



ІПКЄФ
НФДУ



Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Матеріали

*II Науково-практичної Internet-конференції
з міжнародною участю*

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Харків, 22 травня 2025

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Ministry of Health of Ukraine
National University of Pharmacy
Institute of Qualification Improvement for Pharmacists

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали
II Науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю
«Фармацевтичні технології, стандартизація
та забезпечення якості лікарських засобів»
22 травня 2025 року

Materials of the
II Scientific and practical Internet conference with international participation
«Pharmaceutical technologies, standardization
and quality assurance of medicines»
May 22, 2025

ХАРКІВ
KHARKIV
2025

УДК 615.1:615.3(06)

М 78

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Кузнєцова В. Ю., проф. Владимірова І. М., доц. Суріков О. О., проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В., проф. Шпичак О. С., проф. Лебединець В. О., проф. Журавель І. О., проф. Яковенко В. К., доц. Опрошанська Т. В., доц. Шевченко В. О., доц. Губченко Т. Д., доц. Фетісова О. Г., доц. Міщенко В. А.

Реєстраційне посвідчення в УкрІНТЕІ № 845 від 26.12.2024

М78 **Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів / Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines** : матеріали II Internet-конф. з міжнар. участю (22 трав. 2025 р., м. Харків) / редкол.: А. А. Котвіцька, В. Ю. Кузнєцова, І. М. Владимірова [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2025. – 254 с. (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали науково-практичної Internet-конференції, присвячені висвітленню різних аспектів функціонування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, сучасних тенденцій у сфері розробки, досліджень, виробництва, дистрибуції, контролю якості лікарських засобів, медичних виробів, косметичних продуктів, дієтичних добавок та інших товарів аптечного асортименту, а також теоретичним і прикладним аспектам впровадження й розвитку систем управління якістю, екологічної проблематики в діяльності фармацевтичних організацій тощо.

Видання призначене для широкого кола наукових і практичних фахівців у галузі фармації та медицини, магістрантів, аспірантів, докторантів, працівників фармацевтичних підприємств, викладачів закладів освіти.

Редколегія може не поділяти погляди авторів.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИКИ ОДНОЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУПУТНІХ ДОМІШОК У КОМБІНОВАНОМУ СПРЕЇ БЕНЗИДАМІНУ З ЛІДОКАЇНОМ

Гончар О. О.^{а,b}, Чорний В. А.^{а,c}, Головченко О. С.^а, Георгіянци В. А.^а

^а Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

^b КЗВО «Рівненська медична академія» РОР, Рівне, Україна

^c ПАТ «Фармак», Київ, Україна

honchar.oxy@gmail.com

Вступ. У сучасній фармацевтичній практиці спостерігається тенденція до розробки комбінованих лікарських засобів (ЛЗ), що дозволяє досягти синергічного/адитивного терапевтичного ефекту, підвищити ефективність лікування та покращити комплаєнс.

Однією з таких перспективних комбінацій є поєднання бензидаміну гідрохлориду (нестероїдний протизапальний засіб, НПЗЗ) та лідокаїну гідрохлориду (місцевий анестетик), яке демонструє синергічну дію при лікуванні запальних захворювань ротоглотки. Така комбінація дозволяє поєднати протизапальну, антисептичну та знеболювальну дії, що покращує клінічну ефективність засобу. Однак, розробка та впровадження у виробництво комбінованого ЛЗ вимагає створення надійної системи контролю якості, ключовим аспектом якої є визначення та контроль супутніх домішок.

Крім того, контроль якості за класичними підходами часто є ресурсомістким, потребує використання значної кількості хімічних реагентів, що суперечить принципам «зеленої хімії» та збільшує «екологічний слід» фармацевтичного виробництва.

Мета дослідження. Обґрунтувати необхідність розробки та валідації уніфікованої методики одночасного аналізу та визначення супутніх домішок у комбінованому спреї бензидаміну з лідокаїном з урахуванням принципів «зеленої аналітичної хімії».

Методи дослідження. Аналіз монографій Державної фармакопеї України (ДФУ), Британської фармакопеї (БФ), огляд наукової літератури щодо фармакотерапевтичної доцільності використання комбінації бензидаміну та лідокаїну, а також розроблених методів контролю якості відповідних субстанцій та лікарських форм.

Результати дослідження. Бензидамін є НПЗЗ місцевої дії з групи індозолів, володіє протизапальними, антисептичними та місцевоанестезуючими властивостями, застосовується у медичній практиці із 1960-х років. Лідокаїн – місцевий анестетик амідного типу, широко використовується у медицині з 1940-х років для усіх видів анестезії та як протиаритмічний засіб (при системному застосуванні). Комбінація бензидаміну та лідокаїну гідрохлориду є перспективною для застосування у вигляді спреїв у оториноларингології, стоматології та під час діагностичних процедур (наприклад, ендоскопії), оскільки може забезпечити комплексний вплив на запальні процеси слизової оболонки, що супроводжуються больовим синдромом. Перспективність даної комбінації підтверджується клінічними дослідженнями, які вказують на

потенційне покращення переносимості медичних маніпуляцій, зокрема ендоскопічних досліджень, при попередньому застосуванні спрею, що містить лідокаїн та бензидамін, порівняно з використанням монопрепаратів. Дослідження також демонструють можливість зменшення частоти виникнення післяпроцедурного болю в горлі та полегшення інтубації стравоходу [5]. Проте створення таких комбінацій вимагає чітко визначених умов контролю якості, зокрема щодо супутніх домішок. Згідно з вимогами ДФУ у лідокаїні контролюються домішки 2,6-диметиланілін (DMA) методом порівняння інтенсивності забарвлення з нітробензальдегідом; допустимий вміст $\leq 0.01\%$ (100 ppm) [1]. БФ регламентує контроль вмісту DMA методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), та низки інших домішок, зокрема: 2-(діетилазіноіл) -N- (2,6-диметилфеніл)ацетамід (лідокаїн N)²-оксид), N- (2,6-диметилфеніл)ацетамід, N- (2,6-диметилфеніл)-2-(етиламіно)ацетамід, 2-2'-(азандііл)біс[N- (2,6-диметилфеніл)ацетамід], 2-(діетиламіно) -N- (2,3-диметилфеніл)ацетамід, N- (2,6-диметилфеніл)-2-[(1-метилетил)аміно]ацетамід, 2-хлор- N- (2,6-диметилфеніл)ацетамід, 2-(діетиламіно) -N- (2,4-диметилфеніл)ацетамід, 2-(діетиламіно) -N- (2,5-диметилфеніл)ацетамід, N- (2,6-диметилфеніл)-2-(етилметиламіно)ацетамід [4].

На даний час у ДФУ не представлено монографії на бензидамін. БФ регламентує ідентифікацію бензидаміну гідрохлорид методом інфрачервоної абсорбційної спектрофотометрії, визначення супутньої домішки 1-Бензил- 1Н -індазол-3-олу (домішка G) методом рідинної хроматографії у поєднанні з мас-спектрометрією, кількісне визначення – алкаліметрично з потенціометричним визначенням кінцевої точки. У лікарських формах (ЛФ) з бензидаміном (ополіскувач, оромукозальний спрей) ідентифікацію та визначення супутніх домішок здійснюють методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), визначення кількісного вмісту проводять методом газової хроматографії. Крім з бензидаміном аналізують методом UV-спектрофотометрії, контроль супутніх домішок – ТШХ [4]. Повідомляють про розробку та валідацію методу вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою придатного для ідентифікації, визначення супутніх домішок (3-диметиламінопропіл-2-бензиламінобензоату, 3-диметиламінопропіл-2-амінобензоату, 1-бензил-1Н-індазол-3-олу, 1-бензил-2-(3-диметиламінопропіл)-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-ону та 1-бензил-3-(3-(3-диметиламінопропіл)-3-метиламіно)пропокси- 1Н -індазолу) та кількісного визначення вмісту бензидаміну гідрохлориду в ЛФ. Метод підходить для рутинного контролю якості ЛФ [3].

Зазначимо також, необхідність визначення вмісту допоміжних речовин, зокрема консервантів (метилпарабену тощо.) у ЛФ [2].

Таким чином, окремі методи контролю кожного компоненту вимагають щонайменше трьох різних випробувань, що ускладнює контроль якості та збільшує витрати. Така фрагментарність суперечить принципам «зеленої хімії» та економічної доцільності. Очевидно, що для рутинного контролю якості комбінацій бензидаміну з лідокаїну у ЛФ потребує розробки уніфікованої методики контролю, що дозволить спільно визначати компоненти комбінації, специфічні домішки та консерванти у суміші з метою зниження витрат на

контроль якості та зменшення екологічного сліду. Запропоновано використання методу ВЕРХ.

Висновки. Проведене дослідження є важливим етапом у розробці якісного комбінованого лікарського засобу на основі бензидаміну гідрохлориду та лідокаїну гідрохлориду у формі спрею. Обґрунтовано перспективність створення даної комбінації, підтверджено клінічними даними.

Проаналізовано вимоги ДФУ до контролю якості лідокаїну гідрохлориду, включаючи специфічні домішки та методи їх визначення та вимоги БФ стосовно аналізу бензидаміну гідрохлориду та лікарських форм з ним.

Аналіз фармакопейних вимог засвідчив складність контролю домішок у кожній субстанції окремо та вказав на необхідність розробки уніфікованої методики аналізу та одночасного визначення супутніх домішок обох діючих речовин з метою підвищення ефективності контролю якості, що є важливою складовою створення безпечного та ефективного лікарського засобу. ВЕРХ є оптимальним методом для одночасного визначення супутніх домішок обох активних речовин і консервантів у складі ЛФ згідно з принципами «зеленої хімії». Нашою метою є розробка «зелених» аналітичних протоколів зі зменшеним використанням органічних розчинників.

Подальші етапи дослідження будуть спрямовані на розробку та валідацію. Очікується, що результати валідації підтвердять придатність розробленої методики для рутинного контролю якості комбінованого спрею бензидаміну з лідокаїном на фармацевтичних підприємствах.

Список використаних джерел:

1. Державна фармакопея України : в 3 т. 2-ге вид. Харків : Держ. підприємство «Укр. наук. фармакопе. центр якості лік. засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
2. Чорний В. А. Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з бензидаміну гідрохлоридом з позицій "зеленої хімії" : автореф. дис. канд. : 15.00.02. Харків, 2021. 24 с. URL: https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/05/avtoreferat_chernyj-itog_na-sajt.pdf (дата звернення: 14.05.2025).
3. Carlucci G., Iuliani P., Di Federico L. Simultaneous determination of benzydamine hydrochloride and five impurities in an oral collutory as a pharmaceutical formulation by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatographic science*. 2010. Vol. 48, no. 10. P. 854–859. URL: <https://doi.org/10.1093/chromsci/48.10.854> (date of access: 14.05.2025).
4. Commission B. P. *British Pharmacopoeia*. Vol. I–VI. London: The Stationery Office; 2024. 7516 p. Stationery Office, The, 2020.
5. Lidocaine versus lidocaine plus benzydamine as a topical anesthesia regimen for unsedated upper gastrointestinal endoscopy: a comparison study / M. Ibis et al. *The turkish journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 26, no. 3. P. 224–227. URL: <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.0090> (date of access: 14.05.2025).