/different-types-of-impurities-in-pharmaceuticals/#:~:text=An%20impurity%20in%20pharmaceuticals%20is,ingredient%20is%20considered%20an%20impurity>. (Date of access: 15.02.2025).

23. Компендіум: Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.04.2025).

24. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 2–е вид. Харків : PIPEГ, 2016. 414 с.

25. ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-and-acceptance-criteria-new-drug-substances-and-new-drug-products-chemical-substances-step-5_en.pdf. (Date of access: 15.02.2025).

26. Anonymous. Dosage forms and delivery systems. URL: http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/pharmacology_introduction/dosage_forms_and_delivery_systems.html (Date of access: 15.02.2025).

27. Державна Фармакопея України. / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 2–е вид. Харків : PIPEГ, 2014. 775 с.

28. A standart protocol for deriving and assessment of stability Part 3 – Oral Liquid Medicines (Solutions, Emulsions, Suspensions and Syrups). URL: <https://www.bpng.co.uk/file.php?f=ZWxlbWVudCMjNjUjI2ZpbGVuYW11> (Date of access: 15.02.2025).

29. Japanese Pharmacopoeia. XVIII ed. 2021. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html> (Date of access: 15.02.2025).

30. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від

17.10.2012 р. № 812. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>. (дата звернення: 10.02.2025).

31. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів : Постанова КМУ від 03.02.2010 р. № 260. URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п> (дата звернення: 10.02.2025).

32. Визначення вмісту води URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7963/viznachennya-vmistu-vodi> (дата звернення: 10.02.2025).

33. Toxicological profile of lipid-based nanostructures: are they considered as completely safe nanocarriers? / A. Azarnezhad et al. *Crit Rev Toxicol*. 2020. Vol. 12. P. 1–29.

34. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102–114.

35. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти / О. Б. Заліська та ін. *Ежнедельник Аптека*. 2014. № 22 (943). URL: <http://www.apтека.ua/article/293675> (дата звернення: 10.02.2025).

36. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : Настанова СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5:2015 / розроб.: О. І. Тихонов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 128 с.

37. Рідкі лікарські форми. Технологія концентрованих розчинів. URL: <https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2023/02/ridki-likarski-formi.-tehnologija-koncentrovanih-rozchiniv.-tehnologija-ridkih-likarskih-form-maso-ob-iemnim-metodom-shljahom-rozchinennja-likarskih-rechovin-ta-vikoristannja-koncentrovanih-rozchiniv.pdf> (дата звернення: 10.02.2025).

38. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 31 с.

ДОДАТКИ

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків
Ministry of health of Ukraine
Ministry of education and science of Ukraine
National University of Pharmacy
Institute of Qualification Improvement for Pharmacists
Department of pharmaceutical technology, standardization
and certification of medicines

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали

**I Науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю
«Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості
лікарських засобів»
21 листопада 2024 року**

Materials

**of the I Scientific and practical Internet conference with international
participation «Pharmaceutical technologies, standardization
and quality assurance of medicines»
November 21, 2024**

**ХАРКІВ
KHARKIV
2024**

ФАРМАКОПЕЙНІ ПІДХОДИ ДО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПЕРОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ РОЗЧИНІВ

Кука А. Д.¹, Бевз О. В.², Кобзар Н. П.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ТОВ «БЕРКАНА+», м. Харків, Україна

kuka72260@gmail.com

Вступ. Фармацевтична промисловість є важливим елементом систем охорони здоров'я в усьому світі щодо розробки, виробництва та реалізації фармацевтичної продукції для забезпечення здоров'я людини. А одним з основних стандартів якості є Фармакопей, які відіграють важливу роль у процесі регулювання та контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів, неактивних фармацевтичних допоміжних речовин і готових фармацевтичних препаратів, які використовуються фармацевтичними виробниками та регуляторними органами. На сьогодні провідними Фармакопеями Світу є Фармакопея США, Європейська фармакопея, Британська фармакопея та Японська фармакопея. З метою визначення технічних характеристик готового продукту слід враховувати характеристики якості, тому на етапі розробки та валідації виробничого процесу слід визначати відповідну специфікацію для кожного аспекту якості. Фармакопей надають стандарти, специфікації та методи випробувань для забезпечення досконалого контролю якості випробувань фармацевтичних препаратів. Близько 20% усіх лікарських форм на ринку складають пероральні рідкі лікарські засоби. Розчини для перорального застосування — це гомогенні рідкі препарати, які зазвичай складаються з розчину, емульсії або суспензії одного або кількох активних інгредієнтів у відповідному носії. До пероральних рідких лікарських форм відносяться оральні розчини, емульсії та суспензії; порошки і гранули для оральних розчинів і суспензій; оральні краплі; порошки для оральних крапель; сиропи; порошки і гранули для сиропів. Процес виробництва пероральних рідких препаратів має відповідати вимогам належної виробничої практики, що забезпечує належну якість та мінімізує ризик мікробної контамінації. Контроль якості відноситься до сукупності всіх процедур, які здійснюються для виробництва якісного продукту за допомогою серії процесів, що вимагають систематизованих зусиль персоналу для запобігання або відхилення помилок на кожному етапі виробництва, що забезпечує ідентичність і чистоту конкретного засобу.

Мета та методи. Метою дослідження є аналіз вимог Фармакопей, Міжнародних стандартів та специфікацій що висуваються до контролю якості розчинів для перорального використання та огляд випробувань для їх проведення.

Результати дослідження. Пероральні рідкі фармацевтичні препарати, які і інші засоби піддаються контролю за показниками:

1. Опис. В специфікації часто називають цей пункт «зовнішній вигляд», що є обов'язковим видом контролю, що полягає в перевірці зовнішнього вигляду лікарського засобу, в тому числі якості закупорювання, її кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень у рідких лікарських

формах. Розчини та краплі для перорального застосування мають бути прозорими та без осаду. Зміна кольору або помутніння розчинів може вказувати на хімічну деградацію або мікробну контамінацію. Доказом фізичної нестійкості пероральної суспензії є утворення флокулянтів або осаду, які важко розсіюються при легкому струшуванні. У випадку пероральної емульсії ознаки фізичної нестабільності демонструють поділ фаз, який не можна легко змінити при легкому струшуванні. Докази фізичної нестабільності порошків і гранул для пероральних розчинів демонструються помітними змінами зовнішнього вигляду, наприклад, злипання або зміни кольору. Зміна кольору також може вказувати на хімічну деградацію.

2. Ідентифікація. Випробування для підтвердження якісного складу лікарського засобу. З цією метою використовують специфічні, чутливі якісні реакції, інструментальні методи – спектральні, хроматографічні тощо.

3. Кількісне визначення. Цей тест є одним із найважливіших тестів, так як вміст активного інгредієнту відповідає за терапевтичну активність лікарського засобу. Підтвердження кількості інгредієнтів в складі лікарського засобу проводять за допомогою відповідного аналітичного методу (титрування, хроматографічні методи тощо).

4. Чистота (домішки). Цей тест визначає присутність будь-якого компонента, який не є діючою або допоміжною речовиною аналізованого засобу. Найпоширенішим типом домішок, які визначають, є споріднені речовини, які є технологічними домішками від синтезу сполуки, продуктами розпаду або і тим, і іншим.

Рідкі лікарські засоби для орального застосування в залежності від складу та випуску, піддаються випробуванням, що стосується підтвердження однорідності.

5. Однорідність дозованих одиниць. Виконується для розчинів, суспензій та емульсій в однодозових контейнерів. Згідно Державної фармакопеї України – дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять лікарську рослинну сировину і лікарські рослинні засоби. Згідно Британської фармакопеї - цей тест застосовується для однодозових препаратів, які є суспензіями. Цей тест також застосовний для однодозових порошків і гранул для сиропів, пероральних розчинів, пероральних суспензій і однодозових порошків для пероральних крапель із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 відсотків від загальної маси.

6. Однорідність маси. Випробування проводять для рідких лікарських засобів у формі емульсій, які випускаються в однодозових контейнерах. Для цього тесту зважують окремо вміст 20 одиниць дози, взятих навмання, випорожнених якомога повніше, і визначають середню масу. Маса вмісту контейнерів не має відхилятися від середньої маси більше як на $\pm 10\%$.

7. Однорідність вмісту. Проводять випробування для рідких лікарських засобів у вигляді суспензій в однодозових контейнерах якщо немає інших зазначень або обґрунтувань та дозволів. Випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу ґрунтується на кількісному визначенні підходящою аналітичною методикою вмісту діючої речовини в кожній з

10 дозованих одиниць лікарського засобу, відібраних довільно.

8. Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. Випробування проводять для рідких лікарських засобів для орального застосування, що випускаються у багатодозових контейнерах, споряджених дозуючим пристроєм. 20 доз із одного або декількох контейнерів довільно відбирають, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси більше як на 10 %.

9. Доза і однорідність дозування оральних крапель. У підхожий мірний циліндр поміщають за допомогою крапельниці кількість крапель, звичайно відповідну одній дозі, або за допомогою дозуючого пристрою прописану кількість препарату. Швидкість капання не має перевищувати двох крапель на секунду. Рідину зважують, додають ще одну дозу і знову зважують; повторне додавання з подальшим зважуванням проводять доти, доки не буде зважено 10 доз. Визначають середню масу дози. Маса жодної дози не має відхилятися більше як на $\pm 10\%$ від середньої маси.

10. pH. Слід передбачати критерії прийнятності щодо pH, обґрунтовувати пропоновані межі на етапі розробки лікарського засобу, зазначати компоненти, які допомагають коригувати значення pH до необхідних в момент виробництва і контролювати при проведенні контролю готового засобу.

11. Мікробіологічна чистота. Визначення вмісту мікроорганізмів є невід'ємним атрибутом забезпечення якості. Мікробіологічна чистота засобів для орального застосування визначається загальним числом аеробних мікроорганізмів (ТАМС), що для неводних засобів не має перевищувати 10^3 КУО/мл та водних - 10^2 КУО/мл та дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), вміст яких для неводних і водних лікарських засобів для орального застосування не перевищує 10^2 КУО/мл та 10^1 КУО/мл відповідно. Відповідно до Державної фармакопеї України та інших провідних Фармакопей, лікарські засоби контролюють на вміст *Escherichia coli*, яка є недопустимою. В оральних лікарських засобах, які містять лікарську рослину сировину додатково перевіряються *Salmonella* (не допускається в 10 мл засобу), *Staphylococcus aureus* (не допускається в 1 мл засобу) та вміст толерантних до жовчі грамнегативних бактерій, який не має перевищувати 10^2 КУО/мл.

Висновки. Контроль якості лікарських засобів є одним з найважливіших етапів забезпечення населення якісними фармацевтичними препаратами, зокрема в формі розчинів для орального застосування. Усі фактори, які прямо чи опосередковано впливають на чистоту, безпеку, ефективність, стабільність і надійність фармацевтичного препарату, включені до терміну «якість». Щоб досягти всіх цих критеріїв, необхідно здійснювати контроль якості на етапах від закупівлі сировини до моменту використання готового препарату пацієнтом. Міжнародні настанови та фармакопейні стандарти допомагають виробникам забезпечувати належну якість на всіх етапах життєвого циклу, що є їх головною метою. Також контролювання лікарських засобів за наведеними критеріями створює безперешкодність імпорту/експорту продукції.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Анастасія
Кука**

секційне засідання
Кафедра фармацевтичної хімії

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. н. проф.

Алла КОТВИЦЬКА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

23–25 квітня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

Секція 3 «СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ,
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ТА ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ»

pH 9. Співекстрактивні біологічні домішки додатково видаляли методом ТШХ. Кількісне визначення проводили при довжині хвилі 232 нм за рівнянням калібрувального графіку $y = (0.0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0.027 \pm 0.008)$.

Результати дослідження. Методику екстракції вортіоксетину було оптимізовано на основі отриманих нами даних з вивчення умов екстракції препарату з водних розчинів в залежності від pH середовища, природи органічного розчинника та наявності висолювачів. Ідентифікацію вортіоксетину проводили за максимумами світлопоглинання в УФ-спектрі при 229 та 232 нм в метанолі. За допомогою розробленої методики з крові можливо виділити $40,2 \pm 1,5\%$ вортіоксетину.

Висновки. Висновки. Розроблена методика виділення вортіоксетину з крові методом рідинно-рідинної у присутності висолювача може бути рекомендована для цілей судової токсикології.

ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО ОРАЛЬНИХ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОМИСЛОВОГО ТА АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Кука А.Д.¹, Бевз О.В.², Кобзар Н.П.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна

kuka72260@gmail.com

Вступ. Лікарські засоби є продукцією, від якої безпосередньо залежить здоров'я, а часто – і життя людини. Їх якість, ефективність і безпека є основними вимогами. Контроль якості є фундаментальним аспектом забезпечення ефективності та безпеки лікарського засобу впродовж «життєвого циклу». Серед усіх лікарських форм рідкі лікарські засоби займають третину фармацевтичного ринку України завдяки своїй зручності застосування, швидкому фармакологічному ефекту та можливості індивідуального дозування. В умовах сучасного фармацевтичного ринку зростає попит як на промислово виготовлені, так і на екстемпоральні лікарські засоби, що потребує чіткої уніфікації підходів до контролю їхньої якості. Державна фармакопея України – це правовий документ, що містить загальні вимоги до лікарських засобів, а також методики контролю якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). Вона має законодавчий характер, а її вимоги є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від форми власності, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують фармацевтичні препарати.

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз фармакопейних вимог до оральних рідких лікарських засобів промислового та аптечного виробництва.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети нами було проаналізовано вимоги Державної фармакопеї України, що висуваються до оральних фармацевтичних препаратів. Проведено огляд загальних монографій «Лікарські засоби», «Рідкі препарати для орального застосування», «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках», «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: визначення числа мікроорганізмів», а також монографії на фармацевтичні препарати, зокрема «Абакавіру розчин оральний», «Парацетамолу розчин оральний для дітей», «Парацетамолу суспензія оральна для дітей», «Цетиризину розчин оральний» та ін. оральні засоби, що включені до Державної фармакопеї України.

XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Результати дослідження. Оральні рідкі лікарські засоби, що становлять суттєву частину фармацевтичного ринку України, мають дотримуватись ряду жорстких параметрів якості. Незалежно від способу виготовлення – промислового або екстемпорального – ці вимоги мають гарантувати якість, ефективність і безпеку продукції, що надходить до споживача.

Оральні рідкі лікарські засоби промислового виготовлення, зокрема сиропи, розчини, суспензії та емульсії, виготовляються у великомасштабних умовах з використанням стандартизованого обладнання та валідованих технологічних процесів. До них висуваються комплексні фармако-технологічні вимоги, які включають випробування на однорідність маси й дозованих одиниць, точність дозування з багатодозових паковань, відповідність органолептичним характеристикам (зовнішній вигляд, колір, запах, смак). Важливу роль відіграє контроль рН, оскільки він впливає на стабільність діючих речовин та ефективність консервантів. У промислових лікарських засобах активно застосовується визначення діючих та допоміжних компонентів, супровідних домішок, вмісту вологи, спирту, антимікробних консервантів за допомогою сучасних валідованих методик. Значна увага приділяється мікробіологічній чистоті, особливо для водних лікарських засобів для орального застосування, де допускається мінімальне мікробне навантаження за умови відсутності патогенних мікроорганізмів (*E. coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*). Усі ці вимоги забезпечують ефективність та безпечність лікарських засобів впродовж тривалого терміну зберігання.

На відміну від промислового виробництва, аптечне виготовлення передбачає виготовлення лікарських засобів за індивідуальними рецептами та або малими серіями, що дозволяє адаптувати терапію до конкретного пацієнта та оперативно забезпечувати населення необхідними засобами. Однак такі препарати мають обмежену стабільність і короткий термін придатності. Наприклад, емульсії та суспензії мають термін придатності 3 доби, настої, відвари та слизи – 2 доби, не більше 14 днів можна використовувати водні оральні лікарські засоби при температурі 8-15°C. У разі наявності науково обґрунтованих даних щодо стабільності препаратів цей термін може сягати до 6 місяців. Це вимагає суворого дотримання умов зберігання, використання якісних розчинників та допоміжних речовин, які не повинні взаємодіяти з активними компонентами або сприяти мікробній контамінації. Згідно з Державною фармакопеею України, усі екстемпоральні лікарські засоби піддаються внутрішньоаптечному контролю, до якого відносяться обов'язкові: письмовий, опитувальний, органолептичний, та контроль при відпуску, а також фізичному та хімічному контролю за умов виготовлення за рецептом лікаря засобу, що містить сильнодіючі, наркотичні, психотропні та отруйні речовини, засоби для немовлят та дітей до року, а також засоби виготовлені про запас. При цьому фізичний контроль полягає у перевірці маси чи об'єму доз лікарського засобу, а хімічний контроль проводиться за пунктами "Ідентифікація" та "Кількісний вміст" за підходящими фармакопейними методами.

Проте в обох випадках – головним критерієм залишається не спосіб виготовлення, а відповідність фармакопейним вимогам, які є запорукою належної якості, безпеки та терапевтичної ефективності лікарських засобів.

Висновки. Розглянуто фармакопейні вимоги, що висуваються до оральних рідких лікарських засобів промислового та екстемпорального виготовлення, головним завданням яких є забезпечення населення своєчасно якісними, ефективними та безпечними лікарськими засобами, незалежно від форми, обсягів та умов їх виробництва.