



Соціальна фармація в охороні здоров'я

Соціальна медицина і фармація: історія, сучасність та перспективи розвитку

УДК 615.014.2:615.453:005.334:005.336.3

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.26.382>

В. О. ШЕВЧЕНКО¹, Р. В. САГАЙДАК-НІКІТЮК¹, Н. В. ЗАХАРКО²

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

² КЗВО «Рівненська медична академія», Україна

E-mail: sagaydak@nuph.edu.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З УРАХУВАННЯМ МОЖЛИВИХ РИЗИКІВ ДЛЯ ЯКОСТІ

На сучасному етапі розвитку фармацевтичного сектору актуальним є розробка та впровадження нових комбінованих лікарських засобів у вигляді оральних розчинів. Лікарські засоби для орального застосування порівняно з іншими лікарськими формами вимагає введення допоміжних речовин, які використовуються не лише для забезпечення необхідних технологічних властивостей лікарської форми, а й для поліпшення органолептичних властивостей (коригенти смаку).

Мета: фармацевтична розробка нового оригінального комбінованого лікарського препарату на основі мельдонію з DL-яблучною кислотою в однодозових полімерних ампулах; визначення потенціальних факторів ризику, які пов'язані з якістю та сумісністю активних фармацевтичних субстанцій та допоміжних речовин, впливом первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості отриманого продукту.

Матеріали та методи дослідження. Методи: опис – візуально; прозорість, кольоровість – фізико-хімічні; рН – потенціометричний; супровідні домішки, кількісний вміст – рідинна хроматографія, потенціометричний. Об'єкти: активні фармацевтичні інгредієнти – мельдоній, фірми «Chemrio International Limited» (Китай), та DL-яблучна кислота, фірми «Bartek Ingredients Inc.» (Канада); допоміжні речовини та ампули з поліетилену марки Purell PE 3020D з відносною щільністю 0,926 г/см³.

Результати та їхнє обговорення. На етапі фармацевтичної розробки нового комбінованого лікарського препарату, що містить як активні фармацевтичні інгредієнти мельдоній та DL-яблучну кислоту, було визначено оптимальні дози діючих речовин, лікарську форму, науково обґрунтовано склад та технологію виготовлення препарату, вивчено фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних речовин, їх сумісність у розчині, вплив поліетиленового первинного пакування на якість готового продукту протягом очікуваного терміну зберігання. Визначено критичні контрольні точки для попередження або ліквідації небезпеки або зменшення її до припустимого рівня. Проведено оцінку ризиків технологічного процесу виготовлення комбінованого орального розчину.

Висновки. У результаті фармацевтичної розробки комбінованого лікарського препарату у формі орального розчину в однодозових контейнерах на основі мельдонію та DL-яблучної кислоти визначено якість та кількість діючих та допоміжних речовин з оптимальними значеннями рН розчину, що дозволило отримати лікарський препарат з прийнятними органолептичними характеристиками, стабільний протягом очікуваного терміну зберігання в ампулах з поліетилену.

Ключові слова: ампули з поліетилену; комбінований лікарський засіб; оральні лікарські форми; ризики для якості; фармацевтична розробка.

V. O. SHEVCHENKO¹, R. V. SAHAIDAK-NIKITIUK¹, N. V. ZAKHARKO²

¹*Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv*

²*KZVO "Rivne Medical Academy", Ukraine*

E-mail: sagaydak@nuph.edu.ua

THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF COMBINED ORAL DOSAGE FORMS TAKING INTO ACCOUNT POSSIBLE RISKS TO QUALITY

At the current stage of the pharmaceutical sector development, the development and introduction of new combined medicines in the form of oral solutions is relevant. Compared to other dosage forms, oral medications require the addition of excipients, which are used not only to ensure the necessary technological properties of the dosage form, but also to improve its organoleptic properties (flavor correctors).

Aim. To conduct the pharmaceutical development of a new original combined medicinal product based on meldonium with DL-malic acid in single-dose polymer ampoules; to determine potential risk factors related to the quality and compatibility of active pharmaceutical substances and excipients, the impact of primary packaging, production conditions, and the quality control of the finished product.

Materials and methods. The following research methods were used: description – visually, transparency, color – physicochemical, pH – potentiometric, related impurities, the quantitative content – liquid chromatography, potentiometric. The study objects were active pharmaceutical ingredients, such as meldonium manufactured by Chemrio International Limited, China, and DL-malic acid manufactured by Bartek Ingredients Inc., Canada, as well as excipients and polyethylene ampoules of the Purell PE 3020D brand with a relative density of 0.926 g/cm³.

Results and discussion. At the stage of the pharmaceutical development of a new combined medicinal product containing meldonium and DL-malic acid as active pharmaceutical ingredients, the optimal doses of active substances, and the dosage form were determined. The composition and manufacturing technology of the drug were scientifically justified. The physical and chemical properties of active substances and excipients, their compatibility in solution, the effect of polyethylene primary packaging on the quality of the finished product during the expected shelf life were studied. Critical control points were identified to prevent or eliminate hazards or reduce them to an acceptable level. The risks of the technological process of manufacturing a combined oral solution were assessed.

Conclusions. As a result of the pharmaceutical development of a combined medicinal product in the form of an oral solution in single-dose containers based on meldonium and DL-malic acid, the quality and quantity of active substances and excipients with the optimal pH values of the solution have been determined. It has allowed obtaining a medicinal product with pleasant organoleptic characteristics, stable during the expected shelf life in polyethylene ampoules.

Keywords: *polyethylene ampoules; combination drug; oral dosage forms; quality risks; pharmaceutical development.*

Вступ. Актуальним завданням сучасної медицини та фармації в аспекті фармакотерапії є створення комбінованих лікарських препаратів (ЛП), здатних чинити комплексну різноспрямовану дію на ланки патогенезу захворювання, запобігання розвитку ускладнень, зменшення побічних ефектів ЛП, завдяки чому можливе їхнє тривале використання [1-3].

ЛП для орального застосування є досить поширеними лікарськими формами за рахунок зручності та простоти використання, швидкості терапевтичного ефекту порівняно з твердими ЛП, а в нашому випадку точністю дозування за рахунок використання однодозових поліетиленових контейнерів (юнідоза).

До них висувуються фармакотехнологічні вимоги, які містять випробування на однорідність маси й дозованих одиниць, точність дозування з багатодозових пакувань, відповідність органолептичним характеристикам (зовнішній вигляд, колір, запах, смак). Важливу роль

відіграє контроль рН, оскільки він впливає на стабільність діючих речовин та ефективність консервантів. Важливими показниками якості оральних ЛП є вміст діючих речовин, супровідних домішок, визначення кількісного вмісту антимікробних консервантів за допомогою сучасних валідованих методик. Значна увага приділяється мікробіологічній чистоті, особливо для водних ЛП для орального застосування [4, 5].

На етапі створення нових комбінованих ЛП становить інтерес комбінація мельдонію з DL-яблучною кислотою на підставі їхніх фармакологічних властивостей для лікування серцево-судинних захворювань.

З фармакологічного погляду мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, дозволяє розслабити гладку мускулатуру судин, поліпшуючи кровообіг у тканинах, здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда, посилюючи

кровотік у цій зоні, також збільшує скоротливість серцевого м'яза, знижує частоту прояву загрудинного болю, підвищує можливості організму для перенесення більш інтенсивних фізичних навантажень [6].

Яблучна кислота, як природна сполука, відіграє важливу роль у метаболізмі, бере участь у виробленні енергії, покращує обмін речовин, зміцнює імунітет та має антиоксидантні властивості, сприяє синтезу власного колагену, має протизапальну, протинабрякову дію [7-9].

На підставі того, що фармакологічні ефекти обраних діючих речовин мельдонію та яблучної кислоти доповнюють один одного, їхня комбінація в одній лікарській формі, безумовно, є перспективним для фармацевтичної розробки нового комбінованого ЛП на їхній основі.

У розрізі фармацевтичної розробки комбінованих ЛП, активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), які добре вивчені, безпечні, ефективні, їхня комбінація заснована на можливості отримання стабільної за їхньої спільної присутності в оральній лікарській формі.

Мета дослідження – фармацевтична розробка комбінованого орального ЛП на основі мельдонію з DL-яблучною кислотою в однодозових полімерних ампулах (юнідоза). Визначення потенціальних факторів ризику, які пов'язані з якістю та сумісністю АФІ та допоміжних речовин. Доведення можливості використання як первинного пакування поліетиленових контейнерів, які виробляються за технологією BFS (Blow-Fill-Seal – «видування – наповнення – запаювання») та зручність прийому пацієнтом ліків порівняно з традиційними оральними лікарськими формами (дозовані пристрої). Ще на меті було підтвердити, що дотримання технологічних параметрів виробничих операцій, які визначені під час фармацевтичної розробки, послідовно та відтворювано забезпечує прийнятний рівень якості напівпродуктів та готової продукції протягом очікуваного терміну зберігання не менше 2 років.

Матеріали та методи дослідження. Опис – візуально; прозорість, кольоровість – фізико-хімічні, ДФУ, 2.2.1, 2.2.2; рН – потенціометричний, ДФУ, 2.2.3, супровідні домішки мельдонію; кількісний вміст мельдонію – рідинна хроматографія, ДФУ, 2.2.29, кількісний вміст яблучної кислоти – потенціометричний, ДФУ, 2.2.20 [5].

Об'єкти дослідження: АФІ – мельдоній, фірма «Chemrio International Limited» (Китай) та DL-яблучна кислота, фірми «Bartek

Ingredients Inc.» (Канада). Допоміжні речовини та ампули з поліетилену марки Purell PE 3020D з відносною щільністю 0,926 г/см³, дозволеного Міністерством охорони здоров'я України для використання у фармацевтичній промисловості для виготовлення контейнерів для рідких ЛП [5, 10, 11].

Результати досліджень та їхнє обговорення. Розробка комбінованих препаратів є однією зі стратегій отримання нових ЛП, які можуть бути більш ефективними як з терапевтичного, так і з економічного погляду порівняно з індивідуальними ЛП, у яких кожен АФІ міститься окремо.

Однак створення оральних лікарських форм пов'язано з деякими труднощами, оскільки на шляху всмоктування у травному тракті препарат піддається впливу значної кількості факторів. Водночас оральні ЛП вимагають, порівняно з іншими лікарськими формами, введення не тільки допоміжних речовин, що використовуються для стабілізації розчину, а й коригентів смаку і запаху, а іноді й консервантів.

На першому етапі фармацевтичної розробки комбінованого орального ЛП було проведено вивчення властивостей АФІ мельдонію та DL-яблучної кислоти та визначення їхнього кількісного вмісту в лікарській формі.

Мельдоній є похідним гідразину та пропіонової кислоти. За хімічними властивостями досить стабільний у різних середовищах, не піддається деструктивним перетворенням, має гіркувато-солонуватий смак, зі слабким специфічним запахом [12]. Ґрунтуючись на фізико-хімічних властивостях мельдонію, у складі лікарської форми на його основі у вигляді орального розчину не має необхідності застосовувати стабілізатори, слід використовувати тільки допоміжні речовини як коригенти смаку.

За фізико-хімічними властивостями яблучна кислота – (2RS)-2-гідроксибутандіова кислота, яка належить до класу фруктових кислот. Яблучна кислота є білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді та етанолі 96 %. У промислових умовах випускається у вигляді рацемату DL-яблучної кислоти [13].

Для вибору кількісного складу АФІ у розроблюваному оральному розчині ґрунтувалися на аналізі номенклатури ЛП, які містять обрані субстанції та використовуються орально у різних лікарських формах (сиропа, таблетки, капсули).

Для визначення дози в препараті керувалися дозуванням ЛП Метамакс, капсули, 250 мг (виробник ФФ «Дарниця», Україна) та Мілдронат,

сироп, 250 мг/5 мл по 250 мл у флаконах № 1 (АТ «Гріндекс», Латвія). На підставі чого концентрація мельдонію в оральному розчині становила 50 мг/мл, доза на один прийом (ампула ємністю 5 мл) відповідає 250 мг [14].

Відомий препарат Віусид порошок для приготування розчину для орального застосування для підвищення імунітету, до складу якого входить DL-яблучна кислота у концентрації 2 г на 100 мл розчину, тому її концентрація у розчині склала 20 мг/мл.

Для розробки складу комбінованого орального ЛП використовували методологічний підхід з набором показників якості та критеріями прийнятності їхніх величин.

Оцінювання ризиків передбачає визначення потенційних критичних показників якості ЛП, до яких належать не тільки фізико-хімічні властивості розробленого препарату, але й визначення медико-біологічних показників якості, передусім для лікарської форми.

Основним розчинником в одержанні розчинів для орального застосування є вода очищена або вода для ін'єкцій [15]. Тому одним з етапів фармацевтичної розробки ЛП у вигляді розчинів для орального застосування є визначення розчинності АФІ у воді, ґрунтуючись на даних літературних джерел та власні дослідження. Визначено, що мельдоній є речовиною, яка легко розчиняється (40 г/100 мл), DL-яблучна кислота – дуже легко розчиняється (55,8 г/100 мл) у воді, що дозволило використовувати воду очищену або воду для ін'єкцій як розчинник в розрахованих концентраціях АФІ.

Розчин яблучної кислоти в обраній концентрації 20 мг/мл має рН 2,4, водночас друга активна речовина мельдоній у концентрації 50 мг/мл – 7,6, але у разі змішування розчинів рН готового розчину становить близько 4,5, що є прийнятним у лікарських формах для орального застосування та можливості подальшого коригування смакових властивостей готового продукту.

Крім того, мельдоній є похідним гідразину та пропіонової кислоти, що дає підстави вважати відсутність його взаємодії з DL-яблучною кислотою.

Виходячи з того, що обрані АФІ, які входять до складу розроблюваного ЛП, є легко розчинними та досить стабільними у розчинах, увага приділялася смаковим властивостям отриманих розчинів.

У фармацевтичній промисловості як коригенти широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак – підсолоджувачі. Найбільш

поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, сорбіт, манітол, сахарин натрію тощо [10, 15].

Враховуючи те, що кількість діючих речовин, які входять до складу ЛП, становить 7 %, використовувалася комбінація підсолоджувачів, що мають різні коефіцієнти солодкості.

Для поліпшення смакових характеристик орального розчину застосовували ароматизатори. Зважаючи на те, що до складу входить DL-яблучна кислота, були обрані ароматизатори із запахом натуральних продуктів. Найбільш прийнятними виявилися такі водорозчинні ароматизатори, як лимон, альпійські трави, а також комбінація м'яти та лимону.

Як допоміжні речовини для поліпшення розчинення сахарину натрію були апробовані гліцерол та пропіленгліколь.

Органолептичний метод оцінки коригентів, запропонований О. І. Тенцовою, дав змогу вивести числовий індекс смаку. Метод оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів (за І. А. Єгоровим) дозволив скласти «формули смаку» для кожної модельної суміші за допомогою букв і цифр [15].

Під час розробки складу до розчинів з мельдонієм та яблучною кислотою послідовно додавали обрані допоміжні речовини і проводили дослідження стабільності отриманих розчинів та їхні смакові характеристики.

Отримані в процесі розробки якісні дані обраних складів комбінованого ЛЗ наведено в табл. 1.

Після проведення досліджень були визначені смакові характеристики, а саме, складені смакові карти і формули смаку розроблюваного комбінованого розчину мельдонію та DL-яблучної кислоти.

Отже, на підставі проведених випробувань за результатами вивчення стабільності та смакових карт обрано склад комбінованого орального ЛП, який наведено в табл. 2.

Зразки комбінованого орального ЛП, які отримані за вищевказаного пропису, мають приємний солодко-кислий смак з охолоджувальним ефектом за рахунок ароматизаторів м'яти та лимона, які створюють комфортне застосування орального розчину.

Отже, проведені дослідження дозволили отримати прозорі розчини з рН середовища від 4,0 до 5,0, які мають прийнятний смак та запах. Крім того, з погляду проведення формуляції нового комбінованого ЛП для орального застосування, особливе значення надавали не тільки отриманню стабільної лікарської форми

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ З ВИБОРУ ЯКІСНОГО СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ

Якісні склади модельних сумішей	Метод визначення числових індексів (основний смак) за методикою О. І. Тенцової	Метод оцінки смаку з допомогою літерних та числових індексів (формула смаку) за методикою І. А. Єгорова
Мельдоній DL-яблучна кислота Сорбітол Лимон Гліцерол	4,2	K2O2 Слабокислий, слабосолодкий
Мельдоній DL-яблучна Манітол Альпійські трави Гліцерол	4,3	K2O2 Слабокислий, слабосолодкий
Мельдоній DL-яблучна Манітол Альпійські трави Пропіленгліколь	4,2	K2O2 Слабокислий, слабосолодкий
Мельдоній DL-яблучна Сахарин натрію Лимон + м'ята Гліцерол	4,6	K3O3 Кисло-солодкий
Мельдоній DL-яблучна Манітол Сахарин натрію Лимон + м'ята Гліцерол	4,9	K3O3 Охолоджувальний кисло-солодкий

в процесі приготування, але й стабільності та зберіганню органолептичних властивостей у полімерних контейнерах протягом очікуваного терміну придатності.

Пакування розчину на основі мельдонію та DL-яблучної кислоти здійснювали в однодозові ампули з поліетилену за технологією BFS (Blow-Fill-Seal – «видування – наповнення – запаювання»), що дозволяє отримати стерильний розчин, який використовується повністю одноразово. Дослідження з вибору антимікробного

консерванта не проводились унаслідок відсутності потреби.

Для вивчення варіабельності для подальшого дослідження була проведена оцінка ризиків (низький, середній, високий), яка містила попередні знання і досвід з подібними формуляціями. Зазначена оцінка полягала у можливому впливі формуляції орального розчину на встановлені критерії якості (табл. 3).

Під час вивчення фізико-хімічних властивостей активних субстанцій, які входять до

Таблиця 2

СКЛАД ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ

Речовина	Кількість		Функціональне призначення компонента
	на 1 мл препарату	ампула 5 мл	
Мельдоній	50,0 мг	0,250 г	Діюча речовина
DL-яблучна кислота	20,0 мг	0,100 г	Діюча речовина
Манітол	40,0 мг	0,200 г	Коригент смаку
Сахарин натрію	1,0 мг	0,005 г	Коригент смаку
Ароматизатор м'ята	0,3 мг	0,0015 г	Коригент смаку
Ароматизатор лимон	0,3 мг	0,0015 г	Коригент смаку
Гліцерол	70,0 мг	0,350 г	Співрозчинник
Вода очищена або для ін'єкцій	До 1 мл	До 5 мл	Розчинник

Таблиця 3

ПЕРВИНА ОЦІНКА РИЗИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ФОРМУЛЯЦІЇ

Показники якості	Ризики		Обґрунтування
	низький	середній	
Прозорість	Мельдоній DL-яблучна кислота Манітол Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон	Гліцерол	На розчинність сахарину натрію впливає кількість гліцеролу, ризик середній, решта речовин легко розчиняються у воді та не впливають на показник прозорості, ризик низький
Кольоровість	Мельдоній DL-яблучна кислота Манітол Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон Гліцерол	Відсутній	Кольоровість речовин, які входять до складу продукту, створює розчин не інтенсивніше еталону Y_s , ризик низький
pH	Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон Гліцерол	Мельдоній DL-яблучна кислота Манітол	Кількість завантаженого мельдонію, DL-яблучної кислоти та манітолу може впливати на показник pH, ризик середній. Решта речовин не впливають на показник pH, ризики низькі
Супровідні домішки мельдонію	DL-яблучна кислота Манітол Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон Гліцерол	Мельдоній	Кількість завантаженого мельдонію може впливати на показник «супровідні домішки», ризик середній. Решта речовин не впливають на показник «супровідні домішки мельдонію», ризики низькі
Кількісний вміст мельдонію	DL-яблучна кислота Манітол Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон Гліцерол	Мельдоній	Кількість завантаженого мельдонію може впливати на показник «кількісний вміст», ризик середній. Решта речовин не впливають на показник «кількісний вміст мельдонію», ризики низькі
Кількісний вміст яблучної кислоти	Манітол Сахарин натрію Ароматизатор м'ята Ароматизатор лимон Гліцерол	DL-яблучна кислота	Кількість завантаженої DL-яблучної кислоти може впливати на показник «кількісний вміст яблучної кислоти», ризик середній. Решта речовин не впливають на показник «кількісний вміст яблучної кислоти», ризики низькі

складу ЛПІ, встановлено, що вони легко розчиняються у воді. Тому готувати розчин можна за кімнатної температури. Слід відзначити повільну розчинність сахарину натрію у воді, що вимагає введення співрозчинника гліцеролу.

Крім того, доцільним було використання водорозчинних коригентів смаку, які додають у розчин останніми. На підставі цього обрано режим приготування розчину і порядок введення інгредієнтів (табл. 4).

Таблиця 4

РЕЖИМ ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ МЕЛЬДОНІЮ ТА ЯБЛУЧНОЇ КИСЛОТИ І ПОРЯДОК ВВЕДЕННЯ КОМПОНЕНТІВ

Компонентний склад розчину, г/л	Маса речовин, г на 1 л розчину	Режим приготування		
		температура, °C	час перемішування, хв	швидкість перемішування, об/хв
Вода очищена або для ін'єкцій	818,4	20-25	–	250-350
Мельдоній	50,0	20-25	15-10	250-350
DL-яблучна кислота	20,0	20-25	15-10	250-350
Гліцерол	70,0	20-25	10-5	250-350
Сахарин натрію	1,0	20-25	15-10	250-350
Манітол	40,0	20-25	10-5	250-350
Ароматизатор м'ята	0,3	20-25	20-15	250-350
Ароматизатор лимон	0,3	20-25		

Таблиця 5

ПЕРВИННА ОЦІНКА РИЗИКІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Показники якості	Ризики		Обґрунтування
	низький	середній	
Прозорість	Приготування розчину, ампулювання	Фільтрація розчину	Вибір фільтрувального матеріалу може вплинути на прозорість розчину, ризики середні. Решта операцій не впливає на показник прозорості, ризики низькі
Кольоровість	Фільтрація розчину, ампулювання	Відсутній	Операції технологічного процесу не впливають на показник кольоровості, який залежить від кольоровості субстанцій, ризики низькі
pH	Ампулювання	Приготування розчину, фільтрація розчину	Повнота розчинення речовин, температура, час та швидкість перемішування розчину, взаємодія з фільтраційним матеріалом може мати вплив на pH розчину, ризики середні
Супровідні домішки мельдонію	Приготування розчину, фільтрація розчину, ампулювання	Відсутній	Операції технологічного процесу не впливають на показник «супровідні домішки мельдонію», які можуть утворюватися в процесі зберігання продукту, ризики низькі
Кількісний вміст мельдонію	Ампулювання	Приготування розчину, фільтрація розчину	Повнота розчинення речовин, температура, час та швидкість перемішування розчину, взаємодія з фільтраційним матеріалом може мати вплив на кількісний вміст мельдонію, ризики середні
Кількісний вміст яблучної кислоти	Ампулювання	Приготування розчину, фільтрація розчину	Повнота розчинення речовин, температура, час та швидкість перемішування розчину, взаємодія з фільтраційним матеріалом може мати вплив на кількісний вміст яблучної кислоти, ризики середні

Розроблений технологічний процес складався з таких стадій: до реактора з водою очищеною або для ін'єкцій кімнатної температури завантажують, перемішуючи мельдоній, DL-яблучну кислоту, потім у розчин додають співрозчинник, останніми завантажують коригенти смаку, одержану суміш перемішують до отримання прозорого розчину, загальний час приготування становить 55-85 хв.

Відповідно до вимог настанов ІСН Q9 та ІСН Q8 (R2) [16, 17] для встановлення, які

змінні та окремі операції матимуть максимальний вплив на якість готової продукції, було проведено аналіз ризиків технологічного процесу з подальшим обґрунтуванням, які наведено в табл. 5. При цьому було враховано інформацію про критичні показники якості для розробленого комбінованого орального розчину.

На основі первинної оцінки ризиків приготування комбінованого орального розчину мельдонію з DL-яблучною кислотою ідентифіковані потенційні ризики для стадій технологічного

Таблиця 6

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ КОМБІНОВАНОГО ОРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ МЕЛЬДОНІЮ З ЯБЛУЧНОЮ КИСЛОТОЮ В АМПУЛАХ, ВИГОТОВЛЕНИХ З ПОЛІЕТИЛЕНУ, У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ ПРОТЯГОМ 2 РОКІВ

Показники якості	Початкові	Кінцеві	Висновок
Прозорість (має бути прозорим)	Прозорий	Прозорий	Придатний
Кольоровість (не інтенсивніше еталону Y ₃)	Відповідає	Відповідає	Придатний
pH (від 4,0 до 5,0)	4,53	4,45	Придатний
Супровідні домішки мельдонію (не більше 0,5 % одиничної, не більше 1,0 % суми)	0,02/0,06	0,05/0,09	Придатний
Кількісний вміст мельдонію (від 47,5 до 52,5 мг/мл)	49,7	50,3	Придатний
Кількісний вміст яблучної кислоти (від 19,0 до 21,0 мг/мл)	20,1	20,3	Придатний
Стерильність (препарат має бути стерильним)	Стерильний	Стерильний	Придатний

процесу, проте шляхом управління параметрами процесу ризику можуть бути знижені до прийняттого рівня.

За розробленим складом і технологією були напрацьовані зразки та проведено контроль показників якості, результати якого наведено в табл. 6.

Отже, проведені роботи з розробки складу і технології приготування комбінованого орального розчину з мельдонієм та DL-яблучною кислотою дозволили отримати продукт, який відповідає необхідним критеріям якості протягом очікуваного терміну зберігання.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наведено дані щодо фармацевтичної розробки комбінованого орального ЛПІ на прикладі АФІ мельдонію та DL-яблучної кислоти в однодозових поліетиленових контейнерах. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин як співрозчинника та коригента смаку.

2. Ідентифіковані потенційні ризики для якості на етапах розробки складу і технології

приготування орального ЛПІ. Аналіз потенційних ризиків, які пов'язані з властивостями та якістю діючих речовин, дозволив обрати оптимальний склад допоміжних речовин, кількісний вміст яких у готовому продукті визначений експериментально.

3. Визначено ключові фактори, які беруть участь у технологічних операціях, для оцінки ризиків для якості. Аналіз потенційних ризиків, які пов'язані з технологічними параметрами приготування препарату, дозволив обрати оптимальну технологію приготування з використанням технології BFS (Blow-Fill-Seal – «видування – наповнення – запаювання»).

4. Конкурентоспроможність нових комбінованих ЛПІ визначається сукупністю властивостей, які вирізняють їх порівняно з аналогічними за дією монопрепаратів та викликає необхідність подальшої розробки. Викликає інтерес комбінація L-аргініну гідрохлориду з АФІ, такими, як мельдоній та бурштинова кислота, ґрунтуючись на фармакологічній дії окремих препаратів.

References

1. Fernández-García, R., Prada, M., Bolás-Fernández, F., Ballesteros, M. P., & Serrano, D. R. (2020). Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing. *Pharm. Res.*, 37(7), 132. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3>
2. Toraev, K. N., Bezchasnyuk, O. M., & Shytayeva, T. V. (2016). The technological aspects of creating a solid dosage form based on metformin and benfotiamine. *Visnyk farmatsii*, 2(86), 32–36. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2120>
3. Shcherbanych, V. V., & Almakaieva, L. (2022). Obgruntuvannia skladu suspensii dlia oralnoho zastosuvannia. In *Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique* (p. 365–367). <https://doi.org/10.36074/logos-08.07.2022.108>
4. Kuka, A. D., Bezv, O. V., & Kobzar, N. P. (2025). Farmakopeini vymohy do oralnykh ridkykh likarskykh zasobiv promyslovoho ta aptechnoho vyhotovlennia. V *Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv* (p. 92–93). Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet.
5. Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovyi farmakopeyni tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2025). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* (2-he vyd.). Ukrainskyi naukovyi farmakopeyni tsentr yakosti likarskykh zasobiv. <https://sphu.org/napryamky-diyalnosti/viddil-dfu>
6. Ponamarczuk, H., & Popielarski, M. (2025). Meldonium: dotychczasowe i nowe możliwości terapeutyczne. *Postepy Biochem.*, 71(2), 127–144. https://doi.org/10.18388/pb.2021_605
7. Nazarko, I. S., & Biletska, H. (2022). Yabluchna kyslota – idealna kharchova dobavka. U *Stan i perspektvy kharchovoi nauky ta promyslovosti* (p. 38). FOP Palianytsia V. A.
8. Bharathiraja, B., Selvakumari, I. A. E., Jayamuthunagai, J., Kumar, R. P., Varjani, S., Pandey, A., & Gnanounou, E. (2020). Biochemical conversion of biodiesel by-product into malic acid: A way towards sustainability. *The Science of the total environment*, 709, 136206. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136206>
9. Ji, Z., Feng, X., Han, C., Li, S., Wu, B., Zhang, X., Zhu, S., Tong, W., & Xu, W. (2025). The malic acid inhibiting inflammation in ankylosing spondylitis by interfering M1 macrophage polarization. *International immunopharmacology*, 144, 113653. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113653>
10. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6 ed.). Published by the Pharmaceutical Press.
11. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D., Khomenko, V. M., Hudzenko, O. P., Kotenko, O. M., & Maslii, Yu. S. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnolohii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist*: navch. posib. dlia studentiv vyshch. farmatsevt. navch. zakl. Zoloti storinky.
12. Berlato, D. G., & Bairros, A. V. (2020). Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicology Research and Application*, (4), 1–18. <https://doi.org/10.1177/2397847320915143>

13. Marchak, T. V., & Rumiantseva, Zh. O. (2016). *Kharchova khimiia. Slovnyk – dovidnyk*. Vinnytskyi nationalnyi ahrarnyi universytet.
14. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. <http://www.drlz.com.ua/>
15. Maslii, Yu. S., Ruban, O. A., & Kovalevska, I. V. (2018). Vybir intensyvnoho pidsolodzhuvacha u skladi likuvalnoi zhuvalnoi humky, shcho rozrobliaietsia. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (5–6), 70–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.05>
16. *Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline*. (2005, November 9). [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf#:~:text=Risk%20Acceptance:%20The%20decision%20to%20accept%20risk%20\(ISO%20Guide%2073\)](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf#:~:text=Risk%20Acceptance:%20The%20decision%20to%20accept%20risk%20(ISO%20Guide%2073))
17. *ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline*. (2009, August). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>

Внесок авторів:

В. О. Шевченко: написання статті – оригінальний проект (чернетка).

Р. В. Сагайдак-Нікітюк: перегляд, редагування статті.

Н. В. Захарко: перегляд, редагування статті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання технологій штучного інтелекту. Автори підтверджують, що під час створення роботи вони не використовували технології штучного інтелекту.

Відомості про авторів:

В. О. Шевченко, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, стандартизації та сертифікації ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0003-3078-1744>). E-mail: svavon@ukr.net

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків, стандартизації та сертифікації ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>). E-mail: sagaydak@nuph.edu.ua

Н. В. Захарко, кандидат фармацевтичних наук, доцент, КЗВО «Рівненська медична академія» (<https://orcid.org/0000-0003-1925-8485>). E-mail: zakharko.n.v@rma.edu.ua

Information about the authors:

V. O. Shevchenko, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Drug Technology, Standardization and Certification of Drugs, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-3078-1744>). E-mail: svavon@ukr.net

R. V. Sahaidak-Nikitiuk, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Drug Technology, Standardization and Certification of Drugs, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>). E-mail: sagaydak@nuph.edu.ua

N. V. Zakharko, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Rivne Medical Academy (<https://orcid.org/0000-0003-1925-8485>). E-mail: zakharko.n.v@rma.edu.ua

Надійшла до редакції 17.01.2026 р.

Надійшла після доопрацювання 04.03.2026 р.

Взято до друку 09.03.2026 р.

Опубліковано 01.04.2026 р.