

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ВИЗНАЧЕННЯ ДОПУСТИМОЇ КІЛЬКОСТІ ЗАЛИШКІВ
СИРОВИНИ АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ З МЕТОЮ
ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ОЧИЩЕННЯ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20(4,10д)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Дар'я ТОКАР

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів,

к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків,
к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

В роботі проведено визначення допустимої добової експозиції для АФІ амброксолу гідрохлориду з метою забезпечення безпеки пацієнтів та запобігання перехресній контамінації у промисловому виробництві. Наведено аналіз токсикологічних даних та представлено розрахунки PDE для перорального шляху введення. Результати дослідження можуть бути використані для валідації процесів очищення технологічного обладнання.

Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, дослідна частина, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 42 сторінки, містить 2 таблиці, 5 рисунків, 32 джерела літератури.

Ключові слова: допустима добова експозиція, валідація очищення, токсикологічна оцінка, амброксола гідрохлорид, настанови з якості.

ANNOTATION

The work determines the permissible daily exposure for the API ambroxol hydrochloride in order to ensure patient safety and prevent cross-contamination in industrial production. The analysis of toxicological data is presented and PDE calculations for the oral route of administration are presented. The results of the study can be used to validate the cleaning processes of technological equipment.

The work consists of the following parts: review of literary sources, materials and methods of research, experimental part, conclusions, list of sources used, appendices. The total volume of the work is 42 pages, contains 2 tables, 5 figures, 32 sources of literature.

Keywords: permissible daily exposure, cleaning validation, toxicological assessment, ambroxol hydrochloride, quality guidelines.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Будова та функціонування дихальної системи	8
1.2 Фармакологічні аспекти муколітичної терапії захворювань верхніх дихальних шляхів	10
1.3 Актуальність безпеки та ефективності для амброксолу гідрохлориду в контексті доказової медицини	12
Висновки до розділу 1.....	18
2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Перехресне забруднення та шляхи його попередження	19
2.2 Об'єкт дослідження.....	22
2.3 Методи дослідження.....	25
Висновки до розділу 2.....	28
3. ДОСЛІДНА ЧАСТИНА.....	29
3.1. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів з амброксолом гідрохлоридом	29
3.2 Пошук та аналіз інформаційних джерел з токсикологічною інформацією.....	32
3.3 Формування загального звіту з визначення дози PDE для амброксолу гідрохлориду при пероральному шляху застосування	38
Висновки до розділу 3.....	41
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів;

FDA – управління з продовольства і медикаментів США;

GMP – належна виробнича практика;

LOAEL – найнижчий рівень, при якому спостерігається несприятливий ефект;

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

PDE – допустима добова експозиція;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДФУ – державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛФ – лікарська форма

ВСТУП

Актуальність теми. Забезпечення якості, ефективності та безпеки лікарських засобів є першочерговим завданням сучасної фармацевтичної галузі та ключовою вимогою Належної виробничої практики. Одним із критичних аспектів, що може вплинути на безпеку пацієнтів та якість фармацевтичної продукції, є ризик перехресної контамінації при виробництві різних лікарських засобів на спільному технологічному обладнанні. Ефективним інструментом запобігання такій контамінації є валідація процесів очищення, невід'ємною частиною якої є науково обґрунтоване встановлення допустимих меж залишків попереднього активного фармацевтичного інгредієнта на поверхнях обладнання.

Амброксолу гідрохлорид є широко використовуваною та фармакологічно активною речовиною з муколітичною дією, що входить до складу багатьох лікарських засобів для лікування захворювань дихальних шляхів. З огляду на його поширеність у виробництві та виражену фармакологічну активність, визначення допустимих рівнів його залишків для цілей валідації очищення є актуальним науково-практичним завданням, спрямованим на мінімізацію ризиків та гарантування безпеки фармацевтичної продукції.

Мета роботи. Наукове обґрунтування та розрахунок допустимої добової експозиції для активного фармацевтичного інгредієнта амброксолу гідрохлориду, що є основою для подальшого встановлення допустимих меж його залишків на поверхнях технологічного обладнання з метою проведення валідації очищення.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд науково-технічної літератури щодо будови та функціонування дихальної системи, фармакологічних аспектів муколітичної терапії, а також ефективності та безпеки амброксолу гідрохлориду.

2. Проаналізувати ринок лікарських засобів, що містять амброксолу гідрохлорид, для оцінки масштабу його виробництва та актуальності проблеми валідації очищення.

3. Розглянути теоретичні основи проблеми перехресного забруднення у фармацевтичному виробництві та сучасні підходи до її попередження.

4. Здійснити систематичний пошук, відбір та критичний аналіз токсикологічних даних щодо амброксолу гідрохлориду, необхідних для встановлення рівня, за якого не спостерігається шкідливий ефект.

5. На основі отриманих токсикологічних даних та згідно з чинними міжнародними настановами розрахувати та обґрунтувати значення допустимої добової експозиції для амброксолу гідрохлориду при пероральному шляху введення.

Об'єкт дослідження. Лікарський засіб Лазолван таблетки по 30 мг № 20 (10x2) з діючою речовиною амброксолу гідрохлорид.

Предмет дослідження. Токсикологічна оцінка амброксолу гідрохлориду для встановлення актуальної дози PDE з метою подальшого застосування при валідації очищення спільного технологічного обладнання.

Методи дослідження. У роботі використано комплекс загальнонаукових та спеціальних методів дослідження, зокрема: аналітичний метод для огляду літературних та нормативних джерел; інформаційно-пошукові методи для збору токсикологічних даних; методи системного аналізу та порівняння для оцінки інформації; розрахунково-аналітичні методи для визначення PDE на основі токсикологічних параметрів та коригувальних коефіцієнтів

Практичне значення отриманих результатів. Результати кваліфікаційної роботи мають практичне значення для фармацевтичних підприємств, що виробляють лікарські засоби, які містять амброксолу гідрохлорид. Розраховане значення PDE може бути використане для встановлення максимально допустимого перенесення та розробки критеріїв прийнятності для валідації очищення технологічного обладнання, що

сприятиме підвищенню рівня гарантії якості продукції, мінімізації ризиків перехресної контамінації.

Апробація результатів дослідження і публікації: участь у V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 10-11 грудня 2024 р. з представленням доповіді на секційному засіданні кафедри Промислової технології ліків та косметичних засобів: «Сучасний підхід до визначення допустимої кількості залишків сировини на поверхнях технологічного обладнання», за що було отримано диплом III ступеня. Також прийнято участь у I Міжнародній науково-практичній конференції «Innovative Approaches in Modern Science and Technology» 26-28 березня 2025 р. Лісабон, Португалія з публікацією тез «Сучасний підхід до визначення допустимої кількості залишків сировини на поверхнях технологічного обладнання».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, дослідна частина, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 42 сторінки, містить 2 таблиці, 5 рисунків, 32 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Будова та функціонування дихальної системи

Дихання людини є біологічним процесом, що забезпечує безперервне надходження кисню, необхідного для клітинного метаболізму та виробництва енергії, що підтримує всі життєві функції організму. Одночасно з цим дихальна система ефективно видаляє вуглекислий газ, що є токсичним побічним продуктом обмінних процесів, підтримуючи таким чином гомеостаз внутрішнього середовища. Критична залежність організму від безперервного газообміну з навколишнім середовищем проявляється у розвитку гіпоксії та накопиченні вуглекислого газу при порушенні функції дихання, що, в свою чергу, призводить до дисфункції органів та тканин, становить пряму загрозу для життя [1].

Респіраторна система людини є складною і багатокомпонентною системою, що забезпечує життєво важливу функцію газообміну між організмом і навколишнім середовищем. Вона включає верхні дихальні шляхи: ніс, ковтка, гортань, та нижні дихальні шляхи: трахея, бронхи, бронхіоли, альвеоли. Основна функція респіраторної системи полягає у забезпеченні надходження кисню у кров для подальшого транспортування до клітин та тканин організму, з подальшим видаленням вуглекислого газу, що є кінцевим продуктом метаболізму [2].

Шлях повітря до дихальної системи починається переважно через порожнину носа, де воно нормалізується за температурою, вологістю та очищається від механічних частинок завдяки слизовій оболонці та віям епітелію. Далі повітря проходить через глотку, яка є загальним шляхом для дихальної та травної систем. З глотки повітря прямує в горло, яке відіграє ключову роль у голосоутворенні та захисті нижніх дихальних шляхів від попадання сторонніх тіл. Після гортані повітря проходить трахею, яка являє собою трубчасту структуру, що підтримується хрящовими кільцями. Трахея розділяється на два головні бронхи (правий та лівий), кожен з яких поєднаний

з відповідною частиною легень. Всередині легень бронхи багаторазово розділяються утворюючи, так зване, бронхіальне дерево, що складається з пайових, сегментарних і більш дрібніших бронхіол, що переходять в респіраторні бронхіоли і, нарешті, в альвеолярні ходи [1, 3].

Альвеоли є тонкостінними мішечкоподібними структурами, оточені щільною мережею кровоносних капілярів у яких і відбувається основний процес газообміну. Завдяки різниці парціального тиску кисню та вуглекислого газу між альвеолярним повітрям та кров'ю в капілярах, кисень проходить крізь мембрану в кров, де зв'язується із гемоглобіном еритроцитів. Одночасно вуглекислий газ, що має більш високий парціальний тиск у крові, дифундує в альвеоли для подальшого виведення з організму. Підтримання постійного газообміну вимагає безперервної вентиляції легень [2, 3].

Захворювання дихальних шляхів часто супроводжуються надмірною продукцією слизу – складного секрету, що виробляється епітеліальними клітинами повітроносних шляхів. Цей секрет, багатий на муцини, воду та імуноглобуліни, відіграє ключову роль у захопленні та виведенні аерозольних частинок та мікроорганізмів. Однак, при розвитку запальних процесів в респіраторній системі спостерігається значне збільшення об'єму продукovanого мокротиння, а також зміни його реологічних властивостей. Склад мокротиння, може значно варіювати залежно від патології та стадії захворювання. Накопичення слизу може призвести до подальшого погіршення респіраторних симптомів [4, 5].

Надмірна секреція в'язкого мокротиння становить значну небезпеку для нормальної функції дихання. Воно може механічно обструктувати просвіт бронхів, призводячи до порушення вентиляції та зниження ефективності газообміну. Застій мокротиння також створює сприятливі умови для колонізації та розмноження патогенної мікрофлори, підвищуючи ризик розвитку бактеріальних ускладнень. Хронічне накопичення мокротиння може спричинити пошкодження слизової оболонки дихальних шляхів та сприяти прогресуванню хронічних респіраторних захворювань [4, 5].

Схематичне представлення наявності мокротиння в дихальних шляхах представлено на рис. 1.1.

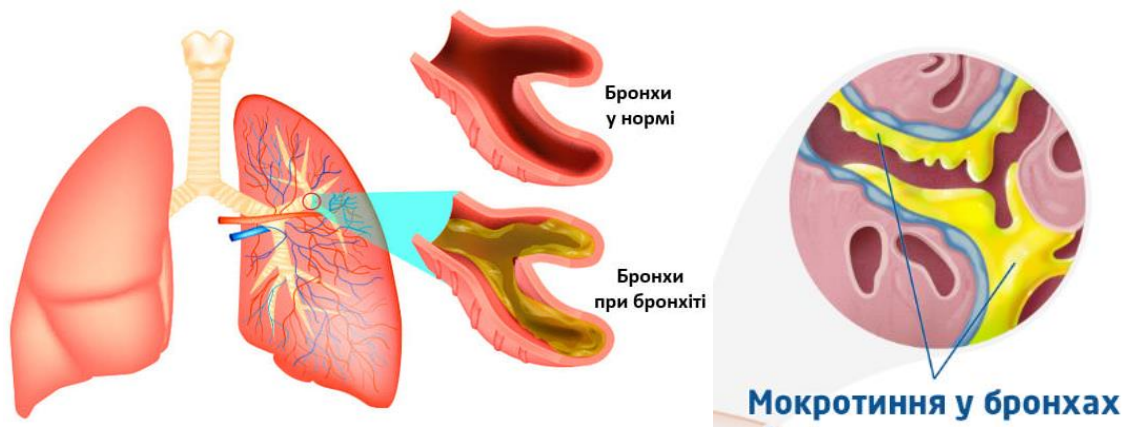


Рис. 1.1 Візуальне представлення накопичення

Такі стани можуть бути скореговані застосуванням лікарських засобів. Так з метою полегшення евакуації мокротиння з дихальних шляхів застосовують муколітичні засоби. Ця група лікарських засобів має різноманітні механізми дії, спрямований на зменшення в'язкості бронхіального секрету. Застосування муколітичних засобів є важливим елементом комплексної терапії гострих та хронічних захворювань дихальної системи, спрямованим на відновлення прохідності бронхів, зменшення кашлю та покращення респіраторної функції. Однак, вибір муколітичного препарату та визначення тривалості лікування повинен здійснювати лікар на основі клінічної картини захворювання та індивідуальних особливостей пацієнта [6].

1.2 Фармакологічні аспекти муколітичної терапії захворювань верхніх дихальних шляхів

Муколітичні засоби належать до класу мукоактивних агентів. Вони можуть бути застосовані різними шляхами: перорально (таблетки, капсули, сиропи), інгаляційно (небулайзер) або внутрішньовенно. Вибір шляху введення залежить від конкретного препарату та клінічної ситуації.

Дія муколітичних засобів спрямована на шар слизу, що вистилає дихальні шляхи, з метою покращення його виведення. Слиз є першою лінією захисту епітеліальних тканин організму від шкідливих патогенів. Основні механізми дії включають: розрідження слизу, збільшення об'єму секрету, покращення мукоциліарного кліренсу, регуляцію секреції слизу, руйнування ДНК. Далі наведено опис представлених механізмів дії [6-10].

1. Розрідження слизу. Це є одним із основних механізмів дії муколітиків, що пов'язано знизженням в'язкості та еластичності бронхіального слизу. Це досягається шляхом впливу на структурні компоненти слизу, зокрема високомолекулярні глікопротеїни – муцини. Деякі муколітичні агенти індукують розрив дисульфідних зв'язків у полімерній сітці муцинів, що призводить до деполімеризації макромолекул та зменшення ступеня їхнього зшивання. Внаслідок цього знижується консистенція слизу, полегшуючи його відшарування від епітеліальної вистилки та сприяючи ефективнішому відхаркуванню. Інші механізми можуть включати модифікацію іонного складу слизу або вплив на інші міжмолекулярні взаємодії, що також призводить до зниження його в'язкості.

2. Збільшення об'єму секрету. Окремі муколітичні засоби здатні стимулювати секрецію менш в'язкого рідинного компонента бронхіального секрету. Збільшення об'єму рідини сприяє гідратації густого слизу, зменшуючи його в'язкість та полегшуючи його просування вздовж дихальних шляхів. Вважається, що деякі препарати можуть впливати на функціональну активність секреторних клітин, змінюючи співвідношення різних компонентів слизу на користь менш в'язких фракцій.

3. Покращення мукоциліарного кліренсу. Ефективна елімінація бронхіального секрету значною мірою залежить від функціональної активності війчастого епітелію. Деякі муколітичні агенти проявляють мукокінетичні властивості, стимулюючи частоту та амплітуду биття війок епітеліальних клітин. Це призводить до покращення пропульсивної здатності війчастого транспорту, сприяючи швидшому виведенню слизу, що містить

інкорпоровані патогени та детрит. Окрім того, модуляція поверхневого натягу слизу також може оптимізувати ефективність мукоциліарного транспорту.

4. Регуляцію секреції слизу. При хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів часто спостерігається гіперплазія секреторних клітин та надмірне вироблення слизу. Мукорегуляторні агенти здатні впливати на клітинні механізми, що контролюють секрецію слизу, зменшуючи його патологічне вироблення. Це може включати вплив на проліферацію келихоподібних клітин або модуляцію активності секреторних залоз, сприяючи нормалізації об'єму бронхіального секрету.

5. Руйнування ДНК. У випадках інфекційного запалення дихальних шляхів, зокрема при муковісцидозі, значний внесок у в'язкість бронхіального секрету робить позаклітинна ДНК, що вивільняється з зруйнованих клітин запалення. Муколітичні ферменти, такі як рекомбінантна дезоксирибонуклеаза, здатні гідролізувати цю ДНК, руйнуючи її полімерну структуру та значно зменшуючи в'язкість гнійного мокротиння, що полегшує його евакуацію та покращує легеневу функцію.

1.3 Актуальність безпеки та ефективності для амброксолу гідрохлориду в контексті доказової медицини

Амброксол є фармакологічною сполукою з комплексною дією на респіраторну систему. Його основні ефекти включають мукоактивацію та стимуляцію секреції бронхіального слизу (секретоліз). Крім того, амброксол проявляє протизапальні та антиоксидантні властивості, а також здатність чинити місцеву анестезуючу дію, що може пояснювати його ефективність у зменшенні болю в горлі. Тривалий досвід клінічного застосування при захворюваннях дихальних шляхів, підтверджений широким спектром доклінічних та клінічних досліджень, а також сприятливий профіль безпеки роблять амброксол обґрунтованим об'єктом для подальших наукових пошуків щодо його потенційного перепрофілювання для лікування інших захворювань [11].

Амброксол, ідентифікований як секретолітичний (муколітичний) агент, був результатом науково-дослідної діяльності компанії Boehringer-Ingelheim у 1960-х – 1970-х роках, а його клінічне застосування розпочалося у 1978 році. Фармакологічна дія препарату спрямована на оптимізацію евакуації бронхіального слизу при різних бронхолегеневих захворюваннях. Амброксол широко використовується в медичній практиці як активний компонент численних лікарських засобів, зокрема сиропів, призначених для полегшення кашлю [12] .

Історія застосування амброксолу в терапії респіраторних захворювань налічує кілька десятиліть, проте, коріння його використання сягає традиційних медичних практик стародавньої Індії. Протягом століть в аюрведі використовувалася рослина *Adhatoda vasica* для лікування станів, що характеризуються кашлем та утрудненим диханням. Цікаво, що ця рослина й донині зберігає свою репутацію в деяких європейських країнах, де її народна назва буквально вказує на її легеневу спрямованість [13,14].

Сучасні наукові дослідження виявили, що одним з ключових біологічно активних компонентів *Adhatoda vasica* є алкалоїд вазицин. Ця сполука стала відправною точкою для розробки синтетичних лікарських засобів з аналогічною дією. У середині 1960-х років був синтезований бромгексин, який позиціонувався як засіб для лікування респіраторних захворювань. Подальші фармакологічні дослідження виявили, що амброксол є основним активним метаболітом бромгексину, відповідальним за його терапевтичні ефекти. Порівняльні дослідження показали, що амброксол має більш сприятливий фармакокінетичний профіль, вищу ефективність у впливі на бронхіальну секрецію та кращу переносимість порівняно з його попередником – бромгексином. Це стало підґрунтям для широкого впровадження амброксолу в клінічну практику як муколітичного та секретолітичного засобу [13,14]. Хімічні формули згаданих речовин представлені на рис. 1.2.

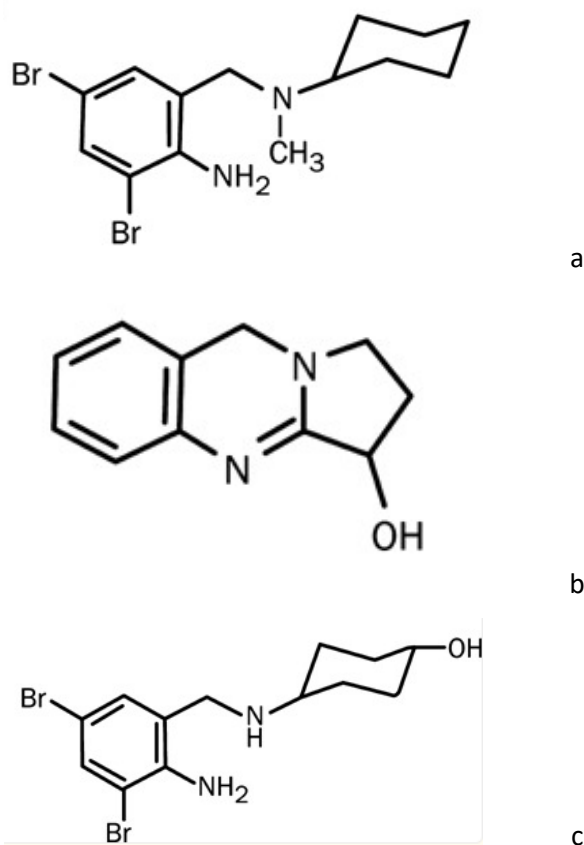


Рис. 1.2 Хімічні формули а - вазидин, б - бромгексин, с – амброксол.

Ефективність амброксолу в симптоматичному лікуванні широкого спектра респіраторних захворювань зберігає свою клінічну вагомість, що підтверджується багаторічним досвідом його застосування у світовій медичній практиці. Незважаючи на тривалий період використання, науковий інтерес до амброксолу не згасає, і клінічні дослідження продовжуються з метою всебічного аналізу його терапевтичного потенціалу при різноманітних патологічних станах, а також для розробки оптимальних протоколів лікування. Подальші науково-дослідні зусилля є важливими для поглибленого розуміння фармакологічних ефектів амброксолу, виявлення нових аспектів його дії та визначення перспективних напрямків його клінічного застосування в майбутньому. Далі представимо деякі дослідження з міжнародних наукових баз даних з дослідження безпеки та ефективності амброксолу гідрохлориду в моно- та комбінованій терапії, а також результати актуальних напрямків у вивченні нових фармакологічних ефектів.

Дослідження (Wang Z. et al. 2023) було зосереджене на вивченні потенціалу амброксолу в лікуванні COVID-19 з огляду на його муколітичні властивості та безпечний профіль. Скринінг *in vitro* та *in silico* показав, що амброксол може блокувати проникнення SARS-CoV-2 в клітини через зв'язування з нейропіліном-1. Амброксол також здатен впливати на запальні фактори та сигнальні шляхи, зокрема NF-κB, пригнічуючи цитокіновий шторм, спричинений SARS-CoV-2. Біоінформаційний аналіз виявив значущі шляхи та білки, на які націлений амброксол при тяжкому COVID-19. Отримані результати свідчать про перспективність амброксолу як потенційного терапевтичного засобу для лікування тяжкої форми COVID-19 [15].

У дослідженні (Alkotaji M., 2020) розглядається можливість перепрофілювання азитроміцину та амброксолу для лікування COVID-19, враховуючи механізм проникнення SARS-CoV-2 в клітини через ACE2 та ендоцитоз. Обидва препарати мають лізосомотропні властивості, що можуть перешкоджати внутрішньоклітинній реплікації вірусу. Крім того, азитроміцин та амброксол виявляють протизапальну дію, а амброксол має доведену противірусну активність та стимулює секрецію сурфактанту. Інгаляційне введення обох препаратів пропонується як спосіб цільової доставки до епітелію носа, що є місцем проникнення вірусу, з мінімізацією системних побічних ефектів. Однак, необхідні подальші дослідження на підтвердження ефективності цих двох препаратів [16].

Наступне дослідження відноситься до Комітету з оцінки ризиків фармаконагляду Європейського Союзу. Було проведено оцінку безпеки препарату амброксолу після повідомлень про реакції гіперчутливості та тяжкі шкірні побічні реакції. Огляд базувався на даних клінічних випробувань, наданих власниками реєстраційних посвідчень. Експертна оцінка показала, що амброксол є безпечним та добре переноситься при лікуванні бронхолегеневих захворювань у дорослих, з низьким ризиком тяжких шкірних реакцій. Зареєстровані побічні ефекти були переважно легкими та самоминучими [17].

Метою дослідження (Du X. et al. 2020) було оцінити клінічну ефективність амброксолу в лікуванні астматичного бронхіту. 120 пацієнтів з астматичним бронхітом були розподілені на дві групи: традиційне лікування та традиційне лікування плюс амброксол. Порівнювалися терапевтичний ефект, час зникнення симптомів та відновлення функції легень. Загальна ефективність лікування в групі з амброксолом була (96,7 %) порівняно з контрольною групою (73,3 %). Також відмічено коротший час зникнення симптомів та краще відновлення функції легень. Висновки ґрунтуються на тому, що додавання амброксолу покращує результати терапії, прискорює зникнення симптомів та сприяє одужанню пацієнтів [18].

Інший фармакологічний вплив досліджено на метаболізм сфінголіпідів, пов'язаний з патофізіологією бічного аміотрофічного склерозу на моделі мишей. Введення препарату на ранній стадії захворювання сповільнювало прогресування рухової дисфункції та збільшувало виживаність мишей. Амброксолу г/х покращував відновлення рухової функції після пошкодження нерва у нетрансгенних мишей та стимулював ріст аксонів. Показано, що амброксол може бути перспективним препаратом для лікування данної патології завдяки стимуляції та захисту рухових одиниць і покращенню аксональної пластичності [19].

Метааналіз був проведений для систематичної оцінки ефективності амброксолу г/х при лікуванні секреторного середнього отиту. Пошук проводився за відбором рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих після 2015 року. Метааналіз десяти включених досліджень (998 пацієнтів) показав, що додавання амброксолу г/х до лікування глюкокортикоїдами значно покращило терапевтичну ефективність, знизило тиск у барабанній перетинці та підвищило поріг чистого тону (покращило слух) без збільшення частоти побічних реакцій. Автори дійшли висновку, що застосування амброксолу гідрохлориду на додаток до стандартного лікування є ефективним та безпечним при секреторному середньому отиті [20].

Наступне дослідження оцінювало вплив амброксолу на утворення та вже сформовані біоплівки чотирьох клінічно значущих бактерій: *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Acinetobacter baumannii*. In vitro аналізи показали, що амброксол інгібує утворення біоплівок у всіх протестованих штамів. Препарат також значно зменшував біомасу вже сформованих біоплівок та кількість життєздатних бактерій. Автори дійшли висновку, що амброксол проявляє антибіоплішкову активність, впливаючи на планктонні клітини, біомасу біоплівок та експресію відтокових насосів, і може бути перспективним засобом для лікування біоплішкових інфекцій [21].

Kern, K. U., & Weiser, T. (2015) оцінювали ефективність місцевого застосування 20 % крему амброксолу у семи пацієнтів з тяжким нейропатичним болем, який погано піддавався стандартному лікуванню. У пацієнтів з різними видами нейропатичного болю спостерігалось значне зменшення інтенсивності болю протягом 5-30 хвилин, що тривало 3-8 годин. У п'яти пацієнтів також зменшилися напади болю. Під час лікування, що тривало до 4 років, побічних ефектів не спостерігалось. Автори дійшли висновку, що амброксол є сильним місцевим анестетиком і його місцеве застосування може бути ефективним для полегшення нейропатичного болю, однак це потребує подальших досліджень [22].

Порівняння фармакологічних ефектів інгаляційного та внутрішньовенного введення амброксолу при запаленні дихальних шляхів, спричиненому ліпополісахаридом. Інгаляційний амброксол пригнічував експресію MUC5AC, знижував рівні глікозаміногліканів, покращував мукоциліарний кліренс та сприяв виведенню мокротиння. Отримані результати свідчать про перспективність інгаляційного амброксолу для лікування запальних захворювань дихальних шляхів [23].

На основі розглянутих досліджень можна зробити висновок про перспективність подальшого застосування амброксолу у різних напрямках медицини, окрім його традиційного використання як муколітика.

Висновки до розділу 1.

1. Проведений огляд висвітлив питання, що складна будова та багатогранність функцій дихальної системи визначають її значущість для організму та одночасно вразливість до різноманітних патологічних станів, що потребують адекватної фармакотерапії.

2. Встановлено, що муколітичні засоби, зокрема амброксолу гідрохлорид, є важливою складовою лікування захворювань дихальних шляхів, оскільки їхня дія спрямована на нормалізацію реологічних властивостей бронхіального секрету та покращення мукоциліарного кліренсу.

3. Аналіз наукових публікацій та даних доказової медицини свідчить про те, що амброксолу гідрохлорид є добре вивченою фармацевтичною субстанцією з доведеною клінічною ефективністю та сприятливим профілем безпеки, що обґрунтовує його широке застосування у медичній практиці.

4. Зважаючи на фармакологічну активність амброксолу гідрохлориду та його поширене використання у виробництві лікарських засобів, особливої актуальності набуває питання забезпечення якості та безпеки продукції шляхом запобігання перехресній контамінації технологічного обладнання. Ключовим елементом у цьому процесі є валідація очищення, яка неможлива без науково обґрунтованого визначення допустимих меж залишків активної фармацевтичної сировини. Таким чином, інформація, проаналізована в даному розділі, створює необхідне теоретичне підґрунтя та підкреслює практичну значущість подальшого дослідження, спрямованого на визначення допустимої кількості залишків амброксолу гідрохлориду для цілей валідації очищення.

РОЗДІЛ 2. ОБЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Перехресне забруднення та шляхи його попередження

Одним із найважливіших аспектів забезпечення безпеки фармацевтичної продукції є запобігання перехресному забруднюванню, основним джерелом якого виступають залишкові кількості речовин на виробничому устаткуванні після проведення процедури очищення. Такими забрудниками можуть виступати залишки активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин, напівпродуктів, засобів очищення (детергентів), продуктів їхнього розпаду та ін., що залишаються на поверхнях обладнання. Вони можуть ненавмисно потрапити до наступних серій продукції під час наступного технологічного процесу, що може становити серйозну загрозу здоров'ю пацієнтів [24].

У контексті ризиків для здоров'я пацієнтів перехресне забруднення є критичним фактором, здатним безпосередньо загрожувати здоров'ю та життю пацієнтів за рахунок можливого потрапляння в готовий лікарський засіб сторонніх речовин у неконтрольованих кількостях. У такому випадку виділяють основні наслідки ризику для споживачів фармацевтичної продукції, що можуть включати: токсичні ефекти, алергічні реакції, фармакологічні взаємодії, зниження терапевтичної ефективності. Розкриваючи зміст цих ризиків маємо наступне [25]:

- наявність навіть слідових кількостей високоактивних сполук може викликати серйозні токсичні реакції, особливо при виробництві препаратів із вузьким терапевтичним діапазоном;
- наявність алергенів у складі продукції підвищує ризик розвитку анафілактичних шоків та інших імунних реакцій;
- небажане поєднання активних інгредієнтів може спричинити зміну фармакологічних властивостей лікарського засобу;

- контамінація препаратами з антагоністичною дією може знижувати результативність терапії та збільшувати ризик розвитку лікарської стійкості.

Недостатня ефективність очищення може бути обумовлена низкою факторів: використанням невідповідних миючих засобів, недотриманням технологічних параметрів процесу (часу, температури, концентрації), особливостями конструкції обладнання, що ускладнює доступ до певних зон, а також недостатньою підготовкою персоналу.

Наслідки перехресного забруднення включають ризик розвитку небажаних побічних реакцій у пацієнтів, зниження якості продукції, а також значні регуляторні та економічні витрати для підприємств. Системи фармацевтичної якості вимагають впровадження комплексу заходів щодо управління цим ризиком. До ефективних напрямків мінімізації перехресного забруднення відносять далі наведені аспекти діяльності [24, 26].

Валідація очищення є документально підтвердженим процесом, спрямованим на обґрунтування того, що обрані процедури очищення забезпечують видалення залишкових речовин до безпечних рівнів. Процес включає розробку валідаційних протоколів, проведення контрольних очищень, відбір проб із поверхонь обладнання та аналіз із застосуванням високочутливих методів. Результати валідації повинні підтверджувати відтворюваність процедур та відповідність встановленим критеріям чистоти для всіх поверхонь, що контактують з речовинами в технологічному процесі.

Розрахунок лімітів забруднення ґрунтується на токсикологічних характеристиках активних фармацевтичних інгредієнтів, насамперед на величині допустимої добової дози (PDE). На підставі значення PDE визначається максимально допустима кількість залишкової речовини, яка може потрапити до наступної серії продукції без ризику для здоров'я пацієнта. Процес включає облік розмірів партій, показників устаткування, площі поверхонь та ін. Розрахунок лімітів є основою встановлення критеріїв успішності очищення у межах валідації.

Створення детальних стандартних операційних процедур для очищення обладнання необхідне для забезпечення послідовності та ефективності виконуваних дій. Процедури включають опис всіх етапів очищення, перелік миючих засобів та їх концентрацій, параметри процесів, методи відбору проб для контролю, а також критерії прийнятності результатів. Стандартизація процесів мінімізує варіабельність та знижує ймовірність людських помилок.

Візуальний та лабораторний контроль. Контроль ефективності очищення включає обов'язкову візуальну інспекцію, коли обладнання розглядається на наявність видимих залишків продукту, забруднень чи дефектів поверхні. Однак, візуальний контроль не може гарантувати відсутність невидимих залишків, тому додатково застосовуються лабораторні методи аналізу. Найчастіше використовуються вискоефективна рідинна хроматографія, визначення загального органічного вуглецю та методи специфічного кількісного аналізу. Ці методи дозволяють достовірно виявляти залишкові кількості речовин навіть на дуже низьких рівнях.

Розподіл обладнання. Для виробництва препаратів, що містять високоактивні речовини, алергени або продукти з вузьким терапевтичним діапазоном, передбачено фізичний поділ обладнання або використання виділених виробничих ліній. Це забезпечує мінімізацію ризику перехресного забруднення за рахунок відсутності необхідності очищення між виробничими циклами різних продуктів. У деяких випадках додатково застосовуються бар'єрні технології та ізолятори для захисту персоналу та продукції.

На основі викладеного матеріалу можна дійти до обґрунтованого висновку, що ефективна стратегія контролю та запобігання залишковим забрудненням є невід'ємною частиною системи забезпечення якості та необхідною умовою для підтримання відповідності сучасним фармацевтичним стандартам. впровадження комплексної системи контролю чистоти виробничого обладнання не лише сприяє підтриманню високого рівня якості продукції, але й виступає необхідною умовою для стійкого

функціонування підприємства у відповідності до сучасних фармацевтичних стандартів та принципів належної виробничої практики (GMP).

2.2 Об'єкт дослідження

Амброксола гідрохлорид.

Амброксол є муколітичним засобом, що є активним N-десметиловим метаболітом бромгексину. Препарат схвалений як Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), так і Європейським агентством лікарських засобів (EMA) для застосування у різних фармацевтичних формах, включаючи пероральні, назальні, орально-мукозальні, ректальні та внутрішньовенні розчини. Основним показанням до застосування амброксолу є лікування інфекцій бронхолегеневої системи. Однак протягом останніх десятиліть були виявлені й інші терапевтичні властивості препарату, зокрема місцева анестезуюча, протизапальна та антиоксидантна дія. Важливою особливістю амброксолу є його здатність стимулювати синтез сурфактанту в пневмоцитах типу II, що сприяє профілактиці розвитку ателектазів при пневмонії [27].

Інформація відносно ефективності та нових напрямків досліджень наведена у розділі 1. У відповідності до рекомендацій про застосування діючої речовини наводимо інформацію в узагальненому виді.

Амброксол розріджує мокротиння і використовується для усунення закладеності при лікуванні респіраторних захворювань, що супроводжуються густим або рясним мокротинням. Амброксол також використовується як знеболювальний при болях у горлі, оскільки він надає місцеве оніміння. Він починає діяти через 30 хвилин після прийому. Розпад кислих мукополісахаридних волокон робить мокротиння більш рідким і менш в'язким, тому його легше виводити при кашлі. Хоча обсяг мокротиння з часом зменшується, її в'язкість залишається низькою доти, доки триває лікування [28].

Амброксол має сприятливий профіль безпеки і є одним з найбільш добре вивчених препаратів у даній фармакотерапевтичній групі. Найпоширеніші небажані явища включають шкірні висипання, алергічні реакції, нудоту, блювання, абдомінальні болі та диспептичні розлади.

Абсолютних протипоказань немає, але у пацієнтів з виразкою шлунка слід дотримуватись відносної обережності.

Іноді можуть бути побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, але зазвичай вони незначні.

Рекомендується уникати застосування у першому триместрі вагітності.

Застосування препарату для дорослих: добова доза від 30 мг до 120 мг, розділена на 2-4 прийоми.

Для дітей віком до 2 років: половина чайної ложки сиропу двічі на день.

Дітям від 2 до 5 років: половина чайної ложки сиропу 3 рази на день.

Хімічні та фізичні властивості [29].

Назва субстанції: Амброксолу гідрохлорид.

Номер CAS: 23828-92-4.

Зображення хімічної структури наведено на рис. 2.1.

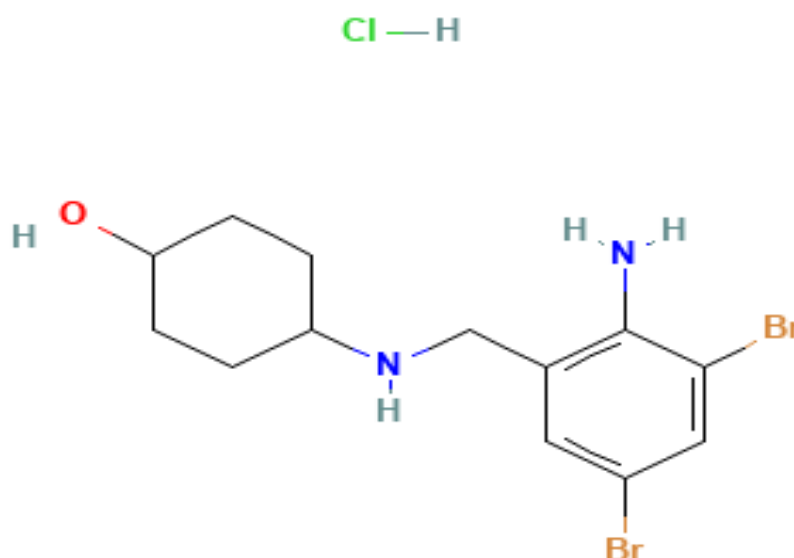


Рис. 2.1 Хімічна структура амброксола гідрохлорида

За описом субстанція це дрібний кристалічний порошок від білого до жовтуватого кольору, запах відсутній, смак гіркуватий. Має хорошу розчинність у воді та етанолі, малорозчинний в етері.

Точка кипіння 468,6 ° С при 760 мм рт.ст.

Температура плавлення 235 – 240 °С.

Молекулярна формула $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$.

Молекулярна вага 414.564.

Точка займання 237,2 °С.

Точна маса 411.955261.

Заходи з долікарської допомоги при роботі з субстанцією наступні [30].

Загальна інформація. Симптоми отруєння можуть виникнути навіть через кілька годин; тому необхідне медичне спостереження протягом щонайменше 48 годин після нещасного випадку.

Попадання в очі. Негайно промити великою кількістю води, також під повіками, протягом щонайменше 15 хвилин. Звернутись за кваліфікованою медичною допомогою у разі необхідності.

Попадання на шкіру. Промити водою з милом та ретельно прополоскати. Або промити великою кількістю проточної води протягом щонайменше 15 хвилин. У випадку розвинення симптомів негайно звернутись за кваліфікованою медичною допомогою.

Вдихання. Вивести постраждалого на свіже повітря. Негайно звернутися за медичною допомогою, якщо виникнуть небажані симптоми. У разі втрати свідомості покласти пацієнта у стабільне положення на боку для транспортування.

Проковтування. Негайно звернутися до лікаря. Промити рот водою, потім випити велику кількість води. Звернутися за кваліфікованою медичною допомогою, при виникненні симптомів.

Найважливіші симптоми та небажані ефекти не виокремлені, немає обґрунтовано передбачуваних.

При необхідності лікування рекомендоване симптоматична терапія.

Заходи у разі випадкового викиду субстанції в робочій зоні наступні:

- особиста безпека – забезпечити належну вентиляцію.

Використовувати засоби індивідуального захисту, уникайте пилоутворення;

- заходи охорони навколишнього середовища – не допускайте потрапляння в навколишнє середовище;

- методи локалізації та очищення – збирати у відповідні контейнери для утилізації, уникайте пилоутворення.

2.3 Методи дослідження

До листопада 2014 року у фармацевтичній промисловості під час валідації очищення виробничого обладнання широко застосовувалися універсальні граничні значення, такі як 10 частин на мільйон (ppm) або 1/1000 від мінімальної клінічної дози. Хоча ці підходи здавалися простими у застосуванні, вони мали суттєві недоліки.

З одного боку, для лікарських засобів з низькою токсичністю такі межі найчастіше виявлялися надмірно консервативними. Це призводило до не виправдано суворих вимог щодо очищення, збільшення часу та ресурсів, що витрачаються на валідацію, без значного підвищення безпеки пацієнтів. В результаті виробничі процеси ставали менш ефективними та дорогими.

З іншого боку, для високоактивних або токсичних сполук, таких як певні гормони або цитотоксичні агенти, універсальні межі могли бути недостатньо суворими для забезпечення адекватного захисту пацієнтів від потенційно небезпечних залишків. Відсутність чітких критеріїв для визначення категорій ризику призводила до непослідовності у підходах до очищення та валідації, що створювало потенційні ризики для безпеки лікарських засобів.

Таким чином, система, що існувала, заснована на загальних граничних значеннях, не враховувала фармакологічні та токсикологічні властивості конкретних речовин, що могло призводити як до зайвих обмежень, так і до недостатнього захисту. Введення Директиви ЕМА було спрямоване на

усунення цих недоліків шляхом переходу до більш науково обґрунтованої та ризик-орієнтованої системи визначення меж впливу.

Впровадження Директиви ЕМА рекомендувало перехід до науково обґрунтованого визначення меж впливу, де ключова роль виводиться токсикологічній оцінці. Цей процес включає аналіз усіх доступних фармакологічних, токсикологічних і фармакокінетичних даних про активний фармацевтичний інгредієнт та допоміжні речовини. Метою токсикологічної оцінки є визначення рівня речовини, за якого не очікується несприятливих ефектів у людини при хронічній дії.

На основі результатів токсикологічної оцінки розраховується допустима щоденна дія (PDE – Permitted Daily Exposure). PDE є фармакологічно заснованою дозою, яка не викликає несприятливих ефектів (таких як, але не обмежуючись ними, токсичні ефекти або інші терапевтично небажані фармакологічні ефекти) у пацієнтів, якщо вони піддаються впливу залишку лікарського засобу на рівні або нижче PDE [31].

Розрахунок PDE зазвичай включає визначення так званої «Найвища доза, при якій не спостерігалось токсичного або несприятливого ефекту» – NOAEL (no observed adverse effect level) або за її відсутності можна використати LOAEL (lowest observed adverse effect level) – найнижча доза, при якій спостерігався токсичний або несприятливий ефект. Її обирають з найбільш релевантних токсикологічних досліджень на тварин або клінічних даних. Потім, з матеріалів дослідження, обирають до цього значення різні коригувальні фактори для обліку невизначеностей, таких як відмінності між видами, індивідуальна варіабельність, тривалість дії та якість даних.

PDE розраховують за формулою 2.1.

$$PDE = \frac{NOAEL \times W}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad 2.1$$

де: W – стандартна вага людини (50 кг);

F1 – фактор екстраполяції даних тварин до людини;

F2 – фактор відмінностей між людьми;

F3 – фактор тривалості експерименту;

F4 – фактор тяжкості ефекту;

F5 – фактор відсутності повного набору даних;

Значення PDE є критичним параметром визначення допустимих меж залишкового забруднення у виробничому устаткуванні. Встановлення меж очищення на основі PDE забезпечує більш високий рівень безпеки пацієнтів, порівняно з універсальними межами, оскільки враховує специфічні токсикологічні характеристики кожної речовини. Такий підхід дозволяє уникнути як надмірно жорстких, так і недостатньо суворих вимог до очищення, оптимізуючи виробничі процеси та гарантуючи якість лікарських засобів.

Узагальнений вид методології дослідження наступний:

Найменування дослідження. Встановлення PDE для амброксолу гідрохлориду в рамках валідації очищення.

Мета роботи. Наукове обґрунтування та розрахунок безпечного рівня залишкових кількостей амброксолу гідрохлориду на обладнанні.

Методологія дослідження складається з наступних частин:

Збір та аналіз даних про токсичність (NOAEL/LOAEL).

Виділення критичного ефекту.

Розрахунок PDE з урахуванням факторів невизначеності F1 – F5.

Розрахунок дози PDE.

Складання загального звіту про визначення PDE.

Результатом дослідження має бути обґрунтоване значення PDE для амброксолу гідрохлориду для використання у валідації очищення.

Висновки до розділу 2.

1. На основі аналізу проблеми перехресного забруднення у фармацевтичному виробництві підкреслено його потенційні ризики для якості та безпеки лікарських засобів, а також обґрунтовано необхідність валідації процесів очищення технологічного обладнання як критичного елемента системи забезпечення якості.

2. Як основний об'єкт дослідження було описано активний фармацевтичний інгредієнт амброксолу гідрохлорид, а саме його основні фізичні, хімічні, технологічні властивості.

3. Для досягнення мети кваліфікаційної роботи було наведено комплекс методів дослідження. Елементами методології стали інформаційний пошук, систематизація та оцінка токсикологічних даних щодо амброксолу гідрохлориду. На основі цих даних та з використанням науково обґрунтованих формул і коригувальних коефіцієнтів, планується обґрунтування дози PDE, яка є основою для визначення максимально допустимого перенесення (MACO/MAC) залишків на поверхні обладнання.

4. Таким чином, застосований комплекс методів дослідження, що базуються на принципах доказовості та вимогах належної виробничої практики, є адекватними для вирішення поставлених у кваліфікаційній роботі завдань та забезпечують наукову достовірність результатів визначення допустимої кількості залишків амброксолу гідрохлориду для цілей валідації очищення.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДНА ЧАСТИНА

3.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів з амброксолом гідрохлоридом

Фармацевтичний ринок продовжує динамічно розвиватися, відповідаючи на потреби охорони здоров'я, що постійно зростають. Вивчення ринкових тенденцій дозволяє визначити ключові сегменти, виявити перспективні напрями та оцінити конкурентне середовище. Особливого значення набуває аналіз препаратів певної терапевтичної групи для обґрунтування нових розробок та вдосконалення виробничих процесів. В умовах високої конкуренції та зміцнення стандартів якості важливо враховувати глобальні тенденції та регіональні особливості вимог та попиту. Цей аналіз спрямований на всебічну оцінку поточного стану асортименту та обґрунтування актуальності запланованого дослідження.

На меті аналізу стало визначення актуальності лікарських засобів з діючою речовиною амброксола гідрохлорид. Враховуючи застосування цієї активної речовини у терапії респіраторних захворювань також зростають вимоги в умовах сьогодення до якості та безпеки. Незважаючи, що АФІ має достатньо тривалий шлях застосування в фармакотерапії, і на сьогодні вважається, що має достатньо безпечний і ефективний профіль це не знижує вимог до промислового виробництва. Це дає поштовх до пошуку нових даних.

Асортимент препаратів, що містять у своєму складі амброксола гідрохлорид проводили на основі даних отриманих з Державного реєстру лікарських засобів України [7]. Пошук на порталі проводили за вказаною діючою речовиною. Всього було сформовано 95 позицій, які в подальшому аналізували за повторюваністю, виробником, лікарською формою, використання комбінованих складів, дозування у лікарських формах.

У відношенні до країн, які представляють ЛЗ з амброксола г/х маємо за кількістю: Україна 73, Болгарія 3, ОАЕ 8, Німеччина 5, Швейцарія 2, Велика Британія 3, Індія 1. Найбільша кількість українських виробників, що у

відсотковому вираженні становить 77 % фармацевтичному ринку. Розподіл виробників за кількістю представлених позицій наведено на рис. 3.1. Однак дана інформація не враховує субстанції та повторюваність в межах одного виробника.

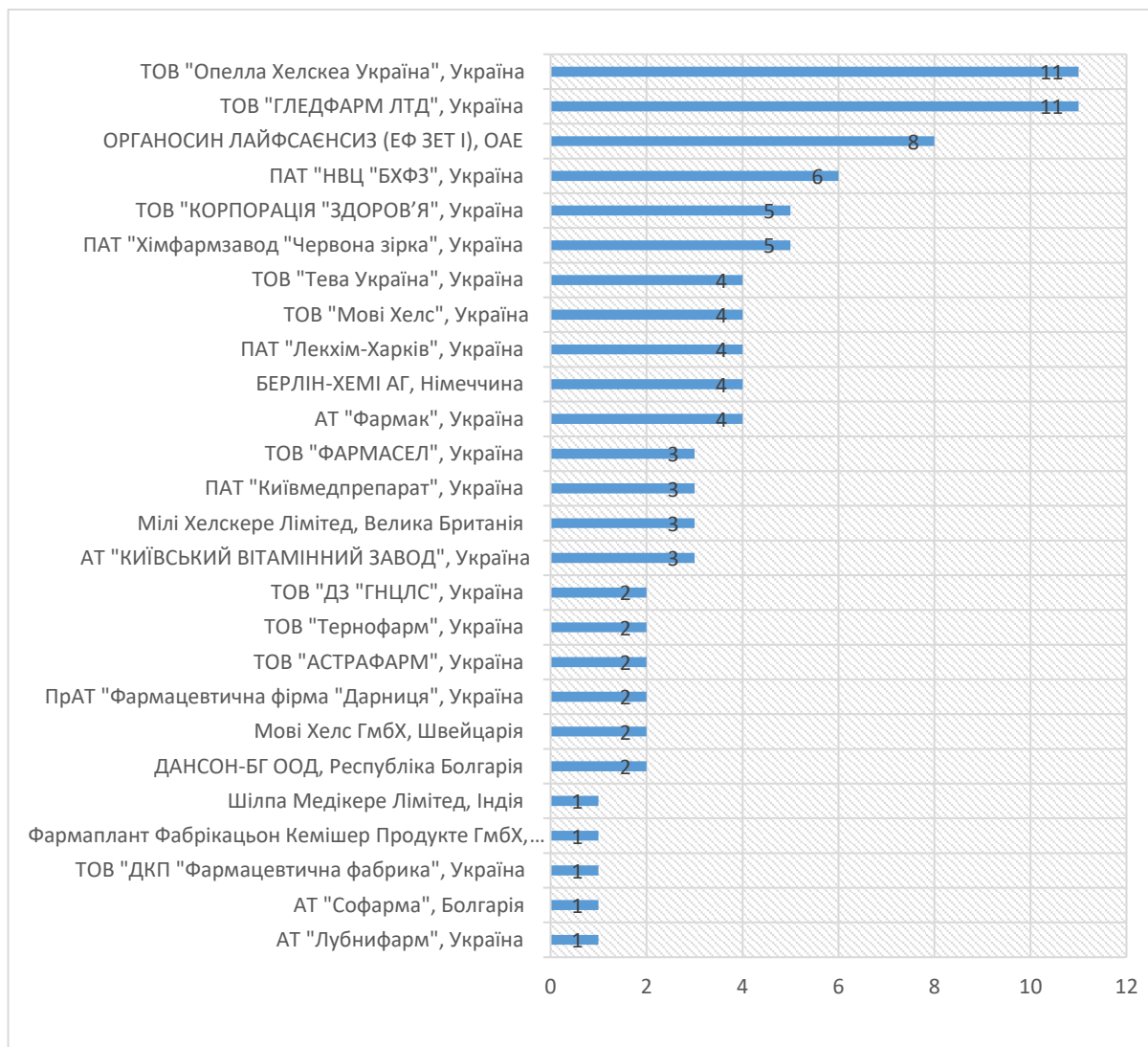


Рис. 3.1 Виробники продукції з амброксом г/х

Аналіз представлених позицій показав наявність серед лікарських форм 10 одиниць субстанцій, продукції «in bulk» у кількості 5 одиниць та повторюваність – 18. Таким чином, для подальшого аналізу представлених лікарських форм обробляли 62 позиції. Загалом виокремлено 8 лікарських форм, що є достатньо великою кількістю для одного АФІ. Результат у відсотковому співвідношенні представлено на рис. 3.2.

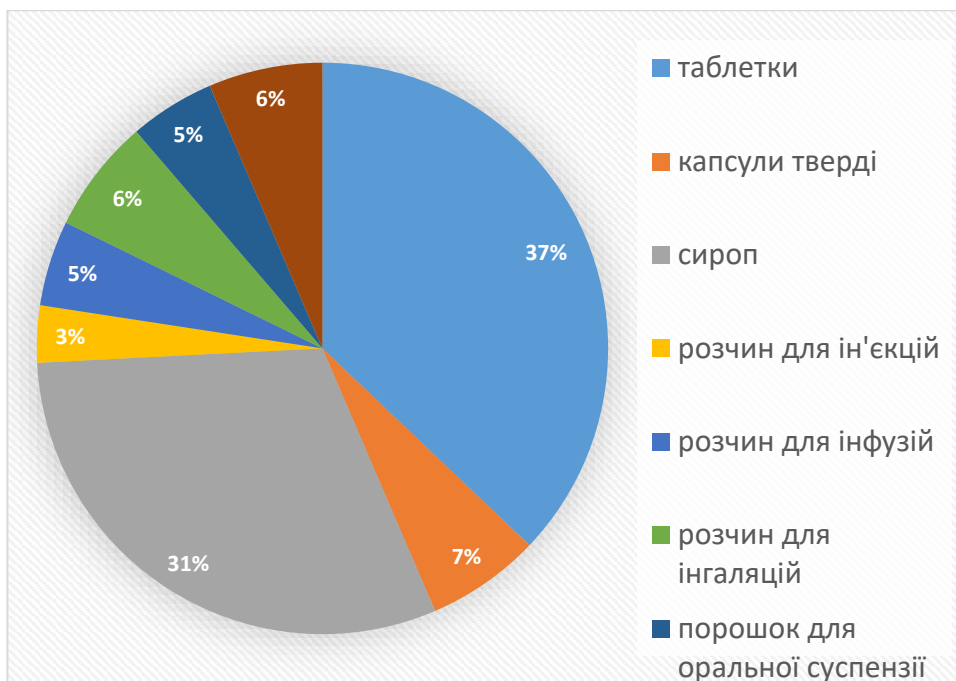


Рис. 3.2 Лікарські форми з амброксом г/х

Треба додати, що серед таблетованих та капсульованих ЛФ наявні з пролонгованими властивостями 1 та 4 відповідно.

Як вже було зазначено, рекомендована доза на один прийом становить 30 мг амброксолу г/х, що можемо бачити в дозуванні таблеток у моноскладі. Пролонговані ліки мають дозування 75 мг, шипучі таблетки 60 мг. Інші лікарські форми у відповідності до дози мають також зазначене дозування, окрім сиропу та розчину орального, які містять вдвічі меншу дозу для застосування у педіатрії:

- сироп 15 мг / 5 мл, 30 мг / 5 мл ;
- розчин для ін'єкцій, інфузій 7,5 мг / мл;
- розчин оральний (спрей), 10 мг / 0,2 мл;
- розчин оральний, 15 мг / 5 мл ; 30 мг / 5 мл;
- розчин для інгаляцій та перорального застосування, 7,5 мг/мл.

Лікарські препарати з амброксом г/х також представлені в комбінації з іншими АФІ. Таких позицій виокремлено 12, з яких 3 це українські виробники. В комбінованих препаратах амброксол використовується в дозах 15, 30 та 60 мг. З наведених позицій 11 це двокомпонентний склад та 1 –

чотирьохкомпонентний. В комбінації з амброксом г/х використані наступні АФІ:

- двокомпонентний склад 11 позицій
 - ацетицистеїну 200 мг – 3;
 - сальбутамолу сульфату 4 мг – 1;
 - лоратадину - 5 мг – 3;
 - кислоти аскорбінової 200 мг – 1;
 - карбоцистеїну 100 мг (200 мг) – 3 шт
- чотирьохкомпонентний склад 1 позиція, що містить:
 - амброксолу гідрохлорид 15 мг; кетотифену гідрофумарат 1 мг; солодки кореня екстракт сухий 10 мг, теобромін 50 мг.

Проведений аналіз фармацевтичного ринку України показує актуальність АФІ у сучасній фармакотерапії. Велика кількість різних лікарських форм та комбінації з іншими АФІ потребує достатньо великої кількості технологічних операцій і відповідно технологічного обладнання, яке потребує належного очищення. Наведені данні показують актуальність пошуку даних допустимої добової експозиції.

3.2 Пошук та аналіз інформаційних джерел з токсикологічною інформацією

Мета інформаційного пошуку полягає в ідентифікації та зборі доступних та доклінічних та, за наявності, клінічних токсикологічних досліджень, що містять дані про дозозалежні ефекти амброксолу гідрохлориду, які дозволяють встановити або обґрунтувати значення NOAEL та LOAEL. Важливо зазначити, що для добре вивчених речовин, як амброксол, ключові токсикологічні дослідження, могли бути проведені досить давно, але їх результати залишаються актуальними та цитуються в сучасних оглядах та регуляторних документах. «Актуальні джерела» в цьому контексті можуть означати як нещодавні дослідження, так і актуальні звіти, що підсумовують ці дані. Результати пошуку підсумовані в таблиці 3.1.

Інформаційний пошук актуальних даних NOAEL та LOAEL для амброксолу гідрохлориду

	Назва джерела	Посилання на мережу Internet	Інформаційна складова
1	2	3	4
1	Información fundamental del producto, de uso interno (CCDS) Núm. 0104-04 1 de Julio de 2013 MUCOSOLVAN®* COMPOSITUM (Ключова інформація про продукт для внутрішнього використання (CCDS) № 0104-04 2013 року МУКОСОЛВАН®* КОМПОЗИТУМ, сироп) Останнє оновлення 2018	https://www.campus.sanofi/dam/jcr:dbaad4d0-8d18-445c-9e2b-97f6f60f4bae/NI-MUC~1.PDF	<i>Хронічна токсичність</i> при пероральному введенні встановили NOAEL на рівні 50 мг/кг/день для щурів (52 та 78 тижнів) і 10 мг/кг/день собак (52 тижні), специфічних органів-мішеней не виявлено. <i>Репродуктивна токсичність</i>: не виявлено ембріотоксичності та тератогенності, перорально, у щурів в дозах до 3000 мг/кг/день та у кроликів до 200 мг/кг/день. Не спостерігалось впливу на фертильність самців та самок щурів при дозах до 500 мг/кг/день. Пери- та постнатальний розвиток NOAEL становив 50 мг/кг/день. <i>Канцерогенність</i>: не має онкогенного чи канцерогенного потенціалу у мишей та щурів при пероральному введенні в дозах до 800 мг/кг/день та 1000 мг/кг/день відповідно.
2	Fachinformation. Spasmo-Mucosolvan® Tabletten. (Технічна інформація. Таблетки Спазмо-Мукосолван, 0,02 мг/30 мг,	https://www.fachinfo.de/fi/pdf/006124/spasmo-mucosolvan-r-tabletten	Дослідження гострої токсичності не виявили жодної особливої чутливості. Хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно джерелу 1.

1	2	3	4
3	The scientific justification for the repurposing of ambroxol for Parkinson's. From the research team at Cure Parkinson's. (Наукове обґрунтування повторного використання амброксолу для лікування хвороби Паркінсона. Від дослідницької групи Cure Parkinson's)	https://cureparkinsons.org.uk/wp-content/uploads/2022/09/Ambroxol-justification-for-the-website2-002.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно джерелу 1.
4	Ficha técnica. Nombre del medicamento. Ambroxol cifa 3 mg/ ml jarabe efg (Технічний лист. Назва лікарського засобу. Сироп амброксолу цинфа 3 мг/мл)	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63626/63626_ft.pdf	Гостра, хронічна, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно джерелу 1. Мутагенність – не виявлено. Не виявлено канцерогенність на мишах (50, 200 та 800 мг/кг/день) та щурах (65, 250 та 1000 мг/кг/день), протягом 105 та 116 тижнів відповідно.
5	Інформація про призначення. Амброксолу г/х, левосальбутамол, та гвайфенезин. Сироп. (Торгова назва: TUSQ®-LS)	https://bluecrosslabs.com/wp-content/uploads/2023/03/TUSQ-LS%20Liquid.pdf	Гостра, хронічна, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно джерелу 4. Додатково зазначено дослідження хронічної токсичності - NOAEL 40 мг/кг/день (кролики, 26 тижнів).

1	2	3	4
6	Ambroxol GCH. Syrup. CRISTÁLIA - Pharmaceutical Chemical Products Ltda	https://www.cristalia.com.br/produto/cloridrato-de-ambroxol	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно джерелу 1.
7	Prescribing Information. Ambroxol Hydrochloride, Terbutaline Sulphate and Guaiphenesin Oral Drops (Brand: TUSQ Oral Drops)	https://www.bluecrosslabs.com/img/sections/TUSQ-ORAL-DROPS.pdf	Хронічна токсичність пероральне введення мишам, дози 150 мг/кг/день (4 тижні). Інша інформація аналогічно джерелу 1 аналогічно джерелу 1.
8	Monografía del producto terminado: ambroxol - clenbuterol	https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/general/ambroxol_-_clenbuterol.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.
9	European PSUR Work Sharing Project BE/H/PSUR/0003/001). Proposed CORE SAFETY PROFILE. Mucoangin, Mucosolvan	https://db.cbg-meb.nl/veegactie/csp/Mucoangin.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.
10	Summary of product characteristics. Muciclar syrup, muciclar slow-release capsule	https://medicinesauthority.gov.mt/file.ashx?f=18B8D2F3E3420548065CEF2E46378691B2DBCE06CDFDD15C	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.

1	2	3	4
11	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Medovent Elixir, oral solution. 2023	https://www.efda.gov.et/wp-content/uploads/2023/08/Ambroxol-hydrochloride-15-mg-per-5mL_Medovent-Elixir-15-mg-per-5-mL-oral-solution_MEDOCHEMIE-LTD.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.
12	INFORMASI PRODUK. MUCOPECT®	https://registrasiobat.pom.go.id/files/assessment-reports/01741676762.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.
13	MUCOBROXOL SyrupRef. Active ingredients: Ambroxol.	https://www.rxreasoner.com/monographs/mucobroxol/pharmacology	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.
14	“Estandarización de un método analítico de cuantificación para el ambroxol clorhidrato en jarabe” Informe de Tesis. Presentado por: Mildred Aracely Chinchilla Dubón Para optar al título de Química Farmacéutica	https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QF1162.pdf	Гостра токсичність, хронічна токсичність, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність: аналогічно попередньо наведений інформації.

Інформація виявлена в мережі Internet за різними джерелами походження відноситься до паспортів безпеки (safety data sheet), інструкцій з медичного застосування, резюме характеристик продукту, дисертація, монографія готового продукту та ін. містить однакову інформацію відносно досліджень токсичності, що спирається на першоджерело. Дати оновлення деяких вказаних документів вказуються впродовж до 2024 року. Даних з токсикологічних досліджень на тваринах з визначення NOAEL за останні роки не виявлено.

Відносно клінічних даних за звітом про публічну оцінку, що відображає наукове обговорення, щодо затвердження препарату Рівендра (АФІ Амброксолу гідрохлорид), що було завершено у 2015 р. наведено наступні дані.

Найчастіше повідомлялося про висипання на шкірі, нудоту та блювання, біль у животі, диспепсію, анафілактичні реакції та алергічні реакції. Амброксол вважається загалом безпечним і добре переноситься.

Завдяки своєму доброму профілю безпеки, амброксол застосовували в дозах до 3 г на день протягом 53 днів або перорально в дозах 1,3 г на день протягом 33 днів.

У метааналізі рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали впродовж двох місяців перорального прийому муколітичних препаратів з плацебо, за висновками, немає різниці між муколітичним лікуванням та плацебо щодо загальної кількості побічних ефектів.

Дослідження з оцінкою споживачів з сиропом від кашлю з амброксолом, з акцентом на переносимість. З 2664 респондентів 67 пацієнтів (2,5 %) повідомили про 81 побічну реакцію, яка зазвичай була легкою за характером і переважно вражала ШКТ, рідше вражала шкіру (побічні ефекти, які зазначені в інструкції для пацієнтів). 97 % учасників оцінили безпеку препарату: 51 % як «дуже хорошу», 46 % «хорошу». Автори дійшли висновку, що амброксол використовується відповідно до рекомендацій і підтверджує вже встановлену безпеку та ефективність цього продукту при гострому бронхіті.

3.3 Формування загального звіту з визначення дози PDE для амброксолу гідрохлориду при пероральному шляху застосування

Для розрахунку дози PDE необхідно підібрати коригувальні коефіцієнти F1-F4. Настанова «Встановлення меж впливу на здоров'я....» пропонує звернутися до Додатка 3 настанови ICH Q3C (R5) (EMA/CHMP/ICH/82260/2006) «Домішки: Настанова для залишкових розчинників». Цей додаток містить подальші інструкції та обґрунтування, які допоможуть у виборі цих конкретних коефіцієнтів. Інша інформація відносно дози NOAEL, шлях введення, вид тварин та термін дослідження використано з таблиці 3.1.

Форма звіту з визначення дози PDE є рекомендованою настановою [31] і представлена у її додатку 1. Ця форма і буде використана для формування звіту у вигляді таблиці 3.2 та представлення наявних даних і формування висновку.

Таблиця 3.2

Визначення допустимої добової експозиції для амброксолу гідрохлориду

Назва компанії	НФаУ			
Адреса компанії	м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53			
П.І.Б. експерта	Токар Даря Валеріївна, ЗВО 5 курс ТФПм20(4,10д)			
Хімічна назва	Лазолван таблетки по 30 мг №20 (10x2) Виробник: ДЕЛЬФАРМ РЕЙМС; Країна виробництва: Франція; Заявник: Sanofi. АФІ: амброксолу гідрохлорид. CAS: 23828-92-4. 4-[(2-аміно-3,5-дибромфеніл) метиламіно]циклогексан-1-ол; гідрохлорид			
Виявлена небезпека:	так	ні	невідомо	примітки
Генотоксична дія		+		
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства		+		
Канцерогенна дія		+		
Сильна сенсibiliзуюча дія		+		

Продовження таблиці 3.2

Розрахунок 1	Тварина: щур NOAEL: 50 мг/кг Термін дослідження: 52 та 78 тижнів Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	1	1	1
PDE 1 =	$(50 \cdot 50) / (5 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1) = 50$ мг/доба				
Розрахунок 2	Тварина: собака NOAEL: 10 мг/кг/день Термін дослідження: 52 тижні Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2	10	10	1	1
PDE 2 =	$(10 \cdot 50) / (2 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1) = 2,5$ мг/доба				
Розрахунок 3	Тварина: кролик NOAEL: 40 мг/кг/день Термін дослідження: 26 тижнів Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2,5	10	2	1	1
PDE 3 =	$(40 \cdot 50) / (2,5 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1) = 40$ мг/доба				
Розрахунок 4	Тварина: миші NOAEL: 150 мг/кг/день Термін дослідження: 4 тижнів Шлях введення: перорально				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	12	10	10	1	1
PDE 4 =	$(150 \cdot 50) / (12 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1) = 6,25$ мг/доба				

Висновок, в розрахунках було використано данні отримані в доклінічних дослідженнях з визначення хронічної токсичності. Ці дози були порівнянно меншими у відношенні з дозами, які використовувалися при дослідженнях канцерогенності, тератогенності, репродуктивної токсичності та ін. Шлях введення для всіх доз пероральний, тому не було необхідності вносити додаткові корективи. У використаних розрахунках представлені різні тварини та різний термін тривалості експерименту. Також слід зауважити, що вся інформаційна складова базується на використанні інформації отриманої в дослідженнях ще до 2000 років.

За проведеними розрахунками були встановлені дози PDE: 50; 2,5; 40 та 6,5 мг/добу. У відповідності до настанови «Встановлення меж впливу на здоров'я....» [31] «Вибір остаточного значення PDE рекомендується при виявленні декількох критичних ефектів, необхідністю прийняти відповідним чином обґрунтоване рішення стосовно найбільш підходящого значення PDE, однак, як правило, за замовчуванням може бути використане найменше значення PDE». Таким чином було запропоновано значення допустимої добової експозиції для амброксолу гідрохлориду в дозі 2,5 мг/добу.

Висновки до розділу 3.

1. Проведений аналіз фармацевтичного ринку України підтвердив широке розповсюдження та активне використання різноманітних лікарських форм амброксолу гідрохлориду, що свідчить про регулярність його виробництва та, відповідно, високу актуальність проблеми контролю чистоти технологічного обладнання для запобігання перехресній контамінації.

2. Системний пошук та критичний аналіз доступних інформаційних джерел дозволив зібрати, узагальнити та оцінити необхідні токсикологічні дані щодо амброксолу гідрохлориду. Це дозволило встановити релевантні значення NOAEL (рівня, за якого не спостерігається шкідливий ефект) та інші токсикологічні параметри, що є основою для науково обґрунтованої оцінки безпеки.

3. Сформовано комплексний звіт з визначення та обґрунтування значення PDE для амброксолу гідрохлориду при пероральному шляху введення. Розрахунок PDE було здійснено на основі найбільш достовірних токсикологічних даних (NOAEL) та з використанням відповідних коригувальних коефіцієнтів.

4. Отримане в ході дослідження науково обґрунтоване значення PDE для амброксолу гідрохлориду є важливим параметром безпеки. Воно є вихідною точкою для подальшого застосування у валідації очищення – розрахунку максимально допустимого перенесення (MACO) та встановлення конкретних, валідованих критеріїв чистоти для технологічного обладнання, що використовується у виробництві лікарських засобів, які містять амброксолу гідрохлорид. Це, в свою чергу, є невід'ємною частиною забезпечення якості та безпеки фармацевтичної продукції.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних джерел та фармацевтичного ринку підтвердив значну поширеність лікарських засобів на основі амброксолу гідрохлориду, що доводить актуальність мети кваліфікаційної роботи.
2. Встановлено, що запобігання перехресній контамінації шляхом валідації процесів очищення технологічного обладнання є критично важливим елементом забезпечення якості та безпеки лікарських засобів.
3. Аналіз джерел підтвердив, що амброксолу гідрохлорид є діючою речовиною з добре вивченим профілем ефективності та безпеки.
4. Результатом пошуку, відбору та критичного аналізу інформаційних джерел було ідентифіковано ключові токсикологічні дані для амброксолу гідрохлориду, зокрема встановлено релевантне значення NOAEL.
5. На основі зібраних токсикологічних даних, з використанням відповідних коригувальних коефіцієнтів, було розраховано та обґрунтовано значення допустимої добової експозиції для амброксолу гідрохлориду при пероральному шляху застосування, що становить 2,5 мг/добу.
6. Розраховане значення PDE для амброксолу гідрохлориду є основним параметром безпеки, який слугує безпосередньою основою для подальшого визначення максимально допустимого перенесення та встановлення критеріїв чистоти технологічного обладнання.
7. Проведене дослідження та отримані результати створюють базу для розробки й валідації процедур очищення на фармацевтичних підприємствах, що здійснюють виробництво лікарських засобів з використанням амброксолу гідрохлориду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фізіологія та анатомія людини : навч. посіб. для студентів ВНЗ / Л. М. Малоштан та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2016. 288 с.
2. Фізіологія : підруч. для студентів ВНЗ / за ред. В. Г. Шевчука. 4-те вид. Вінниця : Нова книга, 2018. 448 с.
3. Анатомія людини : підручник / за ред. С. М. Білаша. Київ : Медицина, 2023. 279 с.
4. Патологічна фізіологія : підруч. для студентів ВНЗ / М. С. Регеда та ін. 2-ге вид. допов. та перероб. Львів : Магнолія, 2020. 490 с.
5. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для ЗВО / Н. М. Кононенко та ін. Харків : НФаУ, 2021. 460 с.
6. Gupta R., Wadhwa R. Mucolytic Medications. StatPearls. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559163/#article-25318.s11> (Date of access: 29.04.2025).
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E0%EC%E1%F0%EE%EA%F1> (дата звернення: 29.04.2025).
8. Скаун Н. П., Посохова К. А. Фармакологія : підручник. 2-ге вид. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. 740 с.
9. Фармакологія-сiто! : підручник / за ред. С. М. Дроговоз. Харків : СІМ, 2018. 232 с.
10. Дроговоз С. М., Щокіна К. Г. Фармакологія на долонях : довідник. Харків : СІМ, 2018. 112 с.
11. What is Ambroxol Hydrochloride used for? 2024. URL: <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-ambroxol-hydrochloride-used-for> (Date of access: 29.04.2025).
12. Molecule of the Week Archive. Ambroxol. 2016. URL: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/a/ambroxol.html> (Date of access: 29.04.2025).

13. Weiser T. Ambroxol a CNS drug? *CNS neuroscience therapeutics*. 2008. Vol. 14(1). P. 17–24.
14. Ambroxol for neuropathic pain: hiding in plain sight? / M. A. Russo et al. *Pain*. 2023. Vol. 164(1). P. 3–13.
15. Polypharmacology of ambroxol in the treatment of COVID-19 / Z. Wang et al. *Bioscience reports*. 2023. Vol. 43(2). DOI: 10.1042/BSR20221927.
16. Alkotaji M. Azithromycin and ambroxol as potential pharmacotherapy for SARS-CoV-2. *International journal of antimicrobial agents*. 2020. Vol. 56(6). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106192.
17. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients / D. Cazan et al. *Expert opinion on drug safety*. 2018. Vol. 17(12). P. 1211–1224.
18. Value of ambroxol in the treatment of asthmatic bronchitis / X. Du et al. *Pakistan journal of medical sciences*. 2020. Vol. 36(3). P. 501–504.
19. Ambroxol Hydrochloride Improves Motor Functions and Extends Survival in a Mouse Model of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis / A. Bouscary et al. *Frontiers in pharmacology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00883/full> (Date of access: 29.04.2025).
20. Efficacy and safety of ambroxol hydrochloride in the treatment of secretory otitis media: a systematic review and meta-analysis / X. Zhou et al. *Annals of translational medicine*. 2022. Vol. 10(3). P. 142. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8904990/> (Date of access: 29.04.2025).
21. Broaden properties of ambroxol hydrochloride as an antibiofilm compound / M. J. González et al. *Revista Argentina de microbiologia*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754124001317?via%3Dihub> (Date of access: 29.04.2025).
22. Kern K. U., Weiser T. Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain. An initial clinical observation. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2015. Vol. 29(3).

P. 89–96. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4701773/> (Date of access: 29.04.2025).

23. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway / S. J. Zhang et al. *European journal of pharmacology*. 2016. Vol. 775. P. 138–148.

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

25. The Impact of Cross-Contamination on Drug Quality and Patient Safety. Understanding the Consequences of Cross-Contamination on Drug Quality and Safety. 2025. URL: <https://www.pharmagmp.in/the-impact-of-cross-contamination-on-drug-quality-and-patient-safety/> (Date of access: 29.04.2025).

26. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів ВНЗ / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 526 с.

27. Efficacy of Intravenous Ambroxol Hydrochloride as an Adjunct Therapy for Severe Pneumonia in Critically Ill Patients. 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663905> (Date of access: 29.04.2025).

28. Амброксол (Ambroxolum). URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/65/3330/ambroxolum/> (дата звернення: 29.04.2025).

29. Ambroxol HCl. URL: https://www.chemsrc.com/en/cas/23828-92-4_161832.html (Date of access: 29.04.2025).

30. Ambroxol hydrochloride. Safety data sheet. Company: Thermo Fisher Scientific Chemicals. 2024. URL: <https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=AAJ6371203&productDescription=AMBROXOL+HYDROCHLORIDE+99%25+1G&vendorId=VN00024248&countryCode=US&language=en> (Date of access: 29.04.2025).

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

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

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ III СТУПЕНЯ

нагороджується

**Дар'я
Токар**

секційне засідання
Кафедра промислової технології ліків
та косметичних засобів

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

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



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н. проф.

Алла КОТВИЦЬКА

**SECTION: CHEMISTRY AND PHARMACEUTICALS****КОНТРОЛЬ ЗАЛИШКІВ НА ОБЛАДНАННІ:
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА
БЕЗПЕКИ ПАЦІЄНТІВ**

Сергій Трутаєв
к. фарм. н., доцент
Кафедра Промислової технології ліків та косметичних засобів
Ігор Сенюк
к. фарм. н., доцент
Кафедра Клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії
Дар'я Токар
здобувач вищої освіти V курсу
Дар'я Ізмайлова
здобувач вищої освіти V курсу
Національний фармацевтичний університет, Україна

Фармацевтична промисловість зобов'язана дотримуватися суворих міжнародних стандартів, забезпечуючи безпеку пацієнтів. Деякими важливими аспектами цих вимог виступає документування, валідація, запобігання перехресній контамінації та ін. Регуляторні органи звертають увагу, що усі процеси валідації повинні бути детально задокументовані, особливо увагу слід приділяти запобігання перехресній контамінації між різними фармацевтичними продуктами та контролю мікробіологічної чистоти обладнання, особливо при виробництві стерильних лікарських засобів.

Регуляторні органи, такі як FDA, EMA та BOO3, встановлюють чіткі вимоги до валідації очищення у фармацевтичній промисловості. Компанії повинні мати детальні письмові процедури (SOP), що описують процеси очищення для кожного типу обладнання, враховуючи різні сценарії виробництва та типи залишків. Важливо, щоб ці процедури охоплювали не лише видалення залишків продукту, але й мийочних засобів та розчинників. Регулятори очікують, що компанії розроблять загальні процедури валідації, які визначають відповідальність, критерії прийнятності та необхідність повторної валідації.

Для кожного виробничого обладнання повинні бути підготовлені спеціальні протоколи валідації очищення, що включають процедури відбору проб та аналітичні методи. Валідаційні дослідження повинні проводитися відповідно до протоколів, а результати ретельно документуватися. Кінцевий звіт про валідацію, затверджений керівництвом, повинен містити висновок про валідність процесу очищення та підтвердження зниження залишків до прийняттого рівня. Відповідність цим вимогам є критично важливою для забезпечення безпеки та якості фармацевтичної продукції.