

Вінницький національний технічний університет  
Факультет комп'ютерних систем і автоматики  
Кафедра метрології та промислової автоматики

## МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

**Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва**

Виконав: студентка 2 курсу,  
групи КІВТ-20м  
спеціальності 152 – Метрологія та  
інформаційно-вимірювальна техніка  
освітня програма: комп'ютеризовані  
інформаційно-вимірювальні технології  
\_\_\_\_\_ Бондарець К.С..

Керівник: д.т.н., проф., проф. каф. МПА  
\_\_\_\_\_ Кулаков П.І.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Опонент: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Допущено до захисту**

Завідувач кафедри МПА

\_\_\_\_\_ д.т.н., проф. Кучерук В.Ю.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Вінницький національний технічний університет  
Факультет комп'ютерних систем і автоматики  
Кафедра метрології та промислової автоматики  
Рівень вищої освіти II-й (магістерський)  
Галузь знань 15 "Автоматизація та приладобудування"  
Спеціальність 152 – Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка  
Освітньо-професійна програма Комп'ютеризовані інформаційно-вимірювальні технології

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри МПА

д.т.н., проф. Кучерук В.Ю.

“24” вересня 2021 року

## **З А В Д А Н Н Я** **НА МАГІСТЕРСЬКУ КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ**

Бондарець Катерині Сергіївні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва  
керівник роботи д. т. н. проф., Кулаков П.І.,

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом вищого навчального закладу від “24” 09 2021 року № 277

2. Строк подання студентом роботи \_\_\_\_\_

3. Вихідні дані до роботи седативний засіб «Седасен-Форте», валеріана екстракту  
сухого 125 мг, м'ята перцева екстракту сухого 25 мг, меліса 25 мг, капсула в  
контейнері, спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) огляд існуючих законів і методів забезпечення якості лікарських  
засобів седативного типу в процесі їх виробництва, перевірка елементів  
процесу забезпечення якості у виробництві «Седасен форте», технологічний  
процес виробництва, розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх  
виробництва.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень)  
Додаток А (обов'язковий) Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх  
виробництва Технічне завдання. Додаток Б Специфікації рослинної сировини,  
що повертається постачальнику яка не відповідає стандартам. Плакат. Додаток  
В Діаграма причинно-наслідкових факторів забезпечення якості лікарських  
матеріалів. Додаток Г Алгоритми здійснення процесу контролю рослинної  
сировини на підприємстві із застосуванням додаткового контролю рН. Плакат.

## 6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
<b>1-4</b>	д.т.н. проф., Кулаков П.І.	01.09.21	17.12.2021
<b>5</b>	к.е.н. доц., Ратушняк О.Г.	16.11.2021	17.12.2021

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_ 01 вересня \_\_\_\_\_ 2021 р.

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів магістерської кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
<b>1</b>	Огляд існуючих законів і методів забезпечення якості лікарських засобів седативного типу в процесі їх виробництва	01.09.2021 14.09.2021	
<b>2</b>	Перевірка елементів процесу забезпечення якості у виробництві «Седасен форте»	14.09.2021 28.09.2021	
<b>3</b>	Технологічний процес виробництва	28.09.2021 07.10.2021	
<b>4</b>	Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва	07.10.2021 16.11.2021	
<b>5</b>	Економічна частина	16.11.2021 17.12.2021	

Студент \_\_\_\_\_ Бондарець К. С.  
( підпис ) (прізвище та ініціали)

Керівник роботи \_\_\_\_\_ Кулаков П.І.  
( підпис ) (прізвище та ініціали)

## АНОТАЦІЯ

УДК 621.317

Бонларець К. С. седативний засіб «Седасен-форте». Магістерська кваліфікаційна робота зі спеціальності 152 – метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка, освітня програма - комп'ютеризовані інформаційно-вимірювальні технології. Вінниця: ВНТУ, 2021. 116 с.

На укр. мові. Бібліогр.: 26 назв; рис.: 9; табл. 7.

У магістерській кваліфікаційній роботі запропоновано методи контролю якості ліків у процесі виробництва, а також розглянуто необхідність та актуальність розвитку методів контролю якості і порядок проведення сертифікації. У загальній частині роботи розглянуто існуючі закони і методи забезпечення якості лікарських засобів седативного типу в процесі їх виробництва, а також перевірка елементів процесу забезпечення якості у виробництві «Седасен форте»

Графічна частина складається з 4 плакатів із результатами моделювання.

У розділі розвитку методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва розглянуто Хімічні реакції, що застосовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин, засновані на використанні функціонального аналізу, для цілей ідентифікації реакції, які супроводжуються зовнішнім ефектом, зміною забарвлення розчину, виділенням газоподібних продуктів, випаданням або розчиненням опадів. Встановлення автентичності неорганічних лікарських речовин полягає у виявленні за допомогою хімічних реакцій катіонів і аніонів, що входять до складу молекул.

Ключові слова: автоматизація, контроль якості, сертифікація.

## ABSTRACT

Bonlarets K.S. sedative "Sedasen-forte". Master's thesis in specialty 152 - metrology and information and measurement technology, educational program - computerized information and measurement technology. Vinnitsa: VNTU, 2021. – 116 p.

In Ukrainian language. Bibliographer: 26 titles; fig.: 9; tabl. 7.

The master's qualification work offers methods of quality control of drugs in the production process, as well as the need and relevance of the development of quality control methods and the procedure for certification. The general part of the work considers the existing laws and methods of quality assurance of sedative drugs in the process of their production, as well as verification of elements of the quality assurance process in the production of "Sedasen forte".

The graphic part consists of 5 posters with simulation results.

The section on the development of methods of quality control of drugs in the process of their production discusses chemical reactions used to identify organic drugs based on the use of functional analysis, to identify reactions that are accompanied by external effects, discoloration of the solution, release of gaseous products, precipitation or dissolution precipitation. Establishing the authenticity of inorganic drugs is the detection by chemical reactions of cations and anions that are part of the molecules.

Keywords: automation, quality control, certification.

## ЗМІСТ

Вступ.....	8
1 Огляд існуючих законів та методів забезпечення якості у виробництві заспокійливих препаратів.....	10
1.1 Застосування міжнародної системи управління якістю у фармацевтичному виробництві.....	10
1.2 Законодавча та нормативна база виробництва фітопрепаратів в Україні та у світі .....	21
Висновки до розділу 1 .....	29
2 Обґрунтування елементів процесу забезпечення якості при виробництві «седасен форте».....	30
2.1 Якісний аналіз факторів забезпечення якості рослинних препаратів.....	30
2.2 Оптимізація вибору ЛРС і розробки складу РЛЗ.....	39
2.3 Розробка технології (технологічні дослідження) ЛЗРП.....	43
2.3.1 Підбір допоміжних речовин у складі рідких рослинних лікарських засобів.....	46
2.4 Стандартизація процесів вхідного контролю рослинної сировини.....	47
2.4.1 Дослідження властивостей лікарської рослинної сировини та їх вплив на якість лікарського препарату .....	49
2.4.2 Стандартизація процесу вхідного контролю рослинної сировини на фармацевтичному підприємстві.....	52
2.5 Впровадження визначення активної кислотності (рН) як додаткового проміжного етапу для кращої якості продукту .....	57
Висновки до розділу 2.....	61
3 Технологічний процес виробництва.....	62
3.1 Стандартизація та дослідження стабільності рослинного препарату «Седасен Форте». ....	62
3.2 Відповідність вихідної лікарської рослинної сировини «Седасен форте» фармакопейним вимогам.....	63
3.3 Розробка специфікації на лікарський засіб рослинного походження «Седасен форте».....	66

Висновки до розділу 3 .....	68
4 Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва.....	69
Висновки до розділу 4 .....	90
5 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА.....	92
5.1 Оцінювання комерційного потенціалу розробки .....	92
5.2 Прогнозування витрат на виконання науково-дослідної роботи.....	95
5.3 Розрахунок економічної ефективності науково-технічної розробки .....	100
Висновки до економічного розділу 5 .....	104
Висновки .....	105
Список використаних джерел .....	107
Додаток А Технічне завдання на магістерську кваліфікаційну роботу .....	111
Додаток Б Специфікації рослинної сировини, що повертається постачальнику яка не відповідає стандартам .....	114
Додаток В Діаграма причинно-наслідкових факторів забезпечення якості лікарських матеріалів.....	115
Додаток Г Алгоритми здійснення процесу контролю рослинної сировини на підприємстві із застосуванням додаткового контролю рН.....	116

## ВСТУП

В Україні сьогодні темп життя та екологія постійно змінюються. Виходячи з цього, людині важко зберігати спокій і на неї не впливають постійні зміни. Це може призвести до таких проблем, як невроз і порушення сну. Щоб запобігти цим проблемам, люди використовують трав'яні транквілізатори для вирішення цієї проблеми. Але спочатку продукт повинен відповідати всім стандартам якості. Актуальність предмета. Фармацевтичний ринок - це найбільші динамічні сектори світової економіки та характеристика динамічних трансформацій, що базуються на технологіях інтеграції та технологічних досягнень таланних талантів. Тенденція змінюється різними чинниками, включаючи структуру затвердження населеності, його платоспроможність, наявність НА.

**Мета.** Основним завданням є розвиток контролю методології оцінки якості продукції на проміжних етапах виробництва ліків.

**Об'єкт дослідження.** Є процедура оцінки якості продукції на проміжному етапі виробництва заспокійливого засобу «Седасенфотре».

**Предметом дослідження.** Побудова процедури оцінки якості продукції на проміжному етапі виробництва заспокійливих засобів

**Наукова новизна.** Підвищити надійність контролю та розробити систему сертифікації транквілізаторів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці методології оцінки якості продукції на проміжних етапах виробництва ліків.

Огляд готової продукції та огляд критичних контрольних точок у виробничому процесі.

### **Апробація результатів магістерської кваліфікаційної роботи.**

Результати дослідження у магістерській кваліфікаційній роботі обговорювались на I Науково технічній конференції факультету комп'ютерних систем і автоматики 2021 р., м. Вінниця. Секція метрології та промислової автоматики.

Багаторічний позитивний досвід використання лікарських рослин



офіційною та народною медициною дозволив рослинним препаратам посісти гідне місце серед сучасних лісів. Багаторічний позитивний досвід використання лікарських рослин офіційною та народною медициною дозволив рослинним препаратам посісти гідне місце серед сучасних лісів. Динаміка розвитку світового ринку лікарських засобів на основі сировини рослинного походження доводить підвищений попит на лікарську сировину, яка є складовою складу. Нині це представлено більшістю компаній, які купують та переробляють сировину, і небагато організацій займаються переробкою та постачанням лікарських рослин, тому існує потреба у домовленості. Розроблена методика сертифікації проста, економічно вигідна та ефективна у застосуванні. Впровадження сучасних процедур контролю якості у виготовленні лікарських засобів є перспективним і найважливішим фактором, який забезпечує високі економічні показники підприємства з виробництва даного седасивного препарату. [1]

## **1 ОГЛЯД ІСНУЮЧИХ ЗАКОНІВ ТА МЕТОДІВ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ У ВИРОБНИЦТВІ ЗАСПОКІЙЛИВИХ ПРЕПАРАТІВ**

Для забезпечення стабільності технічного регулювання у фармацевтичній промисловості значні зусилля докладаються такими міжнародними організаціями, як ВООЗ, FIP, ICH, ISPE. На жаль, більшість застарілих компаній втрачають конкурентоспроможність на фармацевтичному ринку нашої країни. В Україні тільки 14 з 140 компаній, що виробляють Медичне обладнання, сертифікують міжсертифікаційне та фармацевтичне виробництво відповідно до стандарту GMP, але тільки про цей проект буде повідомлено Державною медичною Інспекцією державного права. іноземні інвестиції, а також підтримання своєї репутації на фармацевтичному ринку. Гарантія високої якості та конкурентоспроможності продукції реалізується за рахунок впровадження на підприємстві системи менеджменту якості (СМЯ). Це дозволяє визначити набір взаємопов'язаних компонентів для розробки і досягнення мети призначення відповідних функцій, а також рівнів організації та управління.

### **1.1 Застосування міжнародної системи управління якістю у фармацевтичному виробництві.**

Якість фармацевтичної компанії-це досить тривалий якісний процес, в позиції "формулювання" немає більш конкретної теоретичної інформації про вивчення СМЯ фармацевтичних компаній, а також про структуру і принципи предмета Фредеріка у.Тейлор, Управління персоналом, попередній розподіл і результати управління - Організація якісної та ефективної роботи установи, системи.

Пізніше, зі зростанням промислових підприємств і розширенням виробництва, технологічний контроль став самодостатньою, незалежною від виробництва діяльністю. Найбільша внутрішня система 1950 - х-1980-х років по праву називається системою контролю якості. На початкових етапах виникнення і поширення Саратовської системи організації дефектного виробництва,

наприклад, в підйомних системах наукової організації первинної системи, орієнтувалася колишня система Радянського Союзу.

Інтегрована Система менеджменту якості продукції (СМЯ) є результатом спільного тестування, проведеного за участю Державного стандарту і найсучаснішого. Припустимо, що управління якістю в ЦС ВЯП здійснюється спільно з вирішенням всіх проблем управління виробництвом і господарською діяльністю підприємства. За впровадження та розробку цього методу автор отримав національні нагороди та низькі нагороди. Структура SJS передбачає багаторівневу організацію управління підприємствами, ділянками, цехами, командами і незалежними робочими місцями. Відповідальна особа підприємства розподіляє спеціальні функції з управління якістю між підрозділами.

Стандарти підприємства стають основою для організації та управління технологіями, що підвищує якість виробництва та управління всіма організаціями, організаціями та управлінням технологіями.

Принципи управління якістю КС МАУ завдають шкоди дослідженням, проектуванню, виробництву, продажам та експлуатації продукції. Більшість компаній, які звернулися до Конституційного Суду УМАР, ввели посаду заступника директора в нічний час, а також якість, відповідальність і повноваження інших суміжних посад. Слід підкреслити, що була оголошена комплексна система менеджменту якості, яка поширюється на весь життєвий цикл продукту. Помилка цієї системи полягає в тому, що держава планує надалі призначати постачальників сировини, тобто у виробників немає іншого вибору, окрім як належним чином впливати на них; задоволеність споживачів не є першою; вважається, що високоякісна продукція відповідає вимогам, всі стандартні продукти відповідають потребам споживачів.

Враховуючи вимоги нового часу і нові вимоги ринку, коли на перший план виходить інтерес споживачів, необхідно шукати нові стратегії підвищення конкурентоспроможності виробництва і системи., так зване, більш досконале і ефективне якість. управління". Тому ця розробка і її подальше поширення стали наступним кроком у розвитку системи забезпечення якості в промисловому

виробництві.

Універсальний контроль якості ( UQC) - це концепція управління якістю, що виникла під впливом більш традиційного так званого "європейського методу". На всіх етапах діяльності підприємства (організації) від маркетингу, проектування і використання продукції повинен здійснюватися контроль якості (управління).

Сьогодні, ґрунтуючись на Британських стандартах, з урахуванням досвіду Міжнародної електротехнічної комісії (МЕК), ідея UQC реалізована в міжнародних стандартах серії ISO 9000, технологіях, розроблених комітетами зі стандартів якості. у використанні професійної якості, виробництва та позиціонування, майбутніх тенденцій, майбутніх тенденцій, майбутнього. Найбільш важливі стандарти серії ISO 9000 включені в організацію якості продукції за допомогою створення зовнішніх і внутрішніх умов, що забезпечують постійне виробництво продукції виняткової якості.

Слід зазначити, що на сьогоднішній день немає чіткої і загальноприйнятої думки про потенційні ризики, крім ризиків - це дуже складне явище, це досить складне явище. Для більш детального розкриття категорій понять " ризик "необхідно визначити два поняття" надійність "і" невизначеність", які лежать в основі ризику. Імовірність події-це певне значення, і чим більше значення, тим більша ймовірність того, що подія відбудеться. Тобто ймовірність характеризує можливість отримання бажаного результату. Найбільш вірогідною подією вважається найбільш поширене. Необхідно розрізняти поняття об'єктивної ймовірності і суб'єктивної ймовірності. Більш точне вимірювання об'єктивної ймовірності безпосередньо залежить від збереження статистичних даних і відповідних умов для виникнення цих подій. Передумовою невизначеності є наявність таких факторів, при яких детермінований результат дії Неможливий, і ступінь можливого впливу цих невизначених факторів на результат невідома. і т.д.) чи так я зовяктившка і т. д., кузайки, сипутак, сиваквіак, сипутак, сипутний, сіяк, сіяк) фактор. З точки зору економічної ефективності, ділової репутації, екологічних та соціальних наслідків ризику, що впливають на організацію,

можуть мати наслідки. Для кожного фактора ризику існують організаційні показники і компоненти, які в основному схильні до впливу. До внутрішніх факторів відносяться рівень менеджменту, стадія життєвого циклу організації, фінансовий стан, виробничий та інноваційний потенціал, система менеджменту якості. Зовнішні фактори включають національну політику, внутрішнє та міжнародне право, а також політичний та економічний вплив на охорону здоров'я.

Таким чином, досить ефективно управління ризиками дозволяє організації досягати бажаних результатів в абсолютно невизначених умовах. ISO 31000:2009 "управління ризиками. Принципи та рекомендації" включає принципи, структуру та процес управління ризиками. Стандарт може застосовуватися будь-якою організацією або підприємством, незалежно від його розміру, виду діяльності або галузі. Використовуючи стандарт ISO 31000, організації можуть підвищити свою здатність досягати цілей, покращувати виявлення можливостей і загроз і більш ефективно розподіляти ресурси. Однак слід зазначити, що стандарт ISO 31000 не може використовуватися з метою сертифікації, але використовується керівництвом для планів внутрішнього або зовнішнього аудиту. Організації та компанії, що використовують ІТ, можуть порівняти свої методи управління ризиками з міжнародно визнаними стандартами, щоб забезпечити основу для роздумів.

Управління ризиками також включає в себе:

\* ISO 73: 2009 " управління ризиками. Глосарій " - доповнює стандарт ISO 31000, містить набір термінів і визначень, що відносяться до управління ризиками;

\* ISO / IEC 31010:2009 методи оцінки ризиків "управління ризиками" фокусується на оцінці ризиків, яка допомагає особам, які приймають рішення, зрозуміти ризики, які можуть вплинути на досягнення цілей. ISO / IEC 31010: 2009 фокусується на концепціях, процесах і моніторингу якості продукції - це регулярний моніторинг всіх відповідних етапів виробничого процесу, контролю, виробництва і зберігання для підтвердження відповіді, але слід зазначити, що

найкращі результати моніторингу процесів, що впливають на якість продукції. потрібна краща підтримка системи моніторингу процесів і якості ліків. дозволяє вам повторно перевірити процес відхилення плану і повторно підтвердити план лікування. контроль якості, вдосконалення процесів і варіанти навчання, а потім відмовитися від деяких контрольних точок і підривних винятків.

Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для медичного застосування (ICH) розробила керівні принципи надання систем для:

- фармацевтична розробка Ichq8;
- управління ризиками Ichq9;
- система якості Ichq10.

Управління якістю пройшло 4 етапи еволюції:

- аудит якості продукції на заключному етапі;
- забезпечення якості за рахунок контролю параметрів процесу;
- оптимізація витрат на якість;
- комплексне управління якістю і управління, засноване на якості.

У ICH Q 2 "Перевірка аналітичних процедур (Текст і методологія)" обговорюються характеристики, які необхідно враховувати при перевірці аналітичних методів. У нього можуть бути свої умови, потім визначення, здійснення позначення позначення між різними фармакопеями і регуляторами ЄС Японії, SSNA, взаємодія характеристик в таблиці, при цьому зберігається можливість визначати і контролювати якість. Інші аналітичні методи можуть бути розглянуті в додатках до цього документа.

Аналітичний верифікаційний аналіз необхідний для чотирьох найбільш поширених типів:

- огляд;
- кількісне дослідження на наявність домішок;
- перевірте обмежений вміст домішок;
- кількісні дослідження активної речовини в зразках речовини або лікарського засобу або інших компонентів лікарського засобу.

Документ існ Q 6В описує специфікацію (і критерії методів випробувань) і розробку тодішніх досягнень стабільності лікарських засобів, що забезпечують їх реєстрацію, розробку, контроль якості на різних етапах біотехнологічного циклу і біотехнології.

Специфікація є невід'ємною частиною загальної стратегії контролю над наркотиками, прийнятої для забезпечення її якості та послідовності. Для підтвердження якості фармацевтичних субстанцій і фармацевтичних продуктів формулюються специфікації, які в якості параметрів повинні включати молекулярні і біологічні параметри. Керівництво ІСН Q7 замінює попередню перевірку (СРМР / QWP/848 /96, ЕМЕА/СVMP/598 / 99) і відповідає вимогам Існ Q8, Q9 і Q10. На додаток до традиційної перевірки, описаної в попередньому керівництві, це також збільшує перспективи використання безперервного процесу перевірки. Нові вимоги, поки я перебуваю в обігу, зареєстрований в обігу, ліки, це керівництво не вводить, і, роз'яснюючи таким чином, компанія може зменшити переваги нових можливостей в кавових трубах.

Надано рекомендації щодо інформації та даних щодо валідації процесу, які повинні бути представлені в нормативному поданні досьє готових медичних форм. Інформація про фармацевтичні субстанції міститься в ІСН Q11, тому вона не дублюється в цьому документі.

Посібник ІСН Q8 описує рекомендації в розділі 3.2.Стор. 2 (Розробка фармацевтичної продукції) при поданні загального технічного документа (ІТ4) регулюючим органам.

Метою фармацевтичної розробки є створення якісного лікарського засобу та процесу його виробництва, який надає лікарському засобу необхідні функціональні характеристики.

Результати експериментів з розробки ліків можуть бути використані в якості основи для управління ризиками якості. В ході розробки і управління життєвим циклом зміни у виробничій структурі і процесі слід розглядати як можливість отримати додаткові знання і продовжити просування проекту. Також може бути корисно додати відповідні знання, отримані в результаті експериментів, які

дають несподівані результати. Поля проекту надаються заявникам і регулюються правовими нормами. Робота в рамках проекту не вважається зміною. Зміна розглядається за межами області проектування, і, як згадувалося вище, після реєстрації зміни буде потрібно процес регулювання. ІСН Q9 пов'язує управління ризиками якості з системою якості виробництва.

Існує два основних принципи управління ризиками якості лікарських засобів:

- оцінка ризику якості повинна ґрунтуватися на наукових знаннях і, в кінцевому рахунку, бути пов'язана з захистом пацієнтів.;
- рівень витрачених зусиль, використання формалізованих підходів і документування процесу управління ризиками якості повинні бути порівнянні з рівнем ризику.

Значна кількість нормативних актів, які можуть вплинути на якість поставок лікарських засобів, можна розділити на три групи керівництва з належної виробничої практики (GMP), рис.1.1.

У фармацевтичній промисловості технологічні процеси критично оцінюються і перевіряються на основі визначень GMP. З 1998 року управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів вимагає використання концепції НАССР для аналізу ризиків у фармацевтичній технології.[2]





Рис. 1.1 Схема регламентації діяльності фармацевтичного підприємства у сфері якості

Для управління ризиками, пов'язаними з якістю продукції при виробництві лікарських засобів, рекомендується використовувати:

- основні методи допомоги в управлінні ризиками (мережеві схеми, контрольні карти і т. д.);
- аналіз характеру і наслідків збою (FMEA);
- розгляд характеру, наслідків і критичності відмови (FMESA);
- огляд дерева помилок (FTA);
- огляд ризиків і критична контрольна точка (HACCP);
- дослідження небезпеки та придатності для використання (HAZOP);
- попередній аналіз небезпеки (PHA);
- оцінка та фільтрація ризиків;
- статистичні інструменти.

Попередній аналіз небезпеки-це метод аналізу, заснований на наданні існуючого досвіду або знань. Відмова від небезпеки дозволить виявити потенційні небезпеки в майбутньому, а також оцінити можливості, які будуть порушені для працюючих роботів, виробничих ділянок або продуктів.

Метод складається з:

- визначення ймовірності виникнення ризикованої ситуації;
- кількісна оцінка ступеня можливих несприятливих наслідків для здоров'я, відносно ранжування небезпек з використанням поєднання умов "складності" і "надійності".

Результатом оцінки ризику є кількісна оцінка ризику або якісний опис меж ризику.

У разі кількісної оцінки ризику використовується цифрова шкала ймовірності, приблизна оцінка якої показує ймовірність конкретних наслідків в даних обставинах. Тобто кількісна оцінка ризику може бути застосована тільки до одного технологічного наслідку.

Ризик можна виразити за допомогою якісних (півкільцевих) показників ("високий", "середній", "низький" і т.д.), які повинні бути обґрунтовані найбільш докладно.

Слід зазначити, що сьогодні експерти ВООЗ розглядають систему НАССР як перспективний підхід до комплексного управління якістю продукції, який може бути використаний в промисловому виробництві.

Практично всі цивілізовані країни, а також США, Канада, Нова Зеландія, Японія та ін., використовують систему НАССР, яка впроваджена на законодавчому рівні.

Основною метою системи НАССР є зниження ризиків, які можуть бути викликані різними проблемами безпеки харчових продуктів. Система НАССР є дуже ефективним інструментом управління, основною функцією якого є захист виробничих процесів від мікробіологічних, біологічних, фізичних, хімічних і хімічних ризиків.

У зв'язку з цим, згідно з методологією, система НАССР підходить для опису критичних, пов'язаних з ризиком технологічних етапів приготування рослинних препаратів [2].

Для розробки системи вам буде потрібно базова інформація, що містить наступні розділи:

Інформація про продукт:

- найменування та позначення нормативних документів і технічних умов;
- назва і позначення основної сировини, харчових добавок і упаковки, їх походження, а також позначення правил і специфікацій, відповідно до яких вони виробляються;
- вимоги безпеки (вказані в правилах);
- ознаки ідентифікації виробленої продукції;
- умови зберігання і термін придатності;
- відомі та потенційні випадки використання продукту не за призначенням, а в міру необхідності, рекомендації щодо застосування та обмеження
- при використанні продукту, а також для певних груп пацієнтів (діти, літні люди, вагітні жінки, діабетики і т.д.) з відповіддю.

- не очікується можливості ускладнень при об'єктивно передбачуваному застосуванні.

Виробнича інформація. Структурні схеми виробничих процесів повинні бути складені з інструкціями:

- контрольовані параметри технологічного процесу, частота і обсяг контролю;
- інструкції з очищення, дезінфекції та дезінфекції, а також гігієні персоналу;
- технічне обслуговування та миття обладнання та інвентарю;
- зворотні цикли, обробка та обробка продуктів;
- пункти санітарії, облаштування туалетів, умивальників, побутових приміщень;
- точки можливого забруднення сировиною, мастильними матеріалами, холодоагентами, піддонами, персоналом;
- системи вентиляції і т. д.

Опис продуктів періодично перевіряється методом ХАССП, і його результати задокументовані.

Подібність підходів в системах НАССР і GMP з точки зору визначення найбільш важливих, з точки зору якості продукції, етапів виробництва лікарських засобів і доцільності їх використання.

Система аналізу ризиків повинна бути розроблена з урахуванням наступних основних положень:

- аналіз потенційних небезпек-виявлення небезпек, пов'язаних з виробництвом лікарських засобів, починаючи з виробництва сировини;
- визначення критичних контрольних точок ( ССР) - визначення точок, процедур або етапів виробництва, які необхідно контролювати для усунення небезпечного фактора або зниження його до певного рівня;
- визначення значень критичних параметрів-встановлення критичних меж, які гарантували б, що КПК знаходяться під контролем;
- створення системи моніторингу ССТ-ССР за допомогою запланованих

випробувань або спостережень;

- заходи щодо усунення недоліків, створення програм коригувальних дій;
- створення процедури перевірки (валідації) системи оцінки небезпеки для підтвердження її ефективності;
- впровадження обліку всіх процедур і записів, пов'язаних з КПК.

Документ ІСН Q10 містить правила GMP і завершує ІСН Q8 "Фармацевтичний розвиток" і ІСН Q9 "управління ризиками якості".

ІСН Q10 може бути реалізований на різних етапах життєвого циклу лікарського засобу, що сприятиме інноваціям і постійному вдосконаленню і зміцненню взаємозв'язку між фармацевтичними препаратами.

Таке управління застосовується до системи підтримки розробки та виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (API) та лікарських засобів, у тому числі біотехнологічних, біотехнологічних.

## **1.2 Законодавча та нормативна база виробництва фітопрепаратів в Україні та у світі**

В даний час діє стратегія інтеграції в Європейський союз (ЄС), яка вимагає відповідного вектора розвитку і стандартизації фармацевтичної продукції.

Відповідно до відповідних стандартів ЄС фармацевтичний сектор України гармонізував нормативно-правову базу. Де, в свою чергу, контроль за якістю і безпекою лікарських засобів (лікарських засобів) відповідно до законодавства ЄС поступово посилюється вимогами законодавства Міністерства законодавства.

Узгоджені документи, такі як Міжнародна конференція з узгодження технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для використання людиною (ІСН) Конвенції про фармацевтичну інспекцію (РІС) і система співпраці між сільськогосподарськими підприємствами (порядок сільськогосподарських підприємств). такі узгоджені документи вже набули чинності в Україні.

Слід зазначити, що при реєстрації лікарського засобу необхідно підготувати реєстраційне досьє відповідно до проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України "Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України". Якщо інформація про якість, хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні речовини, може бути викладена в модулі 3. П'ять модулів повинні бути включені в формат технічної відповіді формату відповіді на лікарські засоби.

Станом на 2013 рік. керівництво з використання формату реєстраційного досьє CTD для лікарських засобів російського походження (LZRP) було випущено Комітетом з російських лікарських засобів (НМРС) Європейського медичного плану, ТМА і керівними принципами ЄС з якості управління російським виробництвом. Модуль 3 можна використовувати не тільки по відношенню до традиційного LZRP, але і при підготовці реєстраційних документів для LZRP, оскільки якість LZRP не залежить.

Виробництво лікарських засобів на їх основі має відповідати вимогам до якості продукту, який ми отримуємо там, де вимогам відповідає лікарська рослинна сировина.

У виробництві фітопрепаратів, які, в свою чергу, мають складну природу і багатогранні характеристики, важливу роль відіграє контроль вихідного матеріалу.

Рослинна сировина, необроблені рослини або проміжні продукти можуть бути вихідним матеріалом при виробництві лікарських рослинних продуктів. Підтвердження необхідної якості рослинного матеріалу має бути представлено виробнику фітотерапії. Послідовність показників якості готової продукції залежить від вибору насіння, умов вирощування та врожаю. Це слід зазначити в документах НМРС (Комітет з лікарських засобів Herba) - EMEA /NMRS/246816/2006 *gasr* законодавство організації).

Виробництво нестерильних лікарських засобів радикально відрізняється від виробництва фармацевтичних препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Основним параметром впливу на специфіку технологічних операцій є

мінливість сировини, яка визначає його природне походження, умови видобутку, економію і т.д., а також фізичні параметри, а також повторювані параметри, які підтримуються і підтримуються. В результаті застосування стандартних технологічних методів фармацевтичної розробки стає неможливим.

Основним завданням при розробці фітохімічної технології є забезпечення виходу цільового продукту (співвідношення виходу активних речовин в їх речовинах). Наявність більш конкретної інформації про хімічний склад речовин, контроль рослинної сировини і проміжних продуктів на етапах виробництва.

За стандартною технологічною системою здійснюється виробництво лікарських препаратів з лікарської рослинної сировини:

- підготовка сировини (сушка, очищення від домішок, дроблення);
- видобуток корисних копалин;
- концентрація отриманих екстрактів;
- їх очищення (фільтрація, центрифугування);
- хроматографія, кристалізація, сушка і т. д.

Десять основних і близько двадцяти правил GMP (ВООЗ, ЄС, FDA) пред'являють особливі вимоги до виробництва лікарських засобів і враховують особливості приготування різних продуктів.

Вимоги GMP до технологічного процесу виробництва фітопрепаратів. Технологічний процес виробництва фітопрепаратів-це виробництво лікарського засобу з рослинної сировини і препаратів на його основі.

Загальні вимоги: дозвіл на проведення технологічного процесу, ведення і контроль тільки компетентним особам. Будь-які дії, проведення виробничих матеріалів, а також оформлення карантину, норм виробництва, економії, маркування, вирощування, переробки, упаковки і розподілу, необхідно проводити відповідно до Писань необхідних протоколів і методів інструкції. .  
Необхідно перевірити матеріали, які підходять для гарантії доставки, що відповідає замовленню. Контейнери (контейнери) повинні бути очищені і при необхідності марковані необхідною інформацією. Пошкодження упаковки і будь-які інші причини, які можуть негативно вплинути на якість матеріалу,

повинні бути розслідувані, зафіксовані, і інформація про них повинна бути представлена до суду. Вхідні матеріали та бажані продукти повинні бути поміщені на карантин після реєстрації або дозволу на використання або розповсюдження, щоб допомогти з різними видами економії або адміністрування. Якщо ви купуєте проміжні продукти і неупаковані продукти, то при отриманні їх слід розглядати як сировину. Всі матеріали і всі вироби повинні зберігатися у відповідних умовах, створених виробником, і в певному порядку, що забезпечує поділ на серії і обороти. Обов'язково перевірте вихідні дані і порівняйте цифри, щоб переконатися у відсутності відхилень, що перевищують допустимі значення. Забороняється працювати одночасно або послідовно з різними продуктами в одній кімнаті, якщо тільки немає ризику переповнення. На кожному етапі обробки продукти і матеріали повинні бути захищені від мікробного та іншого забруднення.

При роботі з сухими матеріалами і виробами необхідно дотримуватися особливих запобіжних заходів для запобігання утворення і поширення пилу. Це особливо важливо при роботі з сильними або чутливими матеріалами. За рахунок збільшення часу виготовлення всі використовувані матеріали, контейнери для сипучих продуктів, основні одиниці обслуговування і потреби в приміщеннях можуть бути скорочені за допомогою етикеток або іншим чином шляхом обробки матеріалів, які необхідні, і необхідних серій матеріалів, а також необхідних матеріалів. У тих випадках, коли це маркування схвалена, також повинна бути вказана стадія процесу. Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, повинні бути чіткими, недвозначними, а їх форма повинна відповідати стандартам, затвердженим компанією. Часто буває корисно використовувати доповнення до інформації на етикетках для вказівки статусу (наприклад: поміщений на карантин, прийнятий, відхилений, чистий і т.д.). Необхідно перевірити, чи правильно з'єднані трубопроводи та інші частини обладнання, що використовуються для транспортування продуктів з однієї зони в іншу. По можливості слід уникати будь-яких відхилень від інструкцій або методу. Якщо є відхилення від них, це повинно бути дозволено в письмовій



формі компетентною особою із залученням, при необхідності, відділу контролю якості.

Згідно з правилами GMP, виробники зобов'язані проводити валідацію, щоб довести відповідність критичних процесів встановленим вимогам в конкретному випадку. Процес валідації є невід'ємною частиною інтегрованого середовища системи менеджменту якості. Комплекс супутніх заходів і виконання запланованих заходів з метою отримання продукту необхідної якості являє собою технологічний процес медичного виробництва.

Обсяг і ступінь підтвердження безпосередньо залежать від характеристик компонентів препарату і технології. Для їх визначення необхідно використовувати підхід, заснований на оцінці ризиків, а саме:

- виявлення потенційних ризиків, починаючи з вирощування сировини і протягом усього життєвого циклу продукту;
- визначення критичних точок виробничого контролю;
- визначення граничних параметрів у критичних контрольних точках;
- розробка системи моніторингу критичних контрольних точок;
- розробка коригувальних дій та їх застосування у разі негативних результатів моніторингу;
- розробка стандартних процедур контролю;
- документування отриманих даних.

Забезпечення належної якості рослинної сировини, від якої залежить як ефективність, так і безпека готової продукції - одна з головних проблем виробників. При використанні наземних частин рослини (трави, листя, квітів, плодів, насіння) існує ризик виникнення проблем через надлишок органічних і мінеральних домішок; коренів з кореневищами, з мікробіологічною чистотою.

Контроль якості та безпеки лікарської рослинної сировини для отримання додаткового створення для нього терапевтичної основи зазвичай може відбуватися до того, як в нормативній документації буде дано визначення біології активних і активних активних, активних, активних і активних речовин, його активних і активних мікроорганізмів.

Слід зазначити, що реєстрація фітопрепаратів має свої особливості. З одного боку, вони використовують основні принципи доказової медицини, які реалізуються на різних етапах клінічних випробувань. З іншого боку, ряд лікарських рослинних сировинних матеріалів мають давню історію застосування в медичній галузі (полин, півонія, глід, фенхель, крес-салат, фенхель, крес-салат, фенхель).

ВООЗ публікує безліч монографій для подальшої оцінки ступеня вивченості та практичного обґрунтування використання рослини або його екстракту. У європейській практиці наукові дані широко використовуються для подальшого впровадження нового рослини перед практичним застосуванням, часто цілеспрямованим.

Створити основу для системи якості, призначеної для забезпечення безпеки та ефективності лікарських засобів, на основі досліджень та аналізу ризиків на кожному етапі.

Це слід підкреслити. Життєвий цикл продукту включає наступні заходи для нових та існуючих ліків:

- фундаментальні дослідження для пошуку нової молекули та вибору мішені;
- розробка фармацевтичної продукції;
- науково-дослідна та промислова інспекція;
- промислове (серійне) виробництво;
- продаж і вживання препарату;
- припинення виробництва.

ICH пропонує ідеологію розробки фармацевтичних продуктів ICHQ8: продукт розроблений з урахуванням вимог пацієнтів; технологічний процес реалізується з урахуванням поточних вимог до якості продукції; облік Дії допоміжних речовин і речовин; враховуються і регулюються критичні зміни в процесі; забезпечується моніторинг і контроль процесу для поліпшення знань, отриманих про процеси і кінцевому продукті.

Концепція фармацевтичного розвитку, прийнята в документах Ich Q8, Q9 і Q10, передбачає значне збільшення обсягу і ступеня експериментальних

досліджень і зниження ролі науки в створенні креативності.

Вперше інформація про розробку фармацевтичної продукції була представлена в структурі реєстраційного дос'є в ЄС відповідно до Додатка до Директиви Ради 75/338 / ЄС в пункті 4 частини 2 розділу 2.

Вимоги до розробки фармацевтичної продукції опубліковані в керівництві Заq1a" Розробка фармацевтичної продукції та валідація процесу ("розробка фармацевтичної продукції та валідація процесу") з урахуванням нормативного "документа "Розробка фармацевтичної продукції /Pharmaceutice CP15/QW65/QW" Керівництво " з розробки було введено в 1998 році.

З 2000 року ЄС прийняв поправку до цього документа CPMP / QWP / 054 / 98 " Дерево рішень щодо вибору методів стерилізації.

Додаток до Інструкції з розробки фармацевтичної продукції ("Дерево рішень для стерилізації").

У 2002 році в рамках процесу ІСН (етап 4) був розроблений єдиний технічний документ (STD), який регулював структуру реєстрації.

Існують деякі рекомендації щодо розробки фармацевтичних препаратів:

- Примітка CPMP / QWP / 155/96 до керівництва з розробки фармацевтичної продукції;
- CPMP / QWP / 054 / 98 дерево рішень для вибору методів стерилізації. Додаток до примітки до керівництва з розробки фармацевтичної продукції;
- CPMP / BWP / 328/97 розробка фармацевтики для біотехнології та біологічних продуктів - додаток до примітки до керівництва з розробки фармацевтичних препаратів;
- допоміжні речовини Заq9a в дос'є маркетингової заявки;
- CPMP / CVMP / QWP / 115/95 включення антиоксидантів і антимікробних консервантів в лікарські засоби;
- CHMP / QWP / 396951 / 06 допоміжні речовини в дос'є для реєстрації лікарських засобів;
- EMEA/CHMP/167068/2004 "керівництво з розвитку фармацевтичної промисловості" ("Керівництво з розвитку фармацевтичної

промисловості").

Показники і параметри, для яких встановлюється вихід, є критичними межами, що призведе до невідповідності роботи в процесі або виробництві, яке не відповідає стандартам або іншим критеріям відбору.

Критичні показники і параметри вимагають комплексних заходів контролю, включаючи контроль і параметри характеристик, пов'язаних з активністю речовини, матеріалів і компонентів для лікарського засобу, контроль умов експлуатації, контроль за роботою і функціонуванням приміщень, спеціальні методи контролю за роботою приміщень, моніторинг і контроль.

Керівництво ICH Q10 спрямоване на опис ефективної фармацевтичної системи якості (PHC), заснованої на принципах стандартів ISO 9000, містить вимоги GMP і Q8.

Принцип GMP полягає в тому, що належна якість закладена в процес організації виробництва, а не просто перевірено в кінцевому продукті. Згідно з правилами GMP, роботи виконуються підприємствами і виробництвом 104 країн.

Відповідно, можуть бути реалізовані умови і стандарти, згідно з якими будь-який зразок із серії виробів гарантовано повторює властивості всієї серії.

Таким чином, на якість готової продукції впливають абсолютно всі характеристики всіх відповідних етапів виробничого циклу. Тобто, щоб постійно забезпечувати якість продукції, необхідно контролювати не тільки готову продукцію, а й наступні етапи заготівлі та закупівлі сировини.

## **Висновки до розділу 1**

У даному розділі було розглянуто загальну теорію застосування міжнародної системи управління якістю у фармацевтичному виробництві. Стандарти підприємства які являються основою для організації та управління технологіями, яка підвищує якість виробництва та управління всіма організаціями та управлінням технологіями.

Звернено увагу на законодавчу та нормативну базу виробництва фітопрепаратів в Україні. А саме у виробництві фітопрепаратів, які, в свою чергу, мають складну природу і багатогранні характеристики. Слід зазначити важливу роль відіграє контроль вихідного матеріалу. Розглянуто виявлення потенційних ризиків, починаючи з вирощування сировини і протягом усього життєвого циклу продукту, визначення критичних точок виробничого контролю, визначення граничних параметрів у критичних контрольних точках, розробка системи моніторингу критичних контрольних точок, розробка коригувальних дій та їх застосування у разі негативних результатів моніторингу, розробка стандартних процедур контролю, документування отриманих даних.

## **2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ ПРОЦЕСУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ «СЕДАСЕН ФОРТЕ»**

Забезпечення якості-це загальний термін, який охоплює всі питання, які окремо або в цілому впливають на якість продукції. Це комплекс організаційних заходів, які використовуються для забезпечення відповідності якості лікарських засобів їх призначенню.

Характерною особливістю розливних препаратів з звичайних фармацевтичних продуктів, які готуються з використанням синтетичних матеріалів за рахунок вдосконалення технології виробництва, є розлив, що лікарські засоби готуються з використанням матеріалів розливного походження, які надходять з різноманітних графічних та комерційних джерел. В результаті не завжди вдається визначити умови вирощування і збирання рослинної сировини, обробку, здійснювану в процесі сушіння і зберігання. Рослинна сировина одного виду має істотні відмінності, це стосується хімічного складу та інших властивостей. Деякі процедури і методи, використовувані при виробництві і контролі якості лікарських засобів рослинного походження, відрізняються від тих, які використовуються для синтезу.

### **2.1 Якісний аналіз факторів забезпечення якості рослинних препаратів**

Вихідними матеріалами для виробництва фітопрепаратів є рослини і рослинні субстанції або готові препарати на їх основі. Слід підкреслити, що обсяг вимог до їх виробництва залежить від складного і мінливого характеру цих матеріалів, основні вимоги до яких викладені в стандарті.

Частина II: основні вимоги до активних речовин, що використовуються в якості сполучних матеріалів (GMPAPI);

Належна виробнича практика-лікарські засоби для використання людиною у ветеринарії Частина I: основні вимоги до лікарських засобів та Додаток 7: виробництво лікарських засобів рослинного походження (GMPFP);

- ЕМЕА / НМРС / 246816 / 2005: керівництво з належної практики ведення

сільського господарства та збору вихідних матеріалів рослинного походження (GACP).

- Вимоги до якості лікарських засобів рослинного походження, на додаток до перерахованих документів, встановлені керівними документами Європейського медичного агентства (ЕМЕА):

- СРМР /QWP/2820/00 & ЕМЕА /CVMP/815/00: Керівництво по специфікаціям: Процедури випробувань та Критерії прийнятності для Рослинних субстанцій, Рослинних Препаратів і Лікарських засобів Рослинного походження / Традиційних лікарських засобів рослинного походження;

- СРМР / QWP / 2819 /00 & ЕМЕА/CVMP/814 / 00: керівництво з якості лікарських засобів рослинного походження / традиційних лікарських засобів рослинного походження.

Слід зазначити, що " керівництво з якості лікарських засобів рослинного походження / традиційних лікарських засобів рослинного походження "є основним керівництвом, використовуваним в ЄС на етапі формування модуля якості реєстраційного досьє. Цей документ, поряд з поясненням термінології, вказує, які загальні і конкретні рекомендації з лікарських засобів рослинного походження слід використовувати на етапах і стадіях застосування. Особливу увагу вище зазначене керівництво приділяє наявності таких даних:

- чітко окреслено технологічний процес виробництва рослинної сировини і рослинних препаратів в якості діючих речовин;
- відповідність інструкціям ЕМЕА / НМРС / 246816/2005 керівництво з належної сільськогосподарської практики та збору (GACP) для вихідних матеріалів для рослин (2006);
- повна специфікація на кожен з видів рослинної сировини, для якого Показані якісні та кількісні показники відповідно до структури Європейської Фармакопеї;
- опис методу виготовлення рослинного препарату, а саме деталі міжоперативного контролю (МПК) відповідно до вимог СРМР / QWP / 486/95 для керівництва з перевірки процесу (2001);

- методи контролю сировини: рослинної сировини і рослинних препаратів;
- методи контролю вітамінів і мінералів відповідно до Інструкції з активними фармацевтичними інгредієнтами (активними речовинами);
- методи контролю допоміжних речовин;
- контроль готового рослинного препарату, який зобов'язаний забезпечити якісне та кількісне визначення активного компонента (маркера) оцінки мікробіологічних показників та інших вимірювань рідкісних лікарських засобів;
- тести на надійність разом з позначенням активного інгредієнта, яке повинно підкреслювати стабільність інших присутніх речовин. Похибка вмісту зазначеного компонента з відомою терапевтичною активністю протягом зазначеного терміну придатності не повинна перевищувати  $\pm 5\%$ .

У 2007 році ВООЗ випустила посібник по «хорошій практиці виробництва фітопрепаратів», який приурочений до тонкощів виробництва і належного постачання лісопродукцією.

Слід підкреслити, що в питаннях виробництва лікарських засобів національні стандарти більшості держав мають розділи або окремі документи. Варто відзначити, що в додатку 7 «виробництво фітопрепаратів», який діє в Україні, установка «цілительства. Належна виробнича практика » (2011 р.) до особливостей виробництва фітопрепаратів включає: забезпечення зберігання рослинної сировини, контроль специфікацій видимої сировини і технологічної документації, фільтрацію проб видимої сировини і безпосередня організація процесу контролю якості в подальшому процесі виробництва.

З урахуванням вищевказаних документів ЄС і ВООЗ в структурі національних стандартів проведена робота з розробки схеми забезпечення якості виробництва рослинних препаратів 2.1. ця схема виконана у вигляді причинно-наслідкової діаграми, так званої діаграми Ісіковой, що в свою чергу дозволяє враховувати велику кількість фактора. Діаграма дозволяє точно аналізувати потенційні ризики.



Згідно з діаграмою (рис . 2.1), основними потенційними факторами ризику були: технологічний процес, контроль якості, сировина, Сировина, методи, області застосування. Серед перерахованих вище основних факторів необхідно виділити більш-менш значущі і встановити відносини, здійснити їх розподіл.

З урахуванням особливостей перерахованих вище процесів виробництва і впливу на якість готового рослинного препарату і факторів, перерахованих на рис. 2.1, їх слід розділити на конкретні і загальні.

До конкретних відносяться: сировина рослинного походження, контроль якості сировини, проміжної і готової продукції, процесу. Ці фактори підлягають найбільш ретельному аналізу в ході даного дослідження.



Рис. 2.1 Причинно-наслідкова діаграма факторів забезпечення якості рослинних препаратів

Зазвичай основний вплив на якість майбутнього препарату надає сировина. Потенційні ризики, пов'язані з його якістю, аналізуються за допомогою ряду вторинних факторів, показаних на діаграмі. Наведено аналіз цих та інших ризиків, а також узагальнені підходи до забезпечення якості в процесі та входному контролі ЛРС з використанням аналізу даних «SPERCO Ukraine». При цьому необхідно враховувати всі зазначені на схемах фактори 2-го рівня.

При контролі якості готового рослинного препарату велике значення має вибір діючої речовини / маркера і розробка теодології його якості і кількості. Всі параметри специфікації розроблені відповідно до керівництва Gen для готових ліків і керівництвом по специфікаціям на рослинну сировину.

Під час подальшого тестування на стабільність, крім активного інгредієнта, необхідно перевірити й інші присутні речовини, наприклад, за допомогою друкованої хроматографії. Хроматографічні методи широко використовуються при аналізі рослинних препаратів, і їх перевірка є дуже важливим завданням сьогодні.

За винятком випадків, такі фактори, як обіцянки та персонал, мають суттєвий вплив на забезпечення якості LZRP. З точки зору інформації, викладеної в Ліцензійних умовах, стандартизовані вимоги як до персоналу, так і до приміщень повинні бути вказані тільки для фітохімічних речовин. Основні дослідження були віднесені до основного входного сировини, основного технологічного процесу, безпечного контролю якості обладнання, яке відіграє значну роль в процесі фармацевтичної розробки і подальшого впровадження нових оригінальних рослинних препаратів.

Виробничі потужності при виробництві ЛЗРП, як і в інших фармацевтичних галузях, повинні відповідати логічній послідовності виробничого процесу. З точки зору властивостей сировини велике значення має регулювання температури і вологості повітря, його фільтрації і більш ефективною вентиляції. Слід зазначити, що зважування рослинної сировини повинно проводитися безпосередньо в окремому від загального виробничого процесу приміщенні. Щодо запобігання перехресного забруднення та полегшення очищення при

утворенні пилу (відбір проб, зважування, подрібнення, змішування та операції з необробленими продуктами). Склади повинні бути досить великими для подальшого замовлення і зберігання різних категорій сировини. Ємності різних розмірів слід розташовувати таким чином, щоб забезпечувалася вільна циркуляція повітря в приміщенні. У зоні зберігання матеріали повинні бути захищені від впливу погодних умов і належним контролем умов зберігання (Т, RH). У відповідних приймальних місцях повинна бути передбачена можливість очищення тари з рослинною сировиною. Слід підкреслити, що на складах повинні бути окремі майданчики: для підкарантинних матеріалів, дозволеної рослинної сировини і викинутих трав. Рослинна сировина вимагає ефективного захисту від продуктів життєдіяльності тварин і різних мікроорганізмів, а також профілактики цього процесу.

Співробітники і співробітники відділу контролю якості зобов'язані пройти додаткове (спеціальне) навчання з лікарських рослин (ботаніка, біохімія, біохімія). Відповідальна особа повинна мати конкретні питання переробки та контролю якості рослинної сировини та рослинних препаратів. Слід зазначити, що рослинний матеріал має потенційний ризик зараження різними мікроорганізмами, які можуть динамічно розвиватися в процесі його збору і переробки. Суворе дотримання відповідним персоналом санітарних вимог в процесі виробництва запобігає подальшому забрудненню рослинної сировини і готових рослин. Працівники, які мають безпосередній контакт з рослинними матеріалами, повинні бути забезпечені всіма засобами індивідуального захисту: масками, рукавичками, окулярами і захисними окулярами. Людям, які мають ознаки алергії або схильність до неї, заборонено працювати з рослинною сировиною.

Обладнання для фітохімічного виробництва, як і інше Фармацевтичне обладнання, має відповідати вимогам належної виробничої практики. Експлуатаційні характеристики обладнання повинні забезпечувати виконання виробничого завдання в робочому діапазоні навантажень. Технічні характеристики обладнання повинні відповідати плановій номенклатурі та

обсягам випуску даної продукції. Матеріал обладнання не повинен контактувати з рослинною сировиною або продуктами, служити джерелом забруднення проміжної і готової продукції.

Кваліфікація найважливішого обладнання, перевірка процесів і контроль змін забезпечують відтворюваність виробничого процесу, тим самим гарантуючи ефективність і стабільність. Досить часто активні речовини в фітотерапії, що відповідають за лікувальний ефект, точно не відомі. При цьому збереження складу і технології лікарських засобів, отриманих в результаті фармацевтичної розробки в промисловому виробництві, гарантує гарантію.

Виробник лікарських препаратів рослинного походження повинен гарантувати, що для виробництва всіх рослинних продуктів використовуються хороші практики. Технологія підготовки заводу повинна мати відповідні критичні етапи і показники, розроблена схема і методи міжоперативного контролю (МПК).

Загальний підхід і стандартизований алгоритм фармацевтичної розробки ЛЗРП розглядаються в підрозділі 2.2.

Особливістю виробництва екстракційних препаратів є значний обсяг робіт на виході, який може бути виданий в день виробничих приміщень, ємності для їх зберігання повинні бути марковані для переробки і-вацца відповідно до розробленого порядку. Також слід підкреслити, що легке розпилення рослинного матеріалу при розробці процедури запобігає перехресне забруднення і очищає обладнання. Відповідно до того, що основний сегмент ЛЗРП представлений екстракційними препаратами, більш детальний аналіз ризиків був проведений при виробництві екстракційних препаратів.

Науково-практичні підходи до проведення фармацевтичної розробки рослинних лікарських засобів

Реєстраційне досьє у форматі ЗТД містить інформацію з фармацевтичної розробки готового лікарського засобу у розділі 2.2. «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка»), який складається з таких пунктів і підпунктів:

2.2.1 «Components of the Drug Product» («Компоненти лікарського препарату»):

2.2.2 «Drug Substance» («Лікарська речовина»);

2.2.3 «Excipients» («Допоміжні речовини»);

2.1 «Drug Product» («Лікарський препарат»):

2.2 «Formulation Development» («Розробка складу»);

2.3 «Overages» («Надлишки»);

2.4 «Physicochemical and Biological Properties» («Фізикохімічні та біологічні властивості»);

2.5.1.1.1 Manufacturing Process Development» («Розробка виробничого процесу»);

2.5.1.1.2 «Container Closure System» («Система контейнер/закупорювальний елемент»);

2.5.1.1.3. «Microbiological Attributes» («Мікробіологічні характеристики»);

2.5.1.1.4. «Compatibility» («Сумісність»).

Проведені фармацевтичні розробки для рослинних препаратів також містять перераховані розділи, проте їх зміст і обсяги мають істотні відмінності. Слід зазначити, що це пов'язано з властивостями активної речовини (рослинної сировини або рослинних препаратів), яке має мінливий якісний і кількісний склад. При формуванні алгоритму фармацевтичної розробки фітопрепаратів ми керуємося сучасним науковим підходом до розвитку фармацевтичної якості. За його словами, Фармацевтична розробка здійснюється з урахуванням останніх наукових даних, знань і сучасного досвіду в області значущих завдань. Слід зазначити, що одним з найважливіших завдань, що стоять перед фармацевтичними заготовками (QBYD), є спрощення розробки стратегії управління технологічним процесом, яка може компенсувати вплив змінної вихідної сировини на якість старого сиру, сирого сиру, старого сиру. процес

З урахуванням загальних принципів управління якістю при розробці був розроблений загальний алгоритм фармацевтичного розвитку фармацевтичних компаній з видобутку і прекурсорів. При цьому необхідно враховувати

попередній досвід підприємств у розробці лікарських засобів:

«SPERCO» Україна, «Урохол» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»).

## **2.2 Оптимізація вибору ЛРС і розробки складу РЛЗ**

В цілому сучасні підходи до фармацевтичного розвитку фармацевтики дозволяють надалі комплексно застосовувати всі досягнення сучасної науки. У сучасному світі широко використовуються комп'ютерні методи при прогнозуванні фармакологічної активності, взаємодії окремих речовин, віртуального скринінгу. З точки зору, використання програмного забезпечення у фармацевтичній розробці ПМПС щодо вибору лікарських рослин та їх синтезу може бути гідним високої ефективності,

При створенні цього алгоритму (рис . 2.2) необхідно враховувати наявний досвід відповідно до визначення оптимальних підходів до окремих етапів фармацевтичного використання.



Рис. 2.2 Алгоритм фармацевтичної розробки ЛЗРП



Зокрема, раніше разом з моїм науковим керівником П.І. Кулаков розробив прогноз фармакологічної активності програми. PASS при обґрунтуванні композиції лікарських рослин у лікарському засобі «Седасен-Форте» виробництва «SPERCO Україна».

Слід зазначити, що нами було запропоновано об'єднати стандартну лохіко-структурну атаку, яка заснована на загальноприйнятих традиціях народної медицини і загальноприйнятих принципах фітотерапії, а також комп'ютерне прогнозування, PASS (Prediction of activity spectra of synthesised substances) який в свою чергу прогнозує близько 3500 видів біологічної активності, включно з такими фармакологічними ефектами як: мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність.

Незважаючи на те, що ця програма призначена для прогнозування обґрунтування, ми вважаємо, що вона дозволяє нам оцінити внесок окремих БАР у фармакологічно позитивний ефект, запропонувати оптимальне співвідношення розтягнутих оптичних компонентів, далі рекомендується вибирати Маркери для стандартизації. Це зазвичай дозволяє уникнути необхідності виділення і фармакологічних досліджень окремих груп БАР.

На сьогоднішній день існують більш інноваційні методи віртуального скринінгу, зокрема, док-дослідження, але вони вірні з точки зору специфічної і загальної фармакології рецепторів. З урахуванням попередніх досліджень ми склали дерево рішень для доведення складу РЛС (мал. 2.3).

У групі комбінованих лікарських баз, в якій екстракти стандартизовані, доцільно вивчити економічну доцільність готового екстракту і його кращу якість для страхування в кризових ситуаціях виробництва і допустиму ймовірність взаємодії основної дії.

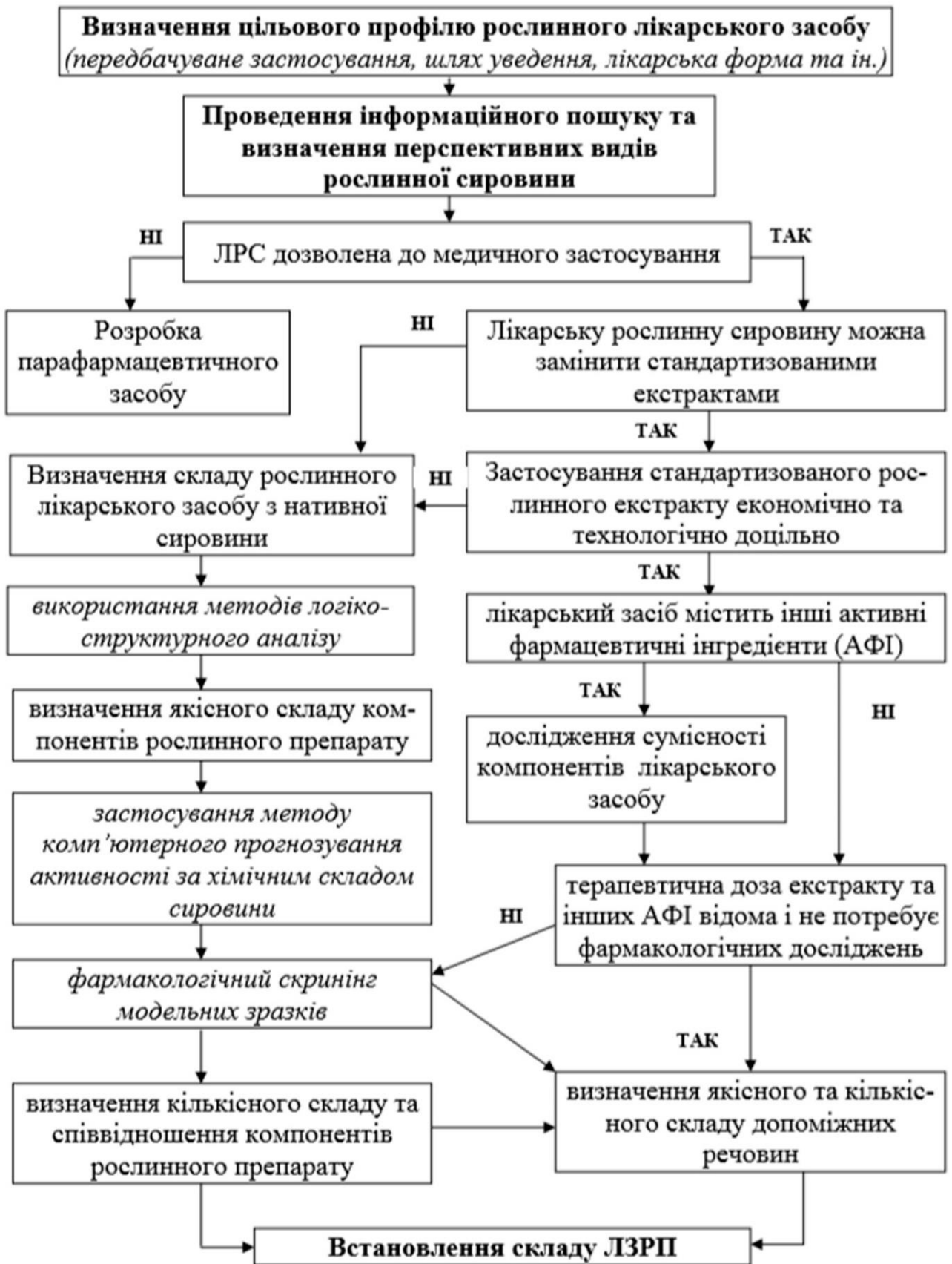


Рис. 2.3 Алгоритм досліджень з обґрунтування складу ЛЗРП

### 2.3 Розробка технології (технологічні дослідження) ЛЗРП

Слід зазначити, що якість майбутньої РЛС, як і будь-який інший, значною мірою залежить від здатності підприємства реалізовувати постійний і надійний результат технологічного і технічного прогресу. У розвитку технології, пов'язаної з використанням ЛРС, велике значення мають склад і кількісний вміст БАР в сировині. Також необхідно враховувати його фізико-хімічні властивості і технологічні параметри.

Для забезпечення стандартного результату процесу екстракції ЛРС найбільш важливими є розмір частинок ЛРС, в результаті якого вони подрібнюються, і вміст вологи, що дозволяє здійснювати процес кореляції в процесі кореляції. При створенні алгоритму (рис. 2.2) і побудові дерева рішень доцільно зробити акцент на розвитку технології виробництва РЛЗ (рис. 2.4). Тут ми проаналізували основні принципи промислової технології РЛЗ, загальну характеристику РЛЗ та аналіз фізико-хімічних властивостей з урахуванням технологічних параметрів різних серій ЛРС на «SPERCO Україна» та ДКП «Фармацевтична фабрика». Врахували загальні фармакотехнологічні закономірності, які пізніше були встановлені в подальший розвиток фітотерапії стреси і стреси. Проф. Кулаков П. І.

У процесі розробки технології лікарського засобу з лікарської рослинної сировини аналізуються ті ж властивості, які в майбутньому несуть можливі ризики впливу на рослину. Для екстракційних препаратів це такі характеристики: вологість, ступінь подрібнення сировини, характерні дані. Таким чином, це важливо через процес екстракції ЛРС. Таким чином, ці цифри повинні бути стандартними для всіх партій ЛРС, що беруть участь у виробництві. У майбутньому вони повинні дотримуватися суворих стандартів у виробничому процесі і стандартизуватися в контексті фармацевтичного розвитку.

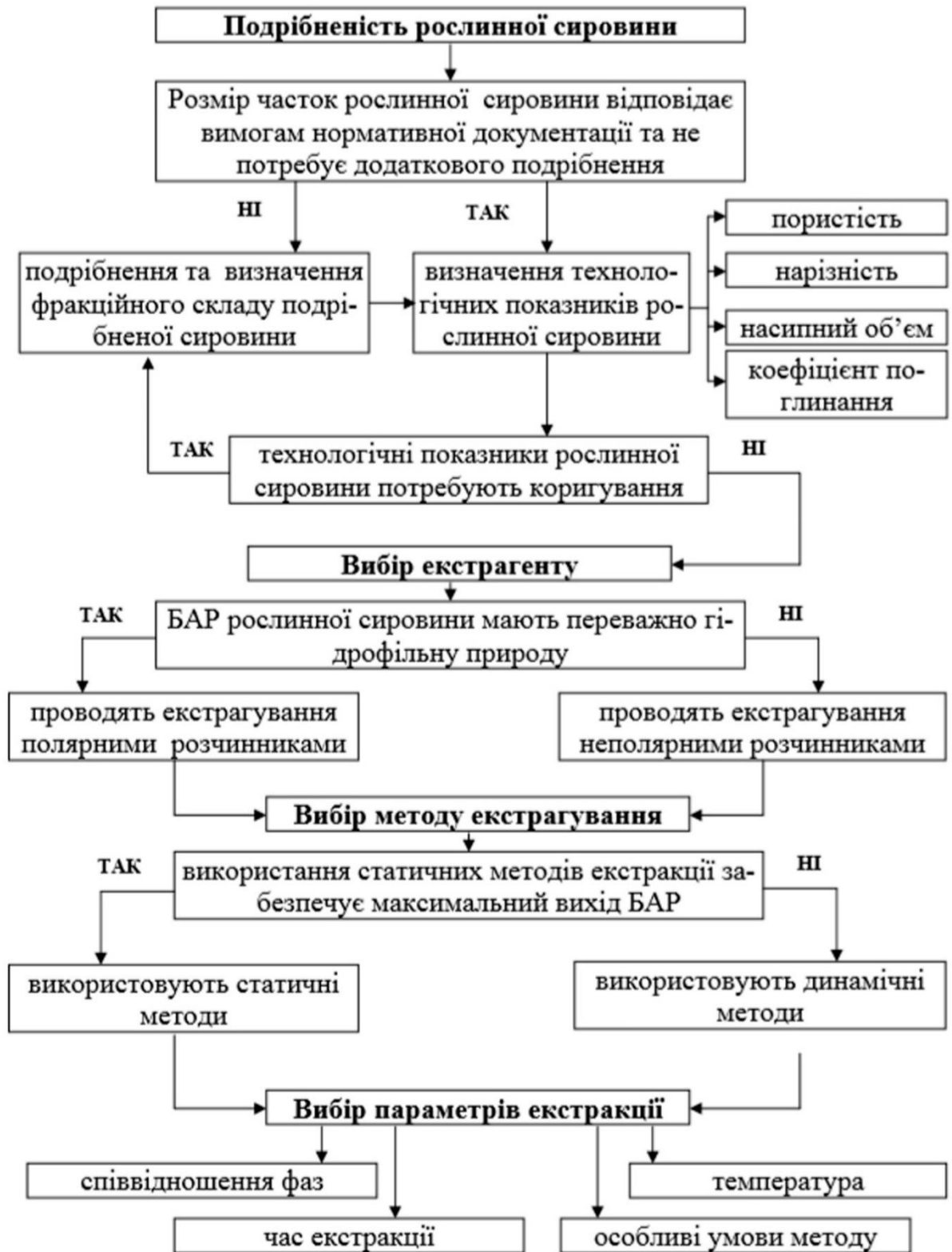


Рис. 2.4 Алгоритм проведення технологічних досліджень екстракційного ЛЗРП

Саме таке комплексне визначення оптимальних характеристик ЛРС, а саме: обладнання, сучасна технологія, може дати стабільний результат відповідно до наявності та кількісного вмісту БАР в екстракті і, як наслідок, стабільний

фармакологічний ефект.

Ще одним джерелом потенційних ризиків на даному етапі для повних екстрактів є використання різних органів рослин, що розрізняються за гістологічним складом, що мають різну ступінь подрібнення та технологічні властивості.

Слід зазначити, що при розробці цього препарату для лікування неврозів, стресів і порушень сну існувала специфічна залежність між ступенем подрібнення і технологічними параметрами. Отриманий прогнозований результат, що свідчить про збільшення об'ємної щільності при більшій фрагментації ЛРС. В результаті також було виявлено, що насипна маса, незважаючи ні на що, залишається досить низькою (що в цілому характерно для таких видів ЛРС, як листові і трав'яні), що і є причиною зносу. Подібна тенденція спостерігалася і при дослідженні коефіцієнтів поглинання екстрагенту. Встановлено, що при дробленні ЛРС на частинки розміром менше 1 мм Витрата екстрагенту збільшується на 1015%.

В ході роботи проаналізовано фізико-хімічні та технологічні властивості різних серій ЛРС на підприємствах «SPERCO Україна» і ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (табл. А.1, додатки). На перелічених підприємствах є види ЛРС, що входять до складу різних препаратів. Технологічні властивості лежать в основі для зазначених об'ємах, в основі яких лежить суха і набухла сировина, а також розрахунки співвідношення сировини та екстрагенту, вибору обладнання для подальшого проведення процесів подрібнення, екстрагування, транспортування та ін. [5]

Даний аналіз був проведений з метою порівняння перерахованих вище характеристик і обґрунтування необхідності / відсутності визначення даних параметрів для кожної конкретної партії ЛРС для різних лікарських засобів. За результатами стає ясно, що технологічні параметри істотно розрізняються навіть при порівнянні однакових ЛРС, використовуваних на різних типах підприємств. Для подальшого забезпечення отримання стандартного результату технологічного процесу доцільно розрахувати технологічні параметри сировини

в процесі фармацевтичної розробки. Слід підкреслити, що деталі для кожного виду ЛРС. У процесі виробництва препаратів для тотального вилучення при підпалі найбільше значення матимуть технологічні параметри суміші лікарських рослин, а також властивості рослини, а саме ті властивості, що будуть в подальшому закладені до технологічного процесу, як критичні.

Ці технологічні параметри цієї лікарської рослинної сировини та їх сумішей мають можливість використовувати для подальших розрахунків процесу екстракції при розробці технології багатокomпонентних рослинних препаратів у вигляді настоек та рідких екстрактів.

### **2.3.1 Підбір допоміжних речовин у складі рідких рослинних лікарських засобів**

Вибирайте допоміжні речовини, їх концентрації і характеристики, які можуть в подальшому вплинути на функціональні властивості препарату (наприклад, стабілізатор і біодоступність) або здатність виробляти, непотрібна функція не повинна бути видна. Обраний варіант оптимального екстрагента (розчинника) є одним з основних питань, пов'язаних з виробництвом галенових препаратів, так як залежить від кількості діючих і екстрагованих речовин. Як правило, в якості розчинника часто використовується еквівалент етилового спирту в залежності від ступеня гідрофільності екстрагованих речовин. Головна перевага цієї спиртового середовища в тому, що алкоголь є багатофункціональним допоміжним засобом. Варто відзначити, що крім основної ролі «універсального» екстрагента, він виконує роль стабілізатора і консерванту.

Фармакологічна дія комбінованого фітотерапевтичного засобу досягається не одним хімічним з'єднанням або групою препаратів БАР, а певною кількістю речовин, присутніх в екстракті. Дуже важливо, які члени групи йдуть в розчин, тому що всередині однієї групи ці речовини відрізняються не тільки своїми фізико-хімічними і особливими властивостями.

Основну роль відіграє той факт, що індивідуальна кількісна оцінка кожного виду ЛРС в комбінованому препараті практично неможлива. В результаті кількісна оцінка сумісна для двох і більше видів цього рослинного матеріалу, наприклад, групове визначення кількості властивих флавоноїдів, терпеноїдів чи інших груп БАР. Визначення загальної суми екстрактивних речовин є загальнорозповсюдженим інструментом при дослідженні впливу на типологію тих чи інших допоміжних речовин та технологічних чинників, як на ефективність процесу екстракції, так і наякий найбільшу доцільність застосовування при розробці комбінованих рідких ЛРЗ.

Таким чином, слід підкреслити, що був проаналізований попередній досвід типології фармацевтичної розробки і запропонований загальний алгоритм екстракції і комбінаторів. Для подальшого експериментального підтвердження ефективності вищезгаданого алгоритму була проведена Фармацевтична розробка комбінованого препарату зі зі стандартизованим рослинним екстрактом «Седасен-Форте».

#### **2.4 Стандартизація процесів входного контролю рослинної сировини**

Слід зазначити, що одним з найбільш ефективних кроків у забезпеченні якості фітопрепаратів є чіткий початковий контроль лікарської рослинної сировини. Беручи до уваги велику кількість публікацій, що стосуються якості лікарської рослинної сировини в цілому, можна підсумувати, що на сьогоднішній день не сформульований розпливчастий алгоритм цього процесу, а це свідчить про те, що на даному етапі він визнаний непроникним для регенерації постачальники *dorm*. Така актуальність таких досліджень обумовлена ще й тим, що в даний час в Україні (єдиній країні СНД) відповідний документ про підтримку належної якості ЛРС при вирощуванні офіційно виданий тільки в 2012 році. Таким чином, вітчизняні виробники стандартних фітопрепаратів мають можливість купувати якісну і сертифіковану продукцію

gasp LDS, причому тільки за кордоном. Слід підкреслити, що ця сировина має набагато вищу ціну і значно погіршує цінову політику в області конкурентної прополки.

Слід зазначити, що значна частина лікарських рослин, що використовуються в майбутньому українськими виробниками, або вирощуються тільки на конференції України або в регіоні, може не відповідати сертифікатам, виданим відповідно до постачальників GACP, або бути принципово штучними морфологічними склад ґрунту, запас кліматологічний або власний запас в та ін.

Типова вихідна рослинна сировина є одним з основних чинників потенційного ризику у сфері виробництва рослинних препаратів. Для того щоб значно зменшити рівень потенційного ризику можна, якщо використовувати сировину, яка має точно визначений виробничий процес, як діючої субстанції, яка забезпечує належне використання стандарту з типової практики отримання та збору вихідної сировини рослинного походження (GACP).

Повна специфікація кожної рослинної речовини, включаючи ідентифікацію рослини, частини рослини, видів рослин і видів рослин; інформація про місце і час збору врожаю, докладних етапах розробки, обробки в процесі вирощування (наприклад, використані пестициди і хімікати), післязбиральної обробки (метод сушіння та ін.) необхідна для правильного виконання початкового контроль сировини.

Якщо рослинний матеріал може бути важким, параметри процесу додатково контролюються на предмет мікробіологічної чистоти, залишків пестицидів і хімічних фумігантів, радіонуклідів або наявності таких нетипових забруднень або небажаних будинків. Основні правила зберігання типової рослинної сировини вимагають щодо захисту сараїв від можливих шкідників.

Надалі технологічний процес виробництва рослинних препаратів, на окремому етапі підготовки сировини, процес вимагає складної процедури очищення від дрібних, механічних.

Дана технологічна документація буде містити докладний опис всіх можливих операцій, яким піддається цей рослинний матеріал.



### **2.4.1 Дослідження властивостей лікарської рослинної сировини та їх вплив на якість лікарського препарату**

Слід зазначити, що деякі зарубіжні виробники (наприклад, «Біоноріка», Німеччина) впровадили систему так званого «фітонірингу», що дозволяє забезпечити специфічні якості ЛРС, тобто така система не характерна для українських виробників. При відсутності постійної сертифікації гаср виробники намагаються додати впевненості в якості ЛРС непрямыми факторами.

Термін покупки і попуки ЛРС. Відомо, що кожен ЛРС має свій час відбору проби, при якому він має найбільший склад бруска, який таким чином забезпечує фармакологічний ефект. Узагальненим у зв'язку з закономірностями обміну речовин в різних органах рослин є збір кори ранньою весною, влітку і восени, трав і листя - до їх цвітіння, яке носить виключно індивідуальний характер. і після дозрівання їх підземних органів пізньої осені. З точки зору вищесказаного: ЛРС доцільно купувати у відповідний сезон, особливо це стосується збору трави, листя, коренів. У цьому контексті слід зазначити, що з часом існують потенційні ризики того, що ЛРС не були зібрані в пік сезону накопичення або мають інші пропорції, які не відповідають стандартам, що також є загрозою і може мати значний вплив.

Беручи до уваги наведені відомості, слід зазначити, що з урахуванням ЛРС видів, використовуваних для приготування лікарських засобів «SPERCO Україна» і ТОВ ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», рекомендації позицій, що стосуються Вітчизняної активної посадки, були улюбленими.

Рекомендації щодо правильного сушіння та зберігання після збору врожаю.

На даному етапі існує надзвичайно велика кількість потенційних ризиків, які, в свою чергу, пов'язані з якістю ЛРС. Неправильна сушка або неправильне зберігання можуть привести до розкладання біологічно активних речовин або утворення їх неактивних похідних. Надлишок вологи може привести до гниття і шкідливих речовин. На цьому етапі існує певний ризик зараження брудом і

шкідниками. Потенційний ризик погіршення якості ЛРС під час зберігання дещо знижується за рахунок скорочення часу між покупкою ЛРС і оптимальним періодом покупки.

У деяких випадках невідповідність ЛРС основним вимогам якості видно неозброєним оком, але в цілому це проявляється тільки в процесі перевірки. Таким чином, важливо забезпечити стандартизацію використовуваного ЛРС з використанням відповідної специфікації [6].

### **2.5.2 Визначення показників специфікації для вхідного контролю ЛРС**

Технічні характеристики є одним з елементів основної стратегії контролю активних речовин і лікарських засобів і розроблені з метою гарантії якості і послідовності характеристик продукту. Вибір відповідних показників і якісних методів тестування для специфікацій проводиться скоріше для підтвердження якості активної речовини і лікарського засобу, ніж для їх загальних характеристик. Положення 42, 3.2: 2004, яке регулює розробку специфікацій, контрольних тестів і критеріїв для введення нових лікарських засобів, не відноситься до медицини. Інструкція з специфікації: процедури тестування та критерії допуску для рослинних речовин, лікарських засобів рослинного походження та лікарських засобів рослинного походження / традиційні лікарські засоби рослинного походження, що використовуються при розробці та реєстрації нових лікарських засобів рослинного походження в ЄС., Лікарські засоби рослинного походження та лікарські засоби рослинного походження / традиційний Трав'яний CP) / QWP / 2820 / 00 Rev.1; EMEA / CVMP / 815 / 00, який набрав чинності 01.10.2006.

Слід зазначити, що при розробці специфікації для LRS значна увага приділяється показникам, що становлять цільовий профіль якості, що найбільш важливо для безпеки та ефективності.

Роль вищевказаної специфікації виконує фармакопейна монографія, і її використання є обов'язковим для виробників. Якщо LRS не описаний в жодній

фармакопеї, виробник повинен розробити для нього розумну специфікацію з урахуванням майбутньої обробки і знання ключових маркерів, що є ключовим фактором.

Основні тести ЛРС включають такі параметри, як: втрата маси сировини при сушінні; звичайна зола; зола, нерозчинна в соляній кислоті; домішки і т.д. виробники також повинні визначити мікробіологічну чистоту, забруднення пестицидами, шкідниками та іншими хімічними домішками.

Віднесення ЛРС до необхідного роду і виду здійснюється шляхом морфологічних і мікроскопічних досліджень.

Гарантувати якість продукції рослинного походження можна тільки в тому випадку, якщо точно визначено склад лікарської рослинної сировини. Вивчення фізико-хімічних властивостей рослинної сировини має велике значення для встановлення функціональних характеристик препарату, визначення параметрів виробництва. Одним з результатів цих досліджень є розробка специфікації на рослинну сировину. Ефективність препарату обумовлена кількісним вмістом біологічно активних речовин, що володіють специфічною фармакологічною дією. Безпека препарату характеризується відсутністю побічних або токсичних ефектів.

Перераховані вище фактори безпосередньо залежать від хімічного складу рослинної сировини, визначення якого є першим кроком в розробці рослинного препарату.

Форма заявки однієї рослинної сировини у вигляді лікарських засобів, що відрізняються лікарською формою, фармакологічною дією, вимогою внести додаткове введення в специфікацію ідентифікації та аналізу реакції будь-якої групи. Одним з яскравих прикладів вищевказаного підходу є квіти меліси лимонної, які в свою чергу входять до складу 5 препаратів, вироблених фармацевтичною компанією "СПЕРКО Україна" у вигляді рослини. За даними ГФ СРСР XI Вид.

Квітки меліси лимонної містять екстрактивні речовини, які екстрагуються 70% етанолом (не менше 35 %). Європейська фармакопея, а також Державна

фармакопея України регламентують кількісний вміст флавоноїдів (не менше 0,4% у перерахунку на гіперозид). Оцінка якості квіток меліси лимонної з флавоноїдами може служити об'єктивним показником при виробництві зборів і настоянок, також стандартизованих для шпрот. Важливим фактором для отримання бажаного ліпофільного екстракту є вміст каротиноїдів в сировині, але воно не нормується фармакопеями. Слід зазначити, що даний показник був додатково включений в специфікацію підприємства і визначається вхідним контролем. За результатами аналізу 100% партій сировини, отриманих у 2010-2012 роках, відповідають вимогам щодо технічного вмісту ряду флавоноїдів. Вміст суми каротиноїдів коливався від 23,2 до 98,7 мг/% і в 50% випадків не відповідав вимогам розроблених технічних характеристик. Тобто включення додаткового кількісного показника дозволило диференційовано використовувати сировину для виробництва декількох препаратів, контрольованих групою.

#### **2.4.2 Стандартизація процесу вхідного контролю рослинної сировини на фармацевтичному підприємстві**

Вхідний контроль лікарської рослинної сировини на підприємствах виконується суто працівниками контролю якості рідно відділу з методиками "швидкості виведення зразків лікарської рослинної сировини", стандартними роботами "визначення числових показників у рослинних сировинах і зборах з рослинною сировиною", "мікроскопічний рослинний аналіз зборів з рослинної сировини", "критерій визначення зараженості рослинної сировини коморними шкідниками", "визначення зовнішніх ознак рослинної сировини", "визначення вмісту вмісту з рослинної сировини і колекцій з вмістом сиру.

За результатами вступного контролю ЛРС за 2006-2011 роки 97 партій рослинної сировини були забраковані і повернуті постачальникам. Аналіз виявлених невідповідностей показників специфікації представлений у вигляді діаграм на рис. 2.5.

Необхідно звернути увагу на дані, показані на рис. 2.5 відносяться виключно до загальної кількості виявлених порушень. Як видно з малюнка, в 50% викинутої сировини в ході попередньої перевірки виявлені недоліки. Істотна різниця в кількісному вмісті бару досить висока - 29,7 %, в якому відносна частка LRS, яка в свою чергу контролюється вмістом ефірних масел, становить більше 60 %.



Рис. 2.5 Діаграма невідповідностей показників специфікації рослинної сировини повернутої постачальникам

Одним з питань, що виникають при відборі лікарської рослинної сировини, є відбір і забезпечення репрезентативності зразка і зразка, відібраного для аналізу. Часто партія лікарської рослинної сировини, що має єдиний загальний сертифікат якості, є неоднорідною, що виявляється при первісній перевірці або в процесі відбору проб. Розроблена стандартна робоча методика "відбір проб лікарської рослинної сировини" передбачає поділ партії ЛРС на однорідні і зовнішні для зовнішніх.

Щоб визначити потенційні ризики для якості, пов'язані з LRS, ми вивчили і

узагальнили результати фармакогностичного аналізу більш ніж 40 типів LRS, які вийшли на перший план.

Як видно з таблиці, деякі види невідповідностей характерні для деяких органів рослин: листя, квітів, трав. Важко погодитися з тим, що для трави чебрецю, меліси лимонної, валеріани, м'яти, полину, звіробою і конюшини, для яких нормовано вміст стебел і їх товщина, спостерігається постійне перевищення вищевказаних показників. Слід мати на увазі, що типовою несумісністю для такої сировини, як листя, можна назвати наявність домішок в інших частинах рослин (стеблах, квіткових стрілках і т.д.), найчастіше це спостерігається в листі. Загальною невідповідністю при товарному аналізі квітів можна назвати перевищення вмісту висипу квітів і домішки інших частин рослини. Зазначені відмінності окремих видів рослинної сировини показані на рис. 2.6.

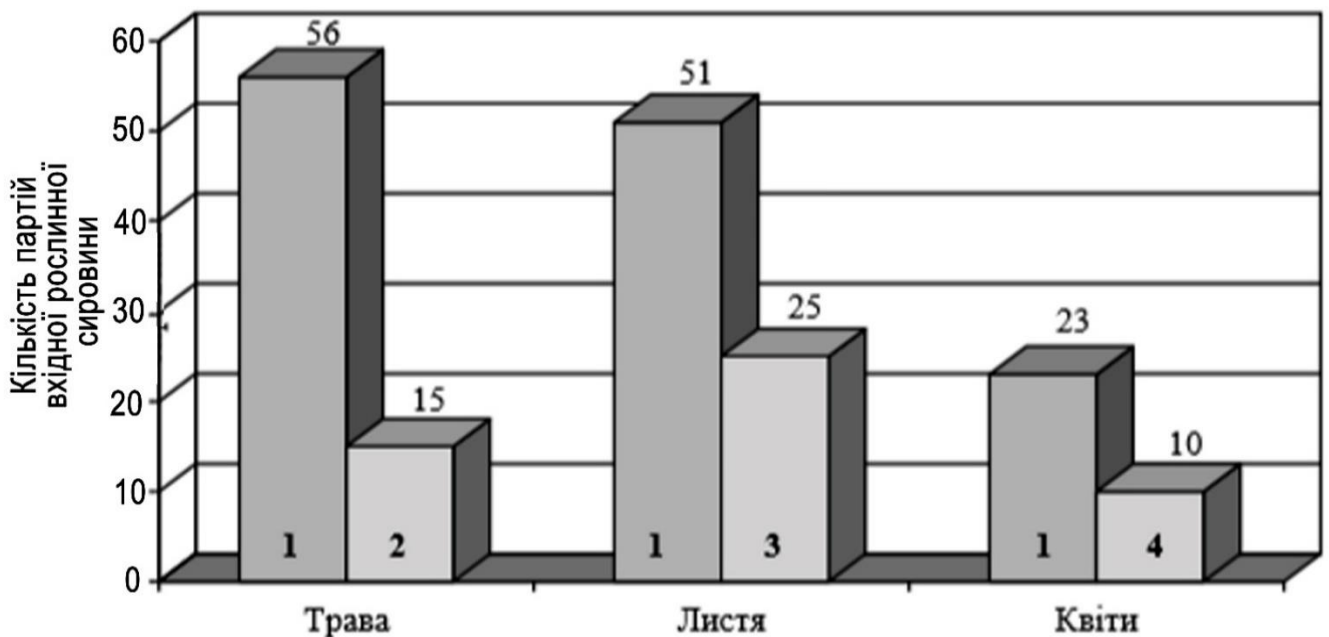


Рис. 2.6 Діаграма найбільш типових невідповідностей видів рослинної сировини:

- 1 – загальна кількість невідповідностей вказаного виду сировини;
- 2 – відхилення за показником – вміст стебел діаметром більше зазначеного у специфікації;
- 3 – відхилення за показником – вміст інших частин рослини.

Відносні значення типових відмінностей в їх загальній кількості (Рис. 2.6) варіюються від 26% для трави до 49% для листя.

Втрата маси при сушінні і звичайна зола часто виходять за рамки норми або знаходяться в прикордонній зоні для коренів, кореневищ та інших органів рослин, які знаходяться під землею. Необхідно враховувати, що визначені показники якості, для яких найбільш поширена відмінність від специфікації кожного найменування рослинної сировини.

До найбільш важливих показників лікарської рослинної сировини відносяться такі фактори, як зараженість комор шкідниками II і III ступеня, ідентифікація та кількісний вміст активних біологічних речовин, рівні радіонуклідів, наявність домішотних запасів, наявність домішотних запасів, кількісні запаси. У разі невідповідності критичних показників нормативним вимогам, партія LRS відхиляється і підлягає поверненню постачальнику. Рослинна сировина, що не відповідає критеріям радіаційної безпеки (радіонукліди цезій - 137 і стронцій-90) і перевищує допустимі норми, вилучається з обігу і знаходиться під контролем.

До некритичних показників LRS відносяться ті фактори, які можуть бути поліпшені після додаткових процедур (сушка, подрібнення, просіювання і т.д.), що, в свою чергу, збільшується. Слід також зазначити, що до некритичних показників LRS відносяться: втрата маси сировини при сушінні, вміст домішок (інших частин рослин, мінеральних і органічних домішок), різниця.

Таким чином, відхилення від вимог специфікації вимагають розробки стандартної процедури, що дозволяє оцінювати результати вхідного контролю LRS і прийняття рішень.

Пропонований алгоритм організації та проведення вхідного контролю сировини на підприємстві з урахуванням аналізу ризиків якості представлений на рис. 2.7. Даний алгоритм реалізований у виробничій діяльності ТОВ "СПЕРКО Україна" та ТОВ ДКП "Фармацевтична фабрика".

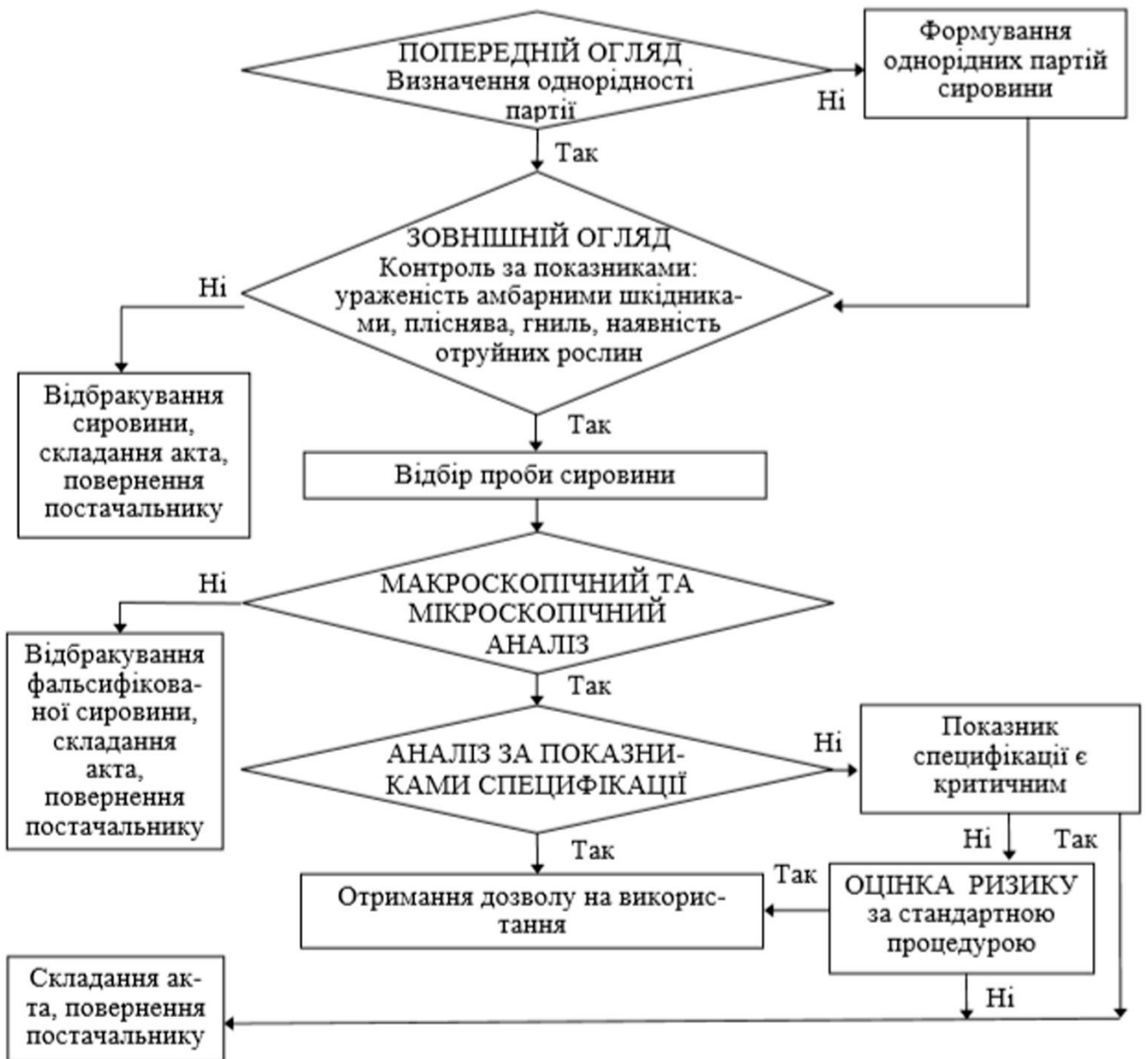


Рис. 2.7 Алгоритм процесу проведення вхідного контролю рослинної сировини на підприємстві

В даний час стандартизовані екстракти LRS стали більш доступними на світовому фармацевтичному ринку. Використовуйте окрему групу активних фармацевтичних інгредієнтів для збільшення виробництва і дуже зручно використовувати для продуктів, так як це дозволяє уникнути використання екстракційних, а іноді і токсичних розробок у виробничому середовищі підприємства в свою чергу.

При використанні стандартизованих екстрактів виробник має можливість знизити потенційні ризики, пов'язані з факторами, що впливають на якість LRS.



Стабільна кількість маркерів фармакологічної активності дозволяє забезпечити стабільний склад готових лікарських форм, отриманих з цих екстрактів. Можна стверджувати, що використання цих капюшонів економічно виправдано. На наш погляд, такий підхід економічно виправданий, а також вигідний, коли мова йде про LR, вирощених за кордоном, так як вимагає високих транспортних витрат. Вміст бару вимірюється в процентних одиницях, що часто становить менше 1 %. У цьому випадку вміст LRS, який необхідно обробити для отримання кінцевого продукту, в десятки і сотні разів перевищує кількість екстракту. У процесі виробництва з використанням стандартизованих екстрактів вирішується ще одна проблема, а саме проблема необхідності утилізації шроту LRS.

ТОВ "СПЕРКО Україна" сьогодні не використовує кількісні витяжки. Продукція підприємства в основному являє собою збори або сумарні екстракти лікарських рослин. А це, в свою чергу, може бути так, що екстракційна обробка при його виробництві також використовується для отримання екстракту власного виробництва (з метою підготовки необхідних екстрактів для виробництва).

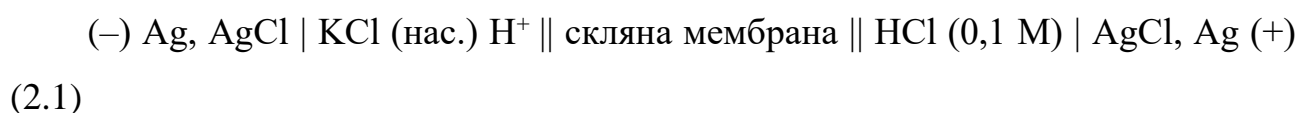
Що стосується препарату Седасен-Форте, ми запропонували використовувати стандартизований екстракт листя м'яти, який має нормалізований вміст сенозидів. За даними економічної служби SPERCO Україна, такий підхід виявився більш економічним, що впливає на кінцеву вартість препарату [7].

## **2.5 Впровадження визначення активної кислотності (pH) як додаткового проміжного етапу для кращої якості продукту**

Визначення pH — це електрометричний метод визначення активності іонів гідрогену у вигляді водневого показника pH, який в свою чергу базується на вимірюванні різниці потенціалів, які виникають на контурі зовнішньої поверхні pH-селективної мембрани скляного електрода та випробовуваним розчином, з

одного боку, а також внутрішньої сторони мембрани та базовим розчином кислоти — з іншого (див. *Скляний рН-електрод*) за умови нульового значення струму в колі.

На практиці П.в. рН здійснюють шляхом вимірювання різниці потенціалів кола з перенесенням іонів, складеного зі скляного рН-електрода, оборотного до активності іонів гідрогену, та хлоридосрібного електрода порівняння, насиченого хлоридом калію:



електрод порівняння

скляний електрод

Різниця потенціалів скляного та хлоридосрібного електродів кола при 298 К:

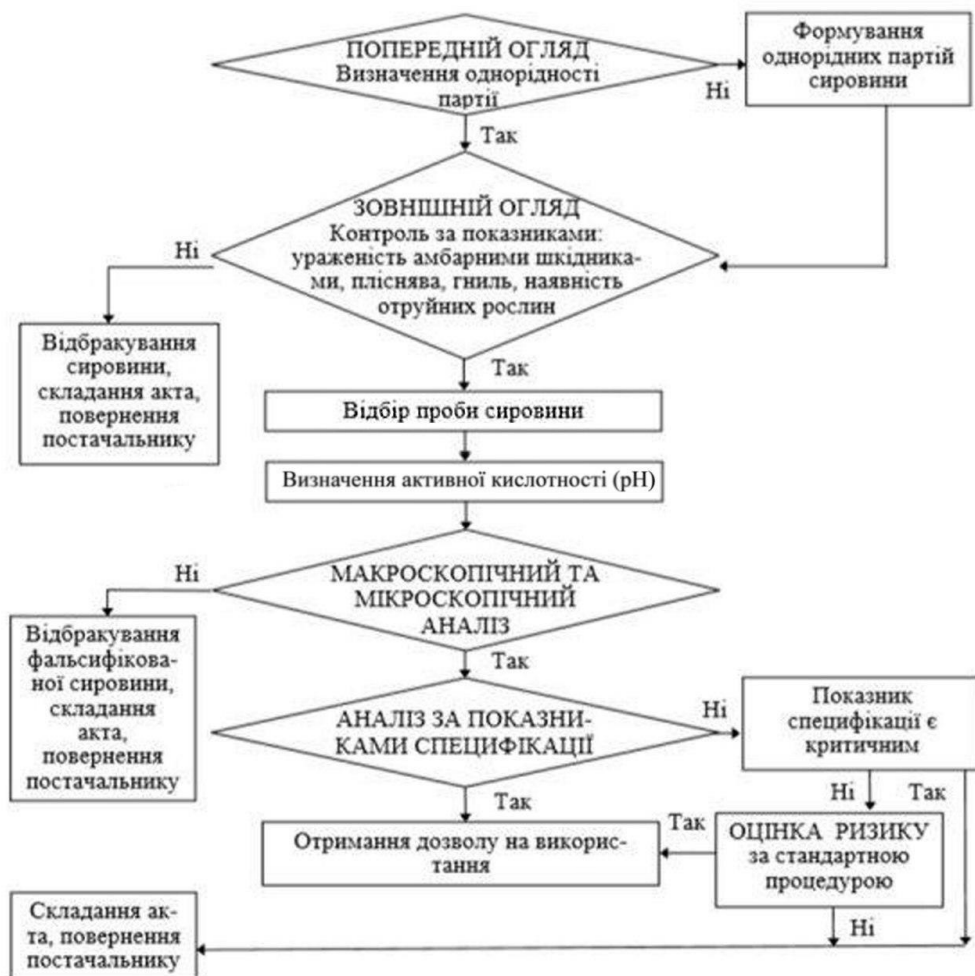
$$(2.2) \quad E = \varphi_{\text{скл}} - \varphi_{\text{Ag, AgCl} \mid \text{Cl}^-} = \varphi^0 - 0,059 \text{ рН} - \varphi_{\text{Ag, AgCl} \mid \text{Cl}^-}.$$

Оскільки потенціал хлоридосрібного електрода та стандартний потенціал скляного електрода (внутрішній електрод порівняння) величини постійні, можна записати:  $E = \text{const} - 0,059 \text{ рН}$ . Вимірювання різниці потенціалів електродної системи здійснюють компенсаційним методом за допомогою іономіра (див. *Іономір (рН-метр)*), який попередньо градуують в одиницях рН за стандартними буферними розчинами з точно відомим значенням величини рН. За умови зберігання сталого значення дифузійного потенціалу після заміни стандартного буферного розчину досліджуванним розчином значення інструментальної величини рН випробовуваного розчину пов'язане з рН стандартного буферного розчину ( $\text{рН}_{\text{ст}}$ ) таким рівнянням:

$$(2.3) \quad \text{рН} = \text{рН}_{\text{ст}} - \frac{(E - E_{\text{ст}})F}{2.303RT}$$

де  $E$  — різниця потенціалів, яку спостерігають, у випробовуваному розчині, у вольтах;  $E_{\text{ст}}$  — різниця потенціалів такої самої пари електродів у стандартному буферному розчині з відомим значенням  $\text{рН}_{\text{ст}}$ , у вольтах;  $T$  — абсолютна температура розчину, К;  $R$  — універсальна газова стала, дорівнює 8,314 Дж·град<sup>-1</sup>моль<sup>-1</sup>;  $F$  — число Фарадея, яке дорівнює 96485 Кл моль<sup>-1</sup>;

$n$  — кількість електронів, перенесених під час реакції, в розрахунку на 1 мол. м. еквівалента речовини. П.в. рН точніше за колориметричний, воно дає можливість здійснювати вимірювання показника активності іонів гідрогену з похибкою  $\pm 0,02-0,05$  рН в інтервалі від 1 до 12 залежно від експлуатаційних характеристик скляного електрода та іономіра (рН-метра). П.в. рН є фармакопейним методом, його застосовують при контролі якості ЛП, для дослідження процесів у клітинах і тканинах живого організму. П.в. рН має важливе клінічне значення (рН сечі може мати значення при диференційній діагностиці алкалозу та ацидозу різної етіології) що є одним з ключових етапів задля більш якісного препарату на виході, тим самим для кращого продажу на ринку ліків.



2.8 Алгоритм процесу проведення вхідного контролю рослинної сировини на підприємстві і застосуванням додаткового контролю рН

Кислотність біосередовища, яку оцінюють за величиною рН, є характеристикою багатьох важливих процесів життєдіяльності організму. Від цієї величини залежить функція клітин, тканин, органів та організму людини загалом. Кожна фізіологічна рідина — шлунковий сік, кров, сік підшлункової залози тощо — характеризується певною кислотністю, яка може змінюватися у вузькому інтервалі рН. Відхилення значення рН від норми (особливо це стосується крові) може бути причиною деяких тяжких патологічних станів. Кислотність шлункового соку та інших біорідин є важливим діагностичним критерієм деяких захворювань. В.п. (рН) — важливий показник при тестуванні ЛП на totoжність та встановленні їх доброякісності.

## Висновки до розділу 2

У цьому розділі аналізуються фактори забезпечення якості та методи контролю сировини рослинних препаратів: методи контролю рослинної сировини, рослинних препаратів та допоміжних матеріалів. Рекомендується поєднувати стандартну логічну структуру, яка базується на загальноприйнятих традиціях народної медицини та загальновизнаних принципах фітотерапії, а також комп'ютерне передбачення PASS (прогноз спектру активності синтетичних речовин), яке може передбачати близько 3500 видів.

Врахування стандартизації процесу контролю рослинної сировини на фармацевтичних підприємствах. Запровадити вимірювання активної кислотності (рН) як додатковий проміжний етап для покращення якості продукту. Тому що кислотність біологічного середовища, що оцінюється за значенням рН, є характеристикою багатьох важливих процесів життєдіяльності організму. Від цієї величини загалом залежать функції клітин, тканин, органів і людського організму.

### 3 ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ВИРОБНИТВА

Згідно з концепцією якості ВООЗ, ліки, включаючи ПЗЗО, повинні бути ефективними, безпечними і якісними. Згідно з Директивою ЄС і наказами МОЗ про реєстраційне досьє на LZRP, повинні бути включені всі необхідні специфікації і встановлені критерії їх придатності, для чого необхідно розробити аналітичні методи і провести їх перевірку.

За результатами фармацевтичної розробки створені два препарати у формі ємності-капсули: Седасен Форте.

#### **3.1 Стандартизація та дослідження стабільності рослинного препарату «Седасен Форте».**

Седасен Форте-це багатокomпонентний ЛЗРП-комбінований препарат рослинного походження, дія якого обумовлена синергетичною дією його компонентів. М'ята перцева володіє широким спектром фармакологічної активності. Листя м'яти перцевої містять 1-3% ефірного масла, до складу якого входять ментол (до 70%) і його ефіри, кетон-ментон, олеїнова і урсолова кислоти, флавоноїди. При прийомі всередину компоненти м'яти перцевої надають помірну спазмолітичну, заспокійливу, снодійну і жовчогінну дію, зменшують нудоту, м'яко стимулюють секрецію травних залоз, розширюють коронарні судини.

Основні діючі речовини м'яти лимонної (меліси) - компоненти ефірної олії (0,06-1%): цитраль (до 62%), гераніол, меналоол, перал, каріофіллен - мають заспокійливу, протисудомну, гіпотензивну, антиаритмічну, спазмолітичну та протиблювотну ефекти. Крім того, активні компоненти меліси покращують травлення, надають легку жовчогінну дію, нормалізують зниження апетиту, сприяють відновленню сапрофітної флори кишечника і секреції травних ферментів [8].

### 3.2 Відповідність вихідної лікарської рослинної сировини «Седасен форте» фармакопейним вимогам

У процесі фармацевтичної розробки препарату "Седасен форте" були визначені кількісні показники, які необхідно враховувати відповідно до технічних умов на вхідний контроль ЛРС. Для визначення основних маркерів фармакологічної активності ми орієнтувалися на дані джерел, раніше проведений pass-прогноз і дані про результати фармакологічних досліджень.

Хімічний склад лікарських рослин, що входять до складу «Седасен Форте», маркери їх фармакологічної активності і контрольні показники технічних характеристик наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Хімічний склад ЛРС, яка входить до складу Седасен форте

Назва ЛРС	БАР	Маркери фармакологічної активності*	Контрольні показники специфікації сировини
1	2	3	4
Листя м'яти перцева	1-3 % ефірної олії, до складу якої входить ментол (до 70 %) та його ефіри	Кетон-ментон, олеїнова та урсолова кислоти, флавоноїди	Ефірна олія-якісний аналіз (ТШХ – тимол, карвакрол) -кількісний вміст

## Продовження таблиці 3.1

Валеріана	складні ефіри борнеолу та ізовалеріанової кислоти	валеропотріати, алкалоїди валерин і хотенін	Складні ефіри-якісний аналіз (ТШХ-гіперозид, ізовалеріанова кислота
Меліси трава	Ефірна олія (1%), до (урсолова, леанолова) кислоти	Мірцен, хлорогенова, урсолова, олеанолова кислоти, цитраль	Ефірна олія-якісний аналіз (ТШХ - цитраль, цитронелол) Гідроксикоричні кислоти-кількісне визначення (СФ-розмаринова кислота >4 %). Екстрактивні речовини

Всі ЛРС, крім меліси, регламентуються монографіями відповідно до Державної Фармакопеї України. Використовуючи існуючі дослідження щодо прогнозу активності при формуванні наступного складу препарату, основні фармакологічні дії окремих рослин у даному препараті «Седасен Форте» та його порівняння відповідно до вимог монографій ДФУ відповідно до мети подальшого визначення доцільності додаткових параметрів. Листя м'яти містять кетонментон, олеїнову і урсоловую кислоти, флавоноїди. Біологічно активні речовини валеріани (ефіри борнеолу і ізовалеріанової кислоти, валеропатріати, алкалоїди валеріани і хотенін) знижують збудливість центральної і вегетативної



нервової системи, знижують стрес і дратівливість при розумових перевантаженнях, надають іншу седативну дію, заспокійливу дію. Крім того, комплекс біологічно активних речовин валеріани має жовчогінну дію, посилює секреторну діяльність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), уповільнює пульс і розширює коронарні судини.

За таким же принципом в специфікації на аркуші м'яти перцевої міститься 1-3% ефірного масла, до складу якого входить ментол (до 70%) і його ефіри, кетон-ментон, олеїнова юрсоловая кислота, флавоноїди. При внутрішньому застосуванні компоненти м'ятного рефлексу за рахунок подразнення рецепторів слизових оболонок надають помірну спазмолітичну, заспокійливу, снодійну і жовчогінну дію, зменшують нудоту, м'яко стимулюють секрецію травних залоз [9].

Основні діючі речовини меліси в складі препарату "Седасен Форте" також забезпечують компоненти ефірного масла. Однак в специфікації для вхідного контролю була використана монографія НФС, що включає якісне визначення за допомогою ТШХ терпеноидов-туйона і цинеола, а також кількісне визначення ефірного масла.

В даний час рекомендується ідентифікувати та кількісно визначити флавоноїди для сертифікації трави пасифлори LFA. При подальшій ідентифікації звертають увагу на рутин, диглікозилфлавонон, ізорієтин, ізовітексин, орієтин і вітексин. Також кількісне визначення конверсії проводиться на вітексині. Якісне визначення індолічних алкалоїдів було включено в основну специфікацію. Згідно з прогнозом активності та сучасної літератури по групі алкалоїдів індолу, її подальша присутність забезпечується кардіотонічним, нейрорегулюючим і ноотропним ефектами. Разом вони також беруть участь в нормалізації кровотворення, є основними антагоністами тромбоксану. З цією метою була використана ефективна фармакопейна реакція на алкалоїди.

Слід зазначити, що специфікація для меліси лимонної LRS (за відсутності монографії по ГФУ) включала ідентифікацію компонентів ефірного масла на наявність вітраля і цитронеллола, а також достатнє визначення

гідроксикоричних кислот, які нормалізують обмінні процеси і виявляють ноотропні і антиатерозні.

Особливу увагу слід звернути на той факт, що використання стандартизованих вихідних LRS є дуже важливим фактором, що забезпечує виробництво оригінального продукту належної якості. Вхідний контроль оригінального СПД "Седасен Форте" (батончик валеріани, листя м'яти перцевої, меліса лимонна) проводився на відповідність діючим фармакопейним вимогам.

Згідно з отриманими даними, всі LRS відповідають вимогам монографій НФС 1.2, 1.3, 1.4 і ЕФ.

За результатами вхідного контролю оригінального LRS було встановлено, що для якісної оцінки листя м'яти перцевої, листя меліси лимонної використовуються ефірні олії [НФС 1,4], для валеріани бальзамічної - флавоноїди [НФС 1,2].

Подальше кількісне визначення листя м'яти перцевої і меліси лимонної проводять за вмістом ефірної олії [НФС 1,4] (спазмолітичну дію); трави валеріани за кількістю флавоноїдів [НФС 1,2] (протизапальну дію) [10].

### **3.3 Розробка специфікації на лікарський засіб рослинного походження «Седасен форте»**

Для цього рослинного препарату у формі капсул в контейнерах з урахуванням фармакопейних вимог до ЛРС і лікарській формі обрані наступні показники якості: опис, ідентифікація, запах, вміст капсул, важкі метали, сухий залишок, обсяг упаковки, мікробіологічна чистота, кількісна оцінка, для яких були встановлені критерії прийнятності [11].

Опис. Капсула в контейнері.

Вміст капсули. Порошок або гранули від світло-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається жовтуватий або сіруватий відтінок, а також наявність темних і білих плям;

Ідентифікація. Визначення флавоноїдів і ефірних масел проводять методом ТШХ [НФС, 2.2.27 N (метод ТШХ) п.2.2.], визначення алкалоїдів пасифлорин-якісна реакція методами.

Важкий метал. Визначення важких металів проводиться відповідно до методу 1, наведеним в ДФУ. Вміст важких металів не повинен перевищувати 0,001 % (НФС, 2.4.8, метод а.).

Сухий залишок. Визначення сухого залишку проводять методом ДФУ, 2.8.16 н.

Вміст сухої речовини має бути не менше 3,5 г / л (НФС, 2.8.16 Н).

Обсяг вмісту упаковки. 20 або 40 твердих желатинових капсул в пластиковому контейнері і картонній упаковці. 10 твердих желатинових капсул у блістері. 1, 2 або 3 блістери в картонній упаковці.

Мікробіологічна чистота. Випробування проводяться відповідно до вимог НФС, 2.6.12, 2.6.13, Категорія 3а, 5.1.4 N.

Для виявлення бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* 10 мл препарату переносять в стерильний мірний стаканчик, обсяг доводять до 100 мл ФБР з хлоридом натрію і пептоном рН 7,0. рН зразка доводять до 7,0 (зразок № 3). 10 мл зразка № 3 (розведеного 1:10) додають до 100 мл рідкого живильного середовища.

Для визначення бактерій виду *Pseudomonas aeruginosa*, золотистий стафілокок 10 мл зразка № 3 (розведений 1:10) додають до 100 мл живильного середовища.

Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів( 2.6.12): не більше 10<sup>3</sup> бактерій і не більше 10<sup>2</sup> грибів в 1 мл.

Немає роду бактерій. Ентеробактерії в 1 мл (2.6.13).

Відсутність синьогнійної палички в 1 мл (2.6.13).

Відсутність золотистого стафілокока в 1 мл (2.6.13).

Кількісне визначення препарату "Седасен-Форте" проводили за сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин методом спектрофотометрії.

### Висновки до розділу 3

У даному розділі розглядається стандартизація седативного засобу «Седасен форте». Визначено кількісні показники, які потрібно враховувати відповідно до технічних умов на вхідний контроль ЛРС. Для визначення основних маркерів фармакологічної активності орієнтування на вихідну інформацію,

Проаналізовано хімічний склад лікарських рослин, що входять до складу «Седасен Форте», маркери їх фармакологічної активності і контрольні показники технічних характеристик.

Розробка специфікації на лікарський засіб рослинного походження «Седасен форте». Розглянуто показники якості: опис, ідентифікація, запах, вміст капсул, важкі метали, сухий залишок, обсяг упаковки, мікробіологічна чистота, кількісна оцінка, для яких були встановлені критерії прийнятності.

## 4 РОЗВИТОК МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКІВ В ПРОЦЕСІ ЇХ ВИРОБНИЦТВА

Ці методи використовуються для встановлення автентичності лікарських речовин, їх випробувань на чистоту і кількісного визначення.

Для цілей ідентифікації використовують реакції, які супроводжуються зовнішнім ефектом, наприклад зміною забарвлення розчину, виділенням газоподібних продуктів, випаданням або розчиненням опадів. Встановлення автентичності неорганічних лікарських речовин полягає у виявленні за допомогою хімічних реакцій катіонів і аніонів, що входять до складу молекул. Хімічні реакції, що застосовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин, засновані на використанні функціонального аналізу.

Чистота лікарських речовин встановлюється допомогою чутливих і специфічних реакцій, придатних для визначення допустимих меж вмісту домішок.

Хімічні методи виявилися самими надійними і ефективними, вони дають можливість виконати аналіз швидко і з високою достовірністю. У разі сумніву у результатах аналізу останнє слово залишається за хімічними методами.

Кількісні методи хімічного аналізу поділяють на гравіметричний, титрометричний, газометричний аналіз і кількісний елементний аналіз.

Гравіметричний метод заснований на зважуванні обложеного речовини у вигляді малорастворимого з'єднання або відгонки органічних розчинників після вилучення лікарської речовини. Метод точний, але тривалий, так як передбачає такі операції, як фільтрування, промивання, висушування (або прожарювання) до постійної маси.

З неорганічних лікарських речовин гравіметричним методом можна визначати сульфати, переводячи їх в нерозчинні солі барію, і силікати, попередньо прокаливая до діоксиду кремнію.

Рекомендовані ГФ методики гравіметричного аналізу препаратів солей хініну засновані на осадженні підстави цього алкалоїду під дією розчину

гідроксиду натрію. Аналогічно визначають бігумаль. Препарати бензилпеніциліну осаджують у вигляді N-етилпиперидиновой солі бензилпеніциліну; прогестерон — у вигляді гідра - зона. Можливе застосування гравіметрії для визначення алкалоїдів (зважуванням вільних від домішок підстав або пикратов, пикролонатов, кремневольфраматов, тетрафенилборатов), а також для визначення деяких вітамінів, які осаджують у вигляді нерозчинних у воді продуктів гідролізу (вікасол, рутин) або у вигляді кремневольфрамата (тіаміну бромід). Відомі також гравіметричні методики, засновані на осадженні з натрієвих солей кислотних форм барбітуратів.

Найбільше застосування отримав титриметричний метод. Назва походить від слова "титр" (фр.) — концентрація. Основна операція методу—титрування, полягає в поступовому приливанні до розчину аналізованої речовини титрованого розчину до точки еквівалентності. За вимірюваною обсягом титрованого розчину розраховують кількісний вміст речовини.

Титриметрический метод аналізу набув широкого поширення тому, що він дозволяє використовувати різноманітні хімічні реакції і визначати речовини, враховуючи їх властивості та будова. Він виконується швидко, з великим ступенем точності, не потребує складного оснащення і може використовуватися як в лабораторіях, так і в аптеках.

Для кількісного визначення лікарського речовини титриметричним методом необхідні титрований (стандартний) розчин, набір простий лабораторного посуду (бюретки, піпетки, колби мірні колби для титрування) і засобів фіксування точки еквівалентності (кінцевої точки титрування). Останню фіксують за допомогою індикаторів, так і з допомогою фізико - хімічних методів, вимірюючи приладами фізичну константу системи (потенціометричне, амперометричне титрування та ін. способи). Проте не кожна хімічна реакція може бути застосовна для процесу титрування. До реакцій, що використовуються в титриметрическом методі, пред'являються наступні вимоги:

- можливість фіксувати точку еквівалентності (кінцеву точку титрування);
- кількісне протікання реакції, т. е. має вступити в реакцію 100 %

аналізованого речовини. Для цього необхідно суворо дотримуватися певні умови титрування:

- реакція повинна протікати швидко;
- не допускаються побічні реакції.

В залежності від типу реакції, покладеної в основу титрування, розрізняють:

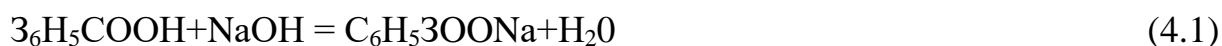
- кислотно-основне титрування;
- осаджувальне титрування;
- комплексиметрическое титрування;
- комплексонометричне титрування;
- окисно-відновне титрування.

Кислотно-основне титрування здійснюється у воді і в неводних середовищах. Даний метод використовується в 40 відсотках методик, що застосовуються для аналізу лікарських речовин. Ним визначають концентрацію кислот, основ, солей. В основі титрування лежить реакція взаємодії протонів з гідроксид-іонами:  $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- = 2\text{H}_2\text{O}$ . Титрованими (стандартними розчинами) є розчини сильних кислот і сильних основ. У процесі титрування змінюється рН системи. В залежності від властивостей визначуваної речовини точка еквівалентності при титруванні у воді може відповідати різним величинам рН: Очевидно важливо підібрати індикатор таким чином, щоб величина рН в точці еквівалентності знаходилася в інтервалі переходу забарвлення обраного індикатора.

В якості індикаторів служать барвники, змінюють забарвлення в широкому інтервалі рН від 1,2 до 10,5. Найбільш часто використовуються індикатори: метиловий оранжевий (3,1—4,4); метиловий червоний (4,8—6,0); фенолфталеїн (8,2—10,0); тимол-фталейн (9,4—10,6).

*Приклад підбору індикатора.* Підібрати індикатор для визначення концентрації бензойної кислоти  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ .

Рішення. У процесі титрування бензойної кислоти ( $\text{pK}_a=4,20$ ) розчином гідроксиду натрію утворюється сіль бензоат натрію



Бензоат натрію у воді піддається процесам дисоціації і гідролізу:



У розчині накопичується певна кількість  $\text{OH}^-$ , їх концентрація перевищить концентрацію протонів, і тому величина рН буде більше 7. Це підтверджується наведеними нижче розрахунками за формулою рН для розчинів солей слабких кислот і сильних основ:  $\text{pH} = 7 + \frac{1}{2} \cdot \text{pK}_a + \frac{1}{2} \cdot \lg Z_{\text{соли}}$ , де  $\text{pK}_a = 4,20$  (таблична величина), а  $Z_{\text{соли}}$  визначають, орієнтуючись на концентрацію титрованого розчину. Якщо титрують 0,1 М розчином гідроксиду натрію, то  $Z_{\text{соли}} = 0,1$  моль/л. В цьому випадку  $\lg Z = \lg 0,1$  і  $\lg Z = -1$ ;  $\frac{1}{2} \cdot 0,1 = -0,5$ . Підставивши значення  $\text{pK}_a$  і  $\frac{1}{2} \cdot \lg Z$   $\text{pH} = 7 + \frac{1}{2} \cdot 4,20 - 0,5 = 8,6$ , знайдемо значення рН в точці еквівалентності. Ця величина знаходиться в інтервалі рН для фенолфталеїну (8,2 — 10,0), отже, бензойну кислоту потрібно титрувати з індикатором фенолфталеїном.

Значна кількість лікарських речовин виявляє здатність відщеплює або приєднувати протони і згідно сучасним теоріям бути кислотами або основами. Мірою кислотності речовини служить величина показника кислотності  $\text{pK}_a = -\lg K_a$ , де  $K_a$  — константа іонізації. Чим менше величина  $\text{pK}_a$ , тим сильніше кислота, тим легше отщепляються протони. Аналогічно  $\text{pK}_b$  — показник основності речовини. Чим менше величина  $\text{pK}_b$ , тим сильніше підстава, тим активніше речовина приєднує протони. Значення  $\text{pK}_a$  і  $\text{pK}_b$  для одного і того ж речовини в різних розчинниках різні, і цей фактор використовують для вибору умов титрування.

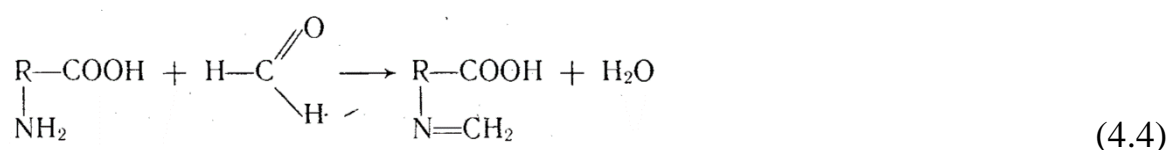
ГФ XI призводить значення  $\text{pK}_a$  для ряду лікарських речовин у різних розчинниках. Знаючи величину  $\text{pK}_a$ , можна вирішити питання про можливість і умови титрування речовини. Наприклад, для соляної кислоти у воді  $\text{pK}_a = 0,8$ ; для оцтової кислоти  $\text{pK}_a = 4,75$ ; для ацетилсаліцилової кислоти  $\text{pK}_a = 3,50$ . Ці кислоти можна титрувати у воді розчином гідроксиду натрію. Якщо величина  $\text{pK}_a$  більше восьми одиниць рН, то водне середовище не підходить. Наприклад, для титрування барбіталу ( $\text{pK}_a = 7,47$ ), фенолу ( $\text{pK}_a = 9,89$ ), борної кислоти ( $\text{pK}_a = 9,24$ )



потрібні особливі умови. Барбітал титрують в середовищі диметилформамід бензольно-метанольним розчином гідроксиду натрію. Борну кислоту перетворюють додаванням гліцерину в диглицеринборную кислоту, яка є більш сильною кислотою.

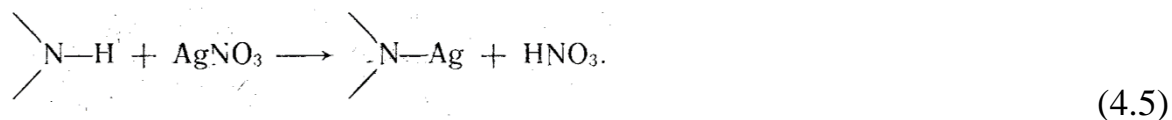
Свої основні властивості водних і спиртових середовищах виявляють лікарські речовини, котрі приєднують протон. Це—амідопирин ( $pK_b=9,2$ ), гексаметилентетрамін ( $pK_b=9,1$ ), алкалоїди, наприклад кодеїн ( $pK_b=6,0$ ),. тому їх можна титрувати розчином сильної кислоти.

У водному середовищі кислоти титрують натрієві солі слабких кислот, так як в їх розчині внаслідок гідролізу утворюється лужне середовище. Солі алкалоїдів, у водних розчинах яких виникає кисле середовище внаслідок гідролізу, титрують розчином гідроксиду натрію. У процесі титрування солей утворюються кислоти або основи, присутність їх робить істотний вплив на рН розчину, тому їх видаляють шляхом екстрагування розчинниками, не змішуваними з водою. Наприклад, саліцилат натрію бензоат натрію титрують в присутності ефіру. А солі алкалоїдів у присутності спиртово-хлороформною суміші (1:1). Для алкаліметричного визначення амінокислот використовується метод формольного титрування (титрування за Серенсену). Наявність аміногрупи, здатної приєднувати протони, і карбоксильної групи, що віддає протони, призводить до того, що у водних розчинах амінокислоти існують у вигляді дипольних іонів  $^+NH_3-R-COO^-$ , тому повністю оттитровать такі речовини розчином гідроксиду натрію не вдається. Щоб уникнути цього в розчин перед титруванням додають нейтралізований формалін. Утворюється ТЧ-метиленовое похідне і усувається вплив аміногрупи:



Якщо речовина — дуже слабка кислота з  $pK_a > 9$ , наприклад теофілін ( $pK_a=11,40$ ), його безпосередньо оттитровать не можна. У такому разі вдаються до замістительному титруванню, сутність якого полягає в тому, що до розчину

аналізованої речовини додають кілька крапель розчину нітрату срібла. Виділяється еквівалентна кількість азотної кислоти визначають, алкаліметрически:



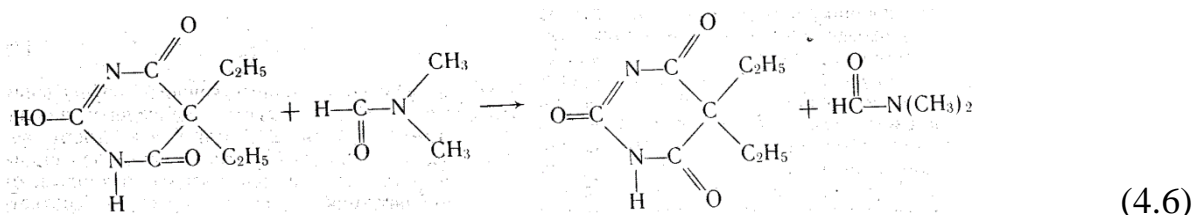
Титрування в неводних середовищах має перевагу перед водним титруванням тому, що дозволяє визначати концентрацію слабких кислот і підстав, часто мало розчинних у воді. Цей метод дозволяє також визначати солі слабких кислот і слабких основ, які неможливо оттитровать у воді. Зручний метод для аналізу багатокомпонентних сумішей, часто без їх попереднього розділення. Метод дозволяє визначати фізіологічно активну частину в солях алкалоїдів.

Метод неводного титрування дає більш точні результати порівняно з титруванням у воді, так як внаслідок невеликого поверхневого натягу неводних розчинників розміри крапель позначених розчинів менше крапель водних розчинів.

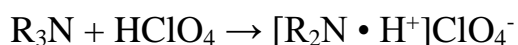
В теорії неводного титрування велику роль відіграє вплив розчинника, на кислотно-основні властивості аналізованого речовини. Для неводного титрування застосовуються різні розчинники, які за своїми властивостями поділяються на чотири групи.

Основні (протофильные) розчинники легко приєднують протони, посилюють кислотні властивості титруемых речовин. Серед них — диметилформамід  $\text{HCTN}(\text{CH}_3)_2$ , піридин, рідкий аміак та ін В середовищі основних розчинників легко титруються слабкі кислоти, кислі форми барбітуратів, сульфаніламідів, феноли. Кислотність цих сполук у середовищі даних розчинників підвищується, і тим самим поліпшується процес і результати титрування. Титрантом служить розчин гідроксиду натрію в суміші метанолу і бензолу або розчин метилата натрію. В якості індикатора застосовують тимолової синій. Наприклад, при титруванні барбіталу в середовищі

диметилформамід розчином гідроксиду натрію відбуваються наступні процеси:



2. Кислотні (протогенные) розчинники: мурашину кислоту  $\text{HCOOH}$ , оцтова кислота  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (безводна), оцтовий ангідрид і ін Вони легко віддають протони, посилюючи основні властивості речовин. Титрантом служить розчин хлорної кислоти, а індикатором — розчин кристалічного фіолетового, тропеолина 00 або метилового оранжевого. Розчини титранта і індикатора готують у безводній оцтовій кислоті. Сумарно процес нейтралізації слабкого органічного підстави хлорною кислотою представлений наступною схемою:



Подібно відбувається титрування похідні піридину (нікотинамід, фтивазид), алкалоїдів, що представляють собою слабкі підстави.

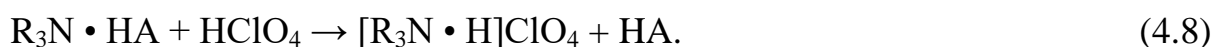
Амфотерні (амфипротные) розчинники: вода  $\text{H}_2\text{O}$ , етанол  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , метанол  $\text{CH}_3\text{OH}$  та ін Ці розчинники можуть віддавати свої або приєднувати протони від титруемых речовин. У амфипротных розчинниках титрують суміші різних кислот.

Індиферентні (апротонные) розчинники: вуглеводні — бензол і його похідні, галоген-похідні вуглеводнів (хлороформ, чотирьохлористий вуглець та ін). Молекули цих розчинників не здатні ні віддавати, ні приєднувати протони. У них титруються суміші підстав.

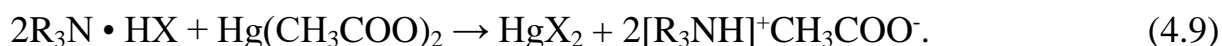
Недоліком неводного титрування є необхідність мати герметизовану титровальную установку. Робота передбачає використання токсичних, летких розчинників. Однак метод дозволяє визначати концентрацію солей слабких кислот і слабких основ, що не завжди можливо у водному середовищі. Ацетат калію титрується хлорною кислотою за схемою:



Титрування солей слабких основ ( $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HA}$ ) можна виразити наступною схемою:



Так титруються адреналін і норадреналін гидротартраты, нафтизин, цитрат дитразина, солі алкалоїдів (кодеїну фосфат, платифіліну гідротартрат, сульфат атропіну, бензоат сферофизина). Однак солі галогенводородных кислот (гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды) алкалоїдів і азотовмісних підстав не можуть бути безпосередньо оттитрованы хлорною кислотою, так як галоген-іони проявляють кислотні властивості навіть в середовищі безводної оцтової кислоти і тому можуть впливати на перехід кольору індикатора в точці еквівалентності. Титрування солей галогенводородных кислот виконують в присутності ацетату ртуті (II), який пов'язує галоген-іони в малодиссоциированные з'єднання (дихлорид, дибромид або дійодид ртуті), і титрування йде з хорошими результатами за схемою:



Можливість і оптимальні умови титрування в неводних середовищах визначаються величиною константи титрування  $\text{Do}_T$ , яку розраховують, виходячи з величин іонного добутку середовища  $\text{Do}_i$  і  $\text{Do}_a$  — константи дисоціації титруемого речовини в цьому середовищі, за формулами для кислот  $\text{Do}_T = K_i/K_a$ , для підстав  $\text{Do}_T=K_a$  або  $\text{pK}_T=\text{pK}$ ;  $-\text{pK}_a$  і  $\text{pK}_T=\text{pK}_a$ . Чим менше числове значення  $K_T$  і чим більше  $\text{pK}_T$ , тим умови титрування краще. Значення величини  $\text{Do}_i$ ; і  $\text{pK}_i$ ; для ряду розчинників і  $\text{Do}_a$ , а також  $\text{pK}_a$  для деяких лікарських речовин наведені в ГФ XI.

Приклад вибору середовища для кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти.

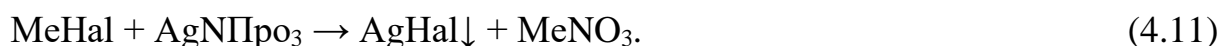
Величина  $\text{pK}_i$  етанолу 19,1; води — 14. Для ацетил-саліцилової кислоти  $\text{pK}_a=3,50$ . У воді  $\text{pK}_T=14-3,50=10,5$ ; в етанолі  $\text{pK}_T=19,1-3,50=15,6$ .

Величина  $\text{pK}_T$  в етанолі більше, отже в цьому розчиннику умови титрування

ацетилсаліцилової кислоти краще.

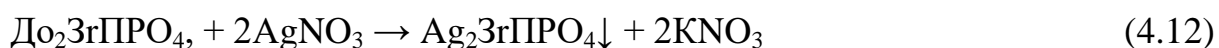
У ряді випадків для титрування застосовують суміші неводних розчинників з апротонними розчинниками: бензолом, хлороформом та ін., присутність яких зменшує іонне твір середовища; що сприяє поліпшенню умов титрування.

Осаджувальне титрування. В основу методу положення на реакція утворення малорастворимого з'єднання, У фармацевтичному аналізі широко використовують аргентометрию, яка передбачає взаємодія галогенів з нітратом срібла:



Застосовується метод у вигляді прямого (методи Мора, Фаянсу) і зворотного титрування (метод Волхарда) Титрантами є 0,1 М і 0,05 М розчини нітрат срібла і тіоціанат амонію.

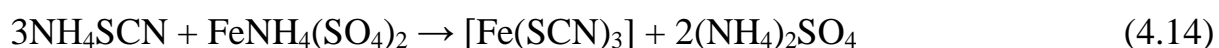
За методом Мора титрування розчином нітрату срібла виконують при рН 6,5—10,0 присутність в 5-7 крапель 5 %-ного водного розчину хромату калію в якості індикатора. У процесі титрування утворюються малорозчинні галогеніди срібла, і, коли і осадження закінчиться повністю, утворюється червоний осад хромату срібла, що свідчить про досягнення точки еквівалентності:



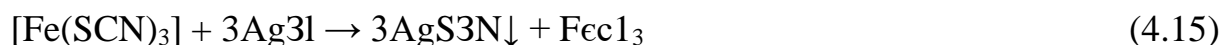
Цим методом визначають концентрацію хлоридів і бромідів. Іодиди визначати не рекомендується, тому що поява червоного забарвлення відбувається раніше точки еквівалентності, що пояснюється адсорбцією йодид-іонів поверхнею осаду.

Метод Фаянсу застосовується для визначення концентрації йодидів, але він може використовуватися також для хлоридів і бромідів. На відміну від методу Мора, титрування виконується не тільки в нейтральному середовищі, але і в середовищі оцтової кислоти з водним розчином еозината натрію в якості індикатора. В точці еквівалентності спостерігається поява яскраво-рожевого окрашивания осаду. Хлориди і броміди титрують в середовищі оцтової кислоти, індикатором служить розчин бром-фенолового синього. В точці еквівалентності зеленувато-жовте забарвлення переходить в синьо - фіолетове.

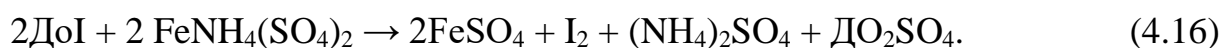
Метод Волхарда використовується для визначення концентрації хлоридів, бромідів, йодидів способом зворотного титрування. Індикатором є розчин железаммониевых квасцов. Аналіз проводиться в середовищі азотної кислоти. До відібраному для визначення концентрації розчину доливають точно вимірний надлишок розчину нітрату срібла, 2-3 мл розведеної азотної кислоти, 10 крапель розчину железаммониевых квасцов і титрують розчином тіоціанату амонію до появи рожевого забарвлення:



При титруванні хлоридів можлива взаємодія осаду хлориду срібла з червоним з'єднанням:



та визначення точки еквівалентності може. Щоб уникнути протікання реакції між хлоридом срібла і комплексним з'єднанням, можна відфільтрувати осад і в фільтраті оттитровать надлишок нітрату срібла. Але можна перед титруванням в аналізований розчин додати 5-10 мл органічного розчинника з великою густиною, наприклад чотирьохлористого вуглецю, який покриває поверхню осаду хлориду срібла, і тоді взаємодія осаду не відбувається. При титруванні йодидів індикатор — розчин железаммониевых квасців — додають після додавання надлишку нітрату срібла. Якщо цього не зробити, то можливо окисно-відновне взаємодія йодид-іона з індикатором:



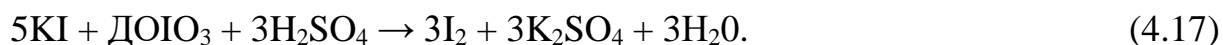
Видозмінений метод Волхарда використовується при визначенні хлоридів та йодидів. Цей спосіб дозволяє уникнути взаємодії йодидів з железаммониевыми галуном і осаду хлориду срібла з комплексним з'єднанням  $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$  і тим самим поліпшити умови титрування.

До розчиненої навішуванні галогеніду додають 2-3 мл розведеної азотної кислоти, 1 мл розчину железаммониевых квасцов і 0,1 мл 0,1 М розчину тіоціанат амонію. Розчин забарвлюється в червоний колір. Титрують 0,1 М розчином нітрату срібла до зникнення забарвлення. При розрахунках необхідно

враховувати об'єм розчину нітрату срібла, який затратиться на 0,1 мл 0,1 М розчину тіоціанату амонію, доданого в аналізований розчин до початку титрування.

Описані вище методи осадительного титрування не є виборчими, при аналізі розчину суміші галогенідів визначається їх загальний зміст. Для визначення йодидів у розчинах з хлоридами і бромідами існують виборчі методи.

Метод Кольтгофа є методом прямого аргентометрического титрування розчином нітрату срібла. До аналізованому розчину доливають 3 мл води, 3 мл 10%-ного розчину карбонату амонію, 3-4 краплі розведеної сірчаної кислоти, 5-6 крапель розчину крохмалю, одну краплю 0,1 М розчину йодату калію. Розчин забарвлюється в синій колір внаслідок виділення йоду згідно рівнянню:



Розчин повільно, ретельно перемішуючи, титрують розчином нітрату срібла до переходу синього забарвлення в жовту, обумовлену кольором осаду йодиду срібла. У процесі титрування в розчині зменшується концентрація йодиду калію, рівновага зміщується вліво, зменшується концентрація йоду, і синє забарвлення зникає. Можливість визначення йодидів у присутності інших галогенідів досягається тому, що в розчині утворюється буферна суміш, підтримуюча значення  $\text{pH} < 5,5$ . Броміди в цих умовах не окислюються йодатом калію при його незначній концентрації.

Іншим методом прямого аргентометрического титрування є метод Шіку. До аналізованому розчину доливають 4-5 мл води, 5 мл розведеної сірчаної кислоти і титрують розчином нітрату срібла. Індикатор — нітрозокрахмальна папір (смужку фільтрувального паперу, просочена сумішшю розчинів нітриту натрію і крохмалю). При нанесенні на її поверхню краплі розчину до моменту еквівалентності папір забарвлюється в синій колір внаслідок перебігу реакції:



Колір паперу не зміниться після досягнення точки еквівалентності. Для отримання більш точних результатів доцільно попередньо розрахувати кількість титрованого розчину нітрату срібла, необхідного для титрування взятого

кількості йодидів, або виконати орієнтовний титрування, а потім при повторному титруванні мати на увазі результати розрахунків.

Деяко видозмінений метод Волхарда знайшов застосування не тільки для визначення змісту галогенід-іонів. В його основі лежить здатність деяких органічних речовин осідати солями срібла.

Наприклад, концентрацію нікотинової кислоти можна визначити, після нейтралізації її аликвотної частини, осадженням точно виміряним надлишком титрованого розчину нітрату срібла. Відбувається утворення малорастворимої солі. Через 30 хв осад відфільтровують. До аликвотної частини фільтрату додають кілька крапель розведеної азотної кислоти, розчин железаммониевых квасцов і титрують 0,1 М розчином тіоціанату амонію до появи рожевого забарвлення розчину.

Концентрацію дибазолу виявляють наступним чином: спочатку його осаджують у вигляді малорастворимої солі срібла, потім осад з фільтром переносять у колбу для титрування, додають 1-2 мл розведеної азотної кислоти, злегка підігрівають до розчинення осаду. Охолоджений розчин титрують розчином тіоціанату амонію, використовуючи в якості індикатора железаммониевые галун до появи рожевого забарвлення розчину.

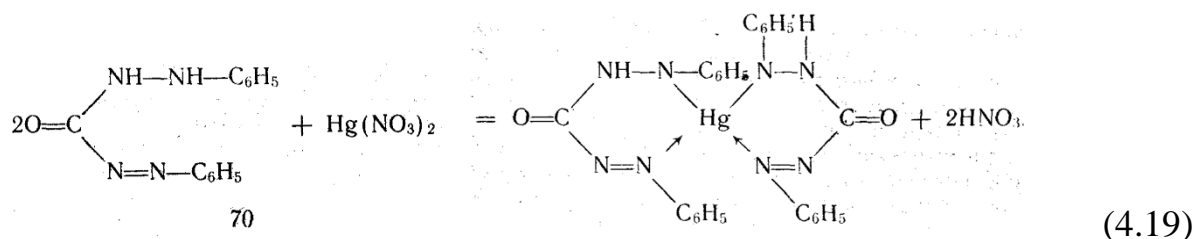
Для визначення вмісту сульфатів титрантами служать 0,1 М розчини солей нітрату свинцю і нітрату барію. З метою створення оптимальних умов титрування в аналізований розчин додають ацетон або 95%-ний спирт.

Сульфат атропіну визначають титруванням розчином нітрату сйинца з індикатором дифенілкарбазидом до переходу жовтого забарвлення на рожеве. Концентрацію деяких сульфатів можна виявляти титруванням розчином нітрату барію в присутності в якості індикатора 0,2%-ного водного розчину карбоксиарсеназа. Так визначають сульфат атропіну, стрептоміцину сульфат, сульфат цинку, сульфат хініну.

Комплексиметрический метод заснований на утворенні комплексної сполуки. Меркуриметрия використовується для визначення концентрації галогенідів, тиоціанатов, ціанідів з допомогою титрованого розчину нітрату



ртуті (II). Запропоновано також перхлорату розчин ртуті (II). Титрованні розчини готують з додаванням відповідних кислот. Точку еквівалентності встановлюють потенціометрически або за допомогою індикатора дифенілкарбазида, що утворює з надлишком солі ртуті (II) синьо-фіолетове з'єднання:



При визначенні йодидів у процесі титрування утворюється безбарвне комплексне з'єднання:



Точку еквівалентності визначають по утворенню незникаючого червоного осаду дийодиду ртуті (II):



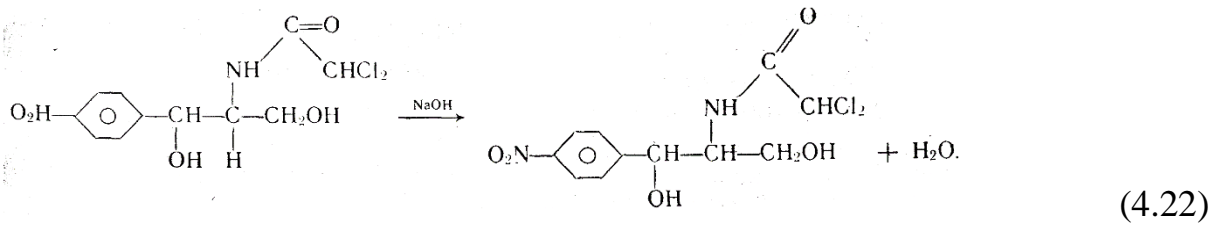
Йодиди можна титрувати з індикатором дифенілкарбазидом, якщо в титруємий розчин додати декілька мілілітрів етанолу. Червоний осад дийодиду ртуті (II) розчиняється в етанолі, і тоді точку еквівалентності визначають за індикатором за появи синьо-фіолетового забарвлення. Титрування виконується в кислому середовищі.

При роботі з солями ртуті (II) необхідно дотримуватися обережності, пам'ятати, що розчинні солі ртуті отруйні.

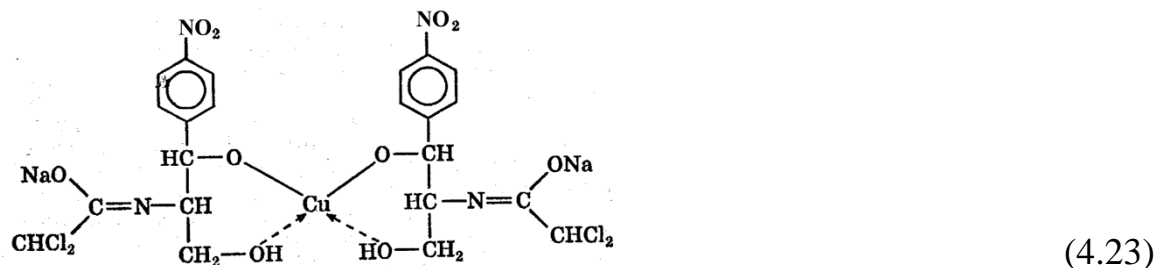
До комплексиметрическому титруванню відноситься куприметрическое визначення левоміцетину. До розчину левоміцетину додають кілька крапель розчину гідроксиду натрію, мурексид (як індикатор) і повільно доливають титрований розчин сульфату міді до зміни забарвлення розчину з фіолетового до коричнево-червоної, порівнюючи її із забарвленням контрольного розчину.

При додаванні гідроксиду натрію до розчину левоміцетину відбувається

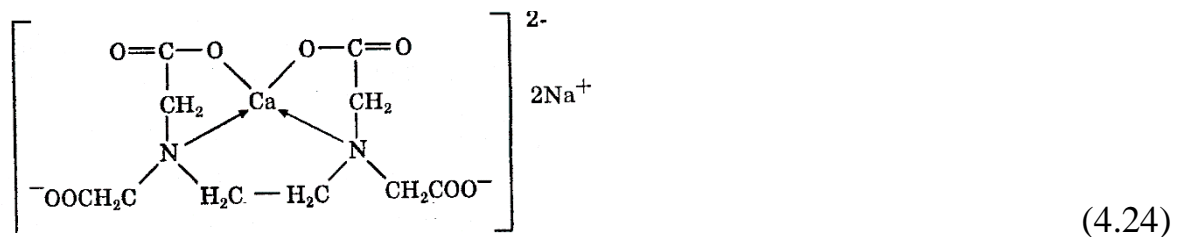
взаємодія:



У процесі титрування утворюється комплексне з'єднання:



Комплексонометрический метод заснований на реакції утворення міцних комплексів полиаминокарбоновых кислот з іонами металів ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{2+}$  та ін). Найбільш широко застосовується динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б). Трилон Б поряд з карбоксильними групами містить амінні азот. Внаслідок такої будови він є кислотою і комплексоутворюючих речовиною. Багато метали замінюють атоми водню карбоксильних груп, одночасно зв'язуючись координаційно з азотом аміногрупи і утворюючи міцні комплекси трилона Б з металом. Двухзарядний катіон (наприклад,  $\text{Ca}^{2+}$ ) утворює комплексне з'єднання наступного складу:



Освіта комплексів можна представити схематично:



де  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{I}$  — трилон Б;  $\text{Me}^{2+}$  — іон металу. Як видно з наведеної схеми, реакція утворення комплексів супроводжується накопиченням протонів в розчині, тому зв'язування  $\text{H}^+$ - іонів повинно сприяти утворенню комплексу. Найбільш сприятливий для комплексоутворення реакцією середовища є рН 8-10. Тому титрування солей металів трилоном Б проводять у присутності аміачного буфера. Для встановлення точки еквівалентності застосовуються спеціальні індикатори, які є органічними барвниками. До них відносяться кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний спеціальний, званий еріохром чорний Т, мурексид, калькон-карбонова кислота та ін. Процес комплексонометричного титрування полягає в тому, що до досліджуваного розчину, що містить визначуваний катіон, при строго певному значенні рН додають індикатор, при цьому утворюється добре розчинне у воді забарвлене комплексне з'єднання індикатора з іоном визначуваного металу. При титруванні трилоном Б цей комплекс руйнується і утворюється більш міцний, як правило безбарвний, комплекс іона металу з трилоном Б. При цьому виділяється аніон індикатора, який забарвлює розчин в колір, властивий вільному індикатору при даному значенні рН:



Комплексонометричне титрування здійснюється методом прямого, так і методом зворотного титрування. Воно дозволяє визначати кількісний вміст солей, оксидів металів магнію, кальцію, цинку, свинцю, вісмуту, ртуті та ін. Метод придатний також для роздільного визначення солей металів у суміші. Роздільне визначення солей кальцію і магнію при їх сумісній присутності засноване на тому, що розчинність сполук титруемых солей залежить від величини рН в аналізованому розчині. Аліквотну частину розчину титрують спочатку з індикатором еріохром чорним при рН = 9 в присутності аміачного буферного розчину, причому титруються обидві солі. В іншій аліквотній

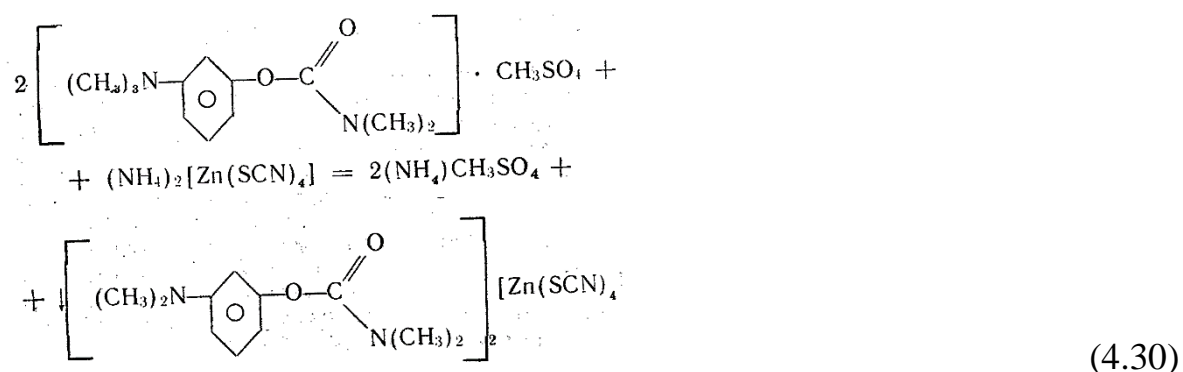
частини визначають сіль кальцію. У розчин додають кілька мілілітрів 20%-ного розчину гідроксиду натрію, рН цього розчину змінюється від 9 до 12. В цих умовах солі магнію осаджуються у вигляді гідроксиду магнію, і далі титрують сіль кальцію з індикатором мурексидом.

Інтерес представляє непряме комплексонометричне визначення амінопроизводних і солей органічних основ (папаверину гідрохлориду, прозерину, спазмолитина, похідних фенотіазину). У цьому випадку використовується розчин тетрароданоцинкат (II)-амонію (ТРЦ), який отримують при взаємодії тіоціанату амонію сульфату цинку:

Для приготування 0,5 М розчину ТРЦ беруть 144 г сульфату цинку, поміщають в мірну колбу місткістю 1 л, додають 152 г тіоціанату амонію, розчиняють у воді і доводять водою до 1 л. Ретельно перемішують, фільтрують через вату, зберігають при кімнатній температурі. При зберіганні реактиву може випасти осад або змінитися колір. Незважаючи на ці зміни, реактив придатний до застосування.



При додаванні реактиву ТРЦ до аналізованому розчину утворюється осад комплексної солі. Наприклад, при визначенні прозерину відбувається осадження його у відповідності з рівнянням реакції:



Осад екстрагують точно вимірним обсягом хлороформу при енергійному збовтуванні протягом 2 хв і фільтрують через паперовий фільтр у суху колбу. У колбу для титрування відбирають піпеткою певний обсяг фільтрату, доливають надлишок титрованого розчину трилон Б. Частина титранта вступає у

взаємодію з цинком, утворюючи міцне комплексне з'єднання. Не увійшов в реакцію титрант в присутності аміачного буферного розчину і індикатора хром темно-синього оттитровывають розчином сульфату цинку.

Окисно-відновне титрування засноване на окислювальних або відновних властивостях аналізованих речовин і титрантов. У процесі титрування відбувається зміна окисно-відновних потенціалів взаємодіючих систем. Якщо різниця цих потенціалів досить велика, то окислювально-відновний процес протікає практично до кінця, і тому можливе пряме титрування.

У фармацевтичному аналізі застосовують такі методи окисно-відновного титрування, як перманганатометрія, йодометрія, йодхлорометрія, йодатометрія, броматометрія, дихроматометрія, цериметрія.

Перманганатометрія заснована на використанні окисних властивостей титранта — перманганату калію в кислому і лужному середовищах.



У кислому середовищі продуктом відновлення є практично безбарвні солі марганцю (II). Тому при прямому перманганатометрическом титруванні індикатор в аналізований розчин не додають, їм є титрант, надлишок якого надає розчину рожеве забарвлення.

Пряме титрування використовується для визначення відновленого заліза, препаратів пероксиду водню.

У разі повільного перебігу окисно-відновного процесу застосовується зворотне титрування. Наприклад, при визначенні нітриту натрію, левоміцетину. Надлишок титранта оттитровывають йодометрически.

Йодометрія заснована на використанні окисних властивостей вільного йоду і відновлювальних властивостей йодид-іонів:

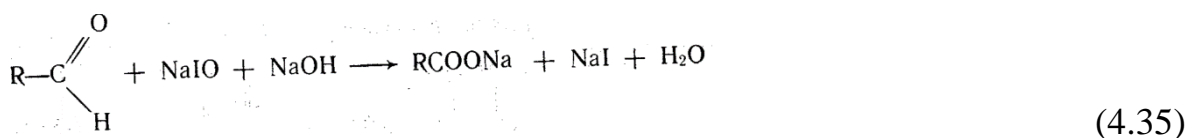


Методом йодометрии кількісно визначають неорганічні і органічні лікарські речовини, здатні окислюватися або відновлюватися, а також утворювати з йодом продукти заміщення. Крім того, йодометрию використовують для визначення надлишку титранта у зворотному

окислювально-відновному титруванні. Вільний йод, що утворився в надлишку при зворотному йодометрическом титруванні, оттитровывають тіосульфатом натрію:



Індикатором зазвичай служить розчин крохмалю, який утворює з йодом синє з'єднання. Пряме титрування йодом застосовують для визначення тіосульфату натрію і препаратів миш'яку (III). Йодометрическое визначення, основане на окисненні альдегідів йодом, використовують для титрування хлоралгідрату, формальдегіду в розчині, а також лікарських речовин утворюють формальдегід при гідролізі (нікодин метазид). Окислення альдегідів відбувається за схемою:



Процес окислення йодом лежить в основі визначення фурациліну, ізоніазиду, метіоніну, анальгіну та ін.

Відновні властивості йодиду калію використовуються для визначення окисників. Лікарські речовини — окислювачі виділяють еквівалентну кількість вільного йоду при взаємодії з йодидом калію. Виділився йод титрують розчином тіосульфату натрію. Ці процеси лежать в основі кількісного визначення препаратів пероксиду водню, сполук миш'яку (V), міді (II), перманганату калію, а також володіють окислювальними властивостями гіпохлоридов (хлорне вапно) і хлор-похідних амідів сульфокислот (хлораміни, пантоцид). Для кількісного аналізу використовується поєднання реакцій заміщення і йодометрії. З допомогою титрованого розчину йоду отримують йодпроизводние, їх відфільтровують, а у фільтраті визначають надлишок йоду титруванням розчином тіосульфату натрію. Цей прийом використовують для

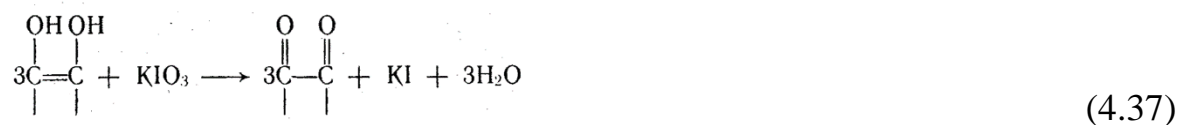
визначення деяких алкалоїдів, які утворюють малорозчинні періодиди складу  $[R_3N] \cdot HI \cdot I_4$ . Це кодеїн, кокаїн, кофеїн і ін

Йодхлорометрію згідно ГФ XI рекомендують для кількісного визначення етакрідіна лактату, який осідає у вигляді дийодпроизводного. Надлишок титранта розчину йодмонохлориду оттитровывають йодометрически:



Йодхлорометрическим методом можна визначати феноли, сульфаніламіди та інші первинні ароматичні аміни.

Йодатометрію використовують для визначення фтивазид, апресину, аскорбінової кислоти. Відбувається процес окислення лікарських речовин титрованим розчином йодату калію  $DOI_3$ . Наприклад, по ГФ X аскорбінову кислоту рекомендують титрувати 0,1 М розчином йодату калію в присутності йодиду калію. Окислення відбувається за схемою:



Надлишок титранта йодату калію в точці еквівалентності призводить до окислення йодиду калію в кислому середовищі у відповідності з рівнянням:



Йод забарвлює розчин в жовтий колір, а після додавання розчину крохмалю — в синій колір. Фтивазид титрують розчином йодату калію після попереднього гідролізу в середовищі соляної кислоти. У титруємий розчин додають кілька мілілітрів хлороформу. Утворюється при титруванні йод витягується хлороформом, забарвлюючи його в фіолетовий колір: Точку еквівалентності визначають по знебарвленню хлороформного шару, коли йод перетвориться в монохлорид йоду.

У броматометрії в якості титранта застосовується розчин бромат калію. Титрування відновників, таких, як миш'як (III), сурма (III), гідроксиламін, похідні гідразину та ін, можна здійснювати прямим і зворотним титруванням в середовищі соляної і сірчаної кислот. Бромат калію відновлюється до броміду

калію, і в той момент, коли в розчині з'являється невеликий надлишок титранта, негайно реагує з них:



Утворився вільний бром забарвлює розчин у блідо-жовтий колір. Однак ця забарвлення дуже слабка і точку еквівалентності по ній точно фіксувати не можна, тому користуються індикаторами метиловим оранжевим і метиловим червоним. В точці еквівалентності індикатор необоротно окислюється до безбарвних продуктів.

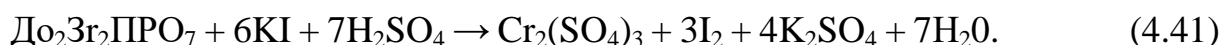
Броматометричні визначення засновані не тільки на окисно-відновних процесах, але й на реакціях приєднання бромоводороду і заміщення бромом, який утворюється в процесі взаємодії з бромідом калію. Тому дуже часто титрування проводять титрованим розчином, що містить бромат калію бромід калію у співвідношенні 1:5. При використанні методу зворотного титрування надлишок титранта визначають йодометрически. Метод використовують для визначення лікарських речовин, похідних фенолів (фенол, тимол, резорцин, саліцилову кислоту) і первинних ароматичних амінів (сульфаніламідні препарати, похідні п-аминобензойної кислоти), йодидів і органічних підстав.

Дихроматометрія використовує в якості титранта розчин дихромата калію. Титрування виконується в середовищі сірчаної, соляної або фосфорної кислот.

Застосування цього методу засноване на реакціях окислення-відновлення і реакції подвійного обміну, що супроводжуються утворенням нерозчинних у воді сполук. Так визначають концентрацію метиленового синього, акрихіну, етонію. До розчиненої навішуванні аналізованого речовини доливають надлишок титрованого розчину, відбувається утворення осаду дихромата підстави:



Після відділення осаду фільтруванням надлишок титранта у фільтраті визначають йодометричним методом:



Виділився йод титрують розчином тіосульфату натрію.

Цериметрія заснована на застосуванні титрованого розчину солей церію



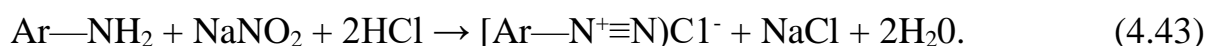
(IV), які в кислому середовищі відновлюються до церію (III):



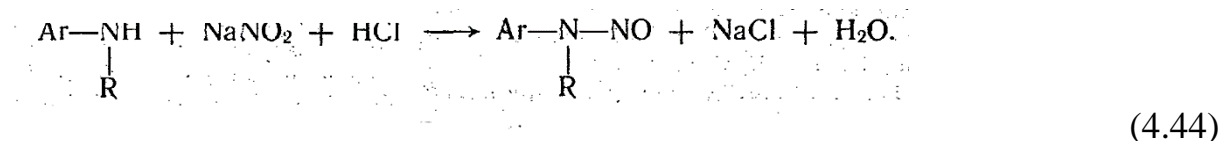
Сполуки церію (IV) володіють стійкістю позначених розчинів при кімнатній температурі, так і при нагріванні до 100°C і вище.

Запропоновано Метод для визначення вмісту неорганічних сполук, таких, як залізо (II), миш'як (III), і органічних лікарських речовин (вуглеводів, органічних кислот, вікасолу, похідних фенотіазину).

Нітритометрія використовує в якості титранта розчин нітриту натрію. Метод застосовується головним чином для визначення органічних лікарських речовин. Найбільша кількість методик базується на легко протікають реакції діазотирования або нітрозирования. Первинні ароматичні аміни утворюють з нітритом натрію в середовищі соляної кислоти діазосоединение:



Вторинні ароматичні аміни в таких же умовах утворюють нітрузоаміни:



Еквівалентну точку встановлюють з допомогою зовнішніх і внутрішніх індикаторів, а також потенціометричним методом. Реакція діазотирования є екзотермічною і до кінця, титрування протікає повільно. Для прискорення в аналізований розчин додають каталізатор — кристалічний бромід калію.

Область застосування нітритометрії—визначення сульфаніламідних препаратів, похідних п-аминобензоїної кислоти.

Розрахунки результатів аналізу. Зміст речовини (в грамах) в 100 лікарської форми обчислюють за формулою:

$$X = \frac{V * \hat{E} \dot{I} * T * 100}{a} \quad (4.45)$$

де  $V$ — обсяг титрованого розчину; КП — поправочний коефіцієнт;  $T$  — титр розчину за який визначається речовини, г;  $a$  — маса чи об'єм речовини, взятої для аналізу.

Зміст речовини (у грамах) у всій масі або не у всьому об'ємі лікарської

форми визначають за формулою:

$$X = \frac{V * \hat{E} \dot{I} * T * P}{a} \quad (4.46)$$

де P — маса чи об'єм лікарської форми.

Титр розчину за який визначається речовини показує масу визначуваної речовини, що реагує з мілілітром титрованого розчину, розраховується за формулою:

$$X = \frac{N * E}{1000} \quad (4.47)$$

де N—нормальність титрованого розчину; E— величина одного моля еквівалента визначуваної речовини.

#### Висновки до розділу 4

В данному розділі розглянуто методи титрування для визначення рівня активної кислотності рН у лікарській сировині.

Основна операція цього методу, титрування, полягає в поступовому додаванні аналіту титрованого розчину до еквівалентної точки. За вимірним об'ємом розчину для титрування розраховують кількісний вміст речовини. Метод титрування набув поширення, оскільки дозволяє використовувати різні хімічні реакції і визначати речовини з урахуванням їх властивостей і будови. Має високу швидкість виконання і високу точність, не вимагає складного обладнання, може використовуватися в лабораторіях і аптеках.

Метод використовуються для визначення автентичності, перевірки чистоти та кількісної оцінки ліків. Справжність неорганічних ліків визначається хімічною реакцією катіонів та аніонів, що входять до складу молекули. Хімічні реакції, які використовуються для ідентифікації органічних лікарських засобів, засновані на використанні функціонального аналізу. Чистота лікарської речовини визначається чутливими та специфічними реакціями, які застосовуються для визначення допустимих меж домішок. Хімічні методи

виявилися найнадійнішими та найефективнішими методами, які можна швидко та надійно проаналізувати. Якщо є якісь сумніви щодо результатів аналізу, останнє речення все ще є хімічним методом.

## 5 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

### 5.1 Оцінювання комерційного потенціалу розробки

Метою проведення комерційного та технологічного аудиту є оцінювання методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва.

Для проведення технологічного аудиту було залучено 3-х незалежних експертів з «Сперко Україна»: інженер Мусевич І.А., метролог Зель Д.С., керівник проекту Балдуха О. В. Для проведення технологічного аудиту було використано таблицю 5.1 [1] в якій за п'ятибальною шкалою використовуючи 12 критеріїв здійснено оцінку комерційного потенціалу.

Таблиця 5.1 – Рекомендовані критерії оцінювання комерційного потенціалу розробки та їх можлива бальна оцінка

Критерії оцінювання та бали (за 5-ти бальною шкалою)					
Кри-терій	0	1	2	3	4
Технічна здійсненність концепції:					
1	Достовірність концепції не підтверджена	Концепція підтверджена експертними висновками	Концепція підтверджена розрахунками	Концепція перевірена на практиці	Перевірено роботоздатність продукту в реальних умовах
Ринкові переваги (недоліки):					
2	Багато аналогів на малому ринку	Мало аналогів на малому ринку	Кілька аналогів на великому ринку	Один аналог на великому ринку	Продукт не має аналогів на великому ринку
3	Ціна продукту значно вища за ціни аналогів	Ціна продукту дещо вища за ціни аналогів	Ціна продукту приблизно дорівнює цінам аналогів	Ціна продукту дещо нижче за ціни аналогів	Ціна продукту значно нижче за ціни аналогів
4	Технічні та споживчі властивості продукту значно гірші, ніж в аналогів	Технічні та споживчі властивості продукту трохи гірші, ніж в аналогів	Технічні та споживчі властивості продукту на рівні аналогів	Технічні та споживчі властивості продукту трохи кращі, ніж в аналогів	Технічні та споживчі властивості продукту значно кращі, ніж в аналогів
5	Експлуатаційні витрати значно вищі, ніж в аналогів	Експлуатаційні витрати дещо вищі, ніж в аналогів	Експлуатаційні витрати на рівні експлуатаційних витрат аналогів	Експлуатаційні витрати трохи нижчі, ніж в аналогів	Експлуатаційні витрати значно нижчі, ніж в аналогів

Продовження табл. 5.1

Ринкові перспективи					
6	Ринок малий і не має позитивної динаміки	Ринок малий, але має позитивну динаміку	Середній ринок з позитивною динамікою	Великий стабільний ринок	Великий ринок з позитивною динамікою
7	Активна конкуренція великих компаній на ринку	Активна конкуренція	Помірна конкуренція	Незначна конкуренція	Конкуренція немає
Практична здійсненність					
8	Відсутні фахівці як з технічної, так і з комерційної реалізації ідеї	Необхідно наймати фахівців або витратити значні кошти та час на навчання наявних фахівців	Необхідне незначне навчання фахівців та збільшення їх штату	Необхідне незначне навчання фахівців	Є фахівці з питань як з технічної, так і з комерційної реалізації ідеї
9	Потрібні значні фінансові ресурси, які відсутні. Джерела фінансування ідеї відсутні	Потрібні незначні фінансові ресурси. Джерела фінансування відсутні	Потрібні значні фінансові ресурси. Джерела фінансування є	Потрібні незначні фінансові ресурси. Джерела фінансування є	Не потребує додаткового фінансування
10	Необхідна розробка нових матеріалів	Потрібні матеріали, що використовуються у військово-промисловому комплексі	Потрібні дорогі матеріали	Потрібні досяжні та дешеві матеріали	Всі матеріали для реалізації ідеї відомі та давно використовуються у виробництві
11	Термін реалізації ідеї більший за 10 років	Термін реалізації ідеї більший за 5 років. Термін окупності інвестицій більше 10-ти років	Термін реалізації ідеї від 3-х до 5-ти років. Термін окупності інвестицій більше 5-ти років	Термін реалізації ідеї менше 3-х років. Термін окупності інвестицій від 3-х до 5-ти років	Термін реалізації ідеї менше 3-х років. Термін окупності інвестицій менше 3-х років
12	Необхідна розробка регламентних документів та	Необхідно отримання великої кількості дозвільних документів на виробництво та	Процедура отримання дозвільних документів для виробництва та реалізації	Необхідно тільки повідомлення відповідним органам про виробництво	Відсутні будь-які регламентні обмеження на виробництво та реалізацію продукту

отримання великої кількості дозвільних документів на виробництво та реалізацію продукту	реалізацію продукту, що вимагає значних коштів та часу	продукту вимагає незначних коштів та часу	та реалізацію продукту	
---	--	---	------------------------	--

Таблиця 5.2 – Рівні комерційного потенціалу розробки

Середньоарифметична сума балів СБ, розрахована на основі висновків експертів	Рівень комерційного потенціалу розробки
0-10	Низький
11-20	Нижче середнього
21-30	Середній
31-40	Вище середнього
41-48	Високий

В таблиці 5.3 наведено результати оцінювання експертами комерційного потенціалу розробки.

Таблиця 5.3 – Результати оцінювання комерційного потенціалу розробки

Критерії	Прізвище, ініціали, посада експерта		
	Мусевич І.А.	Зель Д.С.	Балдуха О.В.
	Бали, виставлені експертами:		
1	4	4	4
2	4	3	4
3	4	4	3
4	3	4	3
5	3	4	4
6	4	4	4
7	3	3	4
8	3	4	3
9	4	3	3
10	3	4	4
11	3	3	3
12	4	4	4
Сума балів	СБ <sub>1</sub> =42	СБ <sub>2</sub> =44	СБ <sub>3</sub> =43
Середньоарифметична сума балів $\overline{СБ}$	$\overline{СБ} = \frac{\sum_1^3 СБ_i}{3} = \frac{42 + 44 + 43}{3} = 43$		

Середньоарифметична сума балів, розрахована на основі висновків експертів склала 43 бали, що згідно таблиці 4.2 вважається, що рівень комерційного потенціалу проведених досліджень є високим.

## 5.2 Прогнозування витрат на виконання науково-дослідної роботи

Витрати, пов'язані з проведенням науково-дослідної роботи групуються за такими статтями: витрати на оплату праці, витрати на соціальні заходи, матеріали, паливо та енергія для науково-виробничих цілей, витрати на службові відрядження, програмне забезпечення для наукових робіт, інші витрати, накладні витрати.

1. Основна заробітна плата кожного із дослідників  $Z_0$ , якщо вони працюють в наукових установах бюджетної сфери визначається за формулою:

$$Z_0 = \frac{M}{T_p} * t \text{ (грн)} \quad (5.1)$$

де  $M$  – місячний посадовий оклад конкретного розробника (інженера, дослідника, науковця тощо), грн.;

$T_p$  – число робочих днів в місяці; приблизно  $T_p \approx 21...23$  дні;

$t$  – число робочих днів роботи дослідника.

Для розробки методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва і необхідно залучити лаборанта з посадовим окладом 6500 грн. та метролога з посадовим окладом 9000 грн. Кількість робочих днів у місяці складає 22. Зведемо сумарні розрахунки до таблиця 5.4.

Таблиця 5.4 – Заробітна плата дослідника в науковій установі бюджетної сфери

Найменування посади	Місячний посадовий оклад, грн.	Оплата за робочий день, грн.	Число днів роботи	Витрати на заробітну плату грн.
Керівник	13000	590,9	5	2955
Лаборант	6500	295,5	30	8864
Метролог	9000	409,1	10	4091
Всього				15909

## 2. Розрахунок додаткової заробітної плати робітників

Додаткова заробітна плата  $Z_d$  всіх розробників та робітників, які приймали участь в розробці нового технічного рішення розраховується як 10 - 12 % від основної заробітної плати робітників.

На даному підприємстві додаткова заробітна плата начисляється в розмірі 10% від основної заробітної плати.

$$Z_d = (Z_o + Z_p) * \frac{H_{\text{дод}}}{100\%} \quad (5.2)$$

$$Z_d = 0,11 * (15909) = 1750 \text{ (грн)}$$

3. Нарахування на заробітну плату  $H_{3П}$  дослідників та робітників, які брали участь у виконанні даного етапу роботи, розраховуються за формулою (4.3):

$$H_{3П} = (Z_o + Z_p + Z_d) * \frac{\beta}{100} \text{ (грн)} \quad (5.3)$$

де  $Z_o$  – основна заробітна плата розробників, грн.;

$Z_d$  – додаткова заробітна плата всіх розробників та робітників, грн.;

$\beta$  – ставка єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування, % .



Дана діяльність відноситься до бюджетної сфери, тому ставка єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування буде складати 22%, тоді:

$$H_{зп} = (15909 + 1750) * \frac{22}{100} = 3885 \text{ (грн)}$$

4. Витрати на матеріали  $M$ , що були використані під час виконання даного етапу роботи, розраховуються по кожному виду матеріалів за формулою:

$$M = \sum_1^n H_i \cdot C_i \cdot K_i - \sum_1^n V_i \cdot C_v \text{ грн.}, \quad (5.4)$$

де  $H_i$  – витрати матеріалу  $i$ -го найменування, кг;  
 $C_i$  – вартість матеріалу  $i$ -го найменування, грн./кг.;  
 $K_i$  – коефіцієнт транспортних витрат,  $K_i = (1,1 \dots 1,15)$ ;  
 $V_i$  – маса відходів матеріалу  $i$ -го найменування, кг;  
 $C_v$  – ціна відходів матеріалу  $i$ -го найменування, грн/кг;  
 $n$  – кількість видів матеріалів.

Таблиця 4.5 – Матеріали, що використані на розробку

Найменування матеріалу	Ціна за одиницю, грн.	Витрачено	Вартість витраченого матеріалу, грн.
Сульфат цинку	53	0,144	7,632
Тіоціанат амонію	37	0,152	5,624
Всього			13,26
З врахуванням коефіцієнта транспортування			14,58

5. Витрати на комплектуючі вироби, які використовують при виготовленні одиниці продукції, розраховуються, згідно їх номенклатури, за формулою:

$$K = \sum_{i=1}^n H_i \cdot C_i \cdot K_i, \quad (5.5)$$

де  $H_i$  – кількість комплектуючих  $i$ -го виду, шт.;  
 $C_i$  – покупна ціна комплектуючих  $i$ -го найменування, грн.;  
 $K_i$  – коефіцієнт транспортних витрат  $(1,1 \dots 1,15)$ .

Таблиця 5.6 – Комплектуючі, що використані на розробку

Найменування комплектуючих	Кількість	Ціна за штуку, грн	Сума, грн
Мірна колба 1л	1	220	220
Всього (з врахуванням транспортних витрат)			242,00

6. Амортизація обладнання, комп'ютерів та приміщень, які використовувались під час виконання даного етапу роботи

Дані відрахування розраховують по кожному виду обладнання, приміщенням тощо.

$$A = \frac{Ц \cdot T}{T_{кор} \cdot 12} \text{ [грн]}, \quad (5.6)$$

де Ц – балансова вартість даного виду обладнання (приміщень), грн.;

$T_{кор}$  – час користування;

T – термін використання обладнання (приміщень), цілі місяці.

Згідно пункту 137.3.3 Податкового кодекса амортизація нараховується на основні засоби вартістю понад 2500 грн. В нашому випадку для написання магістерської роботи використовувався персональний комп'ютер вартістю 20000 грн.

$$A = \frac{20000 \cdot 1}{2 \cdot 12} = 833,33$$

7. До статті «Паливо та енергія для науково-виробничих цілей» відносяться витрати на всі види палива й енергії, що безпосередньо використовуються з технологічною метою на проведення досліджень.

$$B_e = \sum_{i=1}^n \frac{W_{yt} \cdot t_i \cdot C_e \cdot K_{впн}}{\eta_i} \quad (5.7)$$

де  $W_{yt}$  – встановлена потужність обладнання на певному етапі розробки, кВт;

$t_i$  – тривалість роботи обладнання на етапі дослідження, год;

$C_e$  – вартість 1 кВт-години електроенергії, грн;

$K_{впі}$  – коефіцієнт, що враховує використання потужності,  $K_{впі} < 1$ ;

$\eta_i$  – коефіцієнт корисної дії обладнання,  $\eta_i < 1$ .

$$B_e = \frac{0,3 \cdot 150 \cdot 4,1 \cdot 0,5}{0,8} = 115,31$$

8. Витрати на службові відрядження, витрати на роботи, які виконують сторонні підприємства, установи, організації та інші витрати. Витрати за статтею «Службові відрядження» розраховуються як 20...25% від суми основної заробітної плати дослідників та робітників за формулою:

$$B_{св} = (З_о + З_р) * \frac{H_{св}}{100\%}, \quad (5.8)$$

де  $H_{св}$  – норма нарахування за статтею «Службові відрядження».

$$B_{св} = 0,2 * (15909) = 3181,82 \text{ (грн)}$$

9. Накладні (загальновиробничі) витрати  $B_{нзв}$  охоплюють: витрати на управління організацією, оплата службових відряджень, витрати на утримання, ремонт та експлуатацію основних засобів, витрати на опалення, освітлення, водопостачання, охорону праці тощо. Накладні (загальновиробничі) витрати  $B_{нзв}$  можна прийняти як (100...150)% від суми основної заробітної плати розробників та робітників, які виконували дану МКНР, тобто:

$$B_{нзв} = (З_о + З_р) \cdot \frac{H_{нзв}}{100\%}, \quad (5.9)$$

де  $H_{нзв}$  – норма нарахування за статтею «Інші витрати».

$$B_{нзв} = (15909) \cdot \frac{100}{100\%} = 15909 \text{ грн}$$

Сума всіх попередніх статей витрат дає витрати, які безпосередньо стосуються даного розділу МКНР

$B = 15909 + 1750 + 3885 + 14,58 + 242 + 833,33 + 115,31 + 3181,82 + 15909 = 41840,2$   
грн.

Прогнозування загальних втрат ЗВ на виконання та впровадження результатів виконаної МКНР здійснюється за формулою:

$$ЗВ = \frac{B}{\eta}, \quad (5.10)$$

де  $\eta$  – коефіцієнт, який характеризує стадію виконання даної НДР.

Оскільки, робота знаходиться на стадії науково-дослідних робіт, то коефіцієнт  $\beta = 0,7$ .

Звідси:

$$ЗВ = \frac{41840,2}{0,7} = 59771,75 \text{ грн.}$$

### 5.3 Розрахунок економічної ефективності науково-технічної розробки

У даному підрозділі кількісно спрогнозуємо, яку вигоду, зиск можна отримати у майбутньому від впровадження результатів виконаної наукової роботи. Розрахуємо збільшення чистого прибутку підприємства  $\Delta\Pi_i$ , для кожного із років, протягом яких очікується отримання позитивних результатів від впровадження розробки, за формулою

$$\Delta\Pi_i = \sum_1^n (\Delta C_o \cdot N + C_o \cdot \Delta N)_i \cdot \lambda \cdot \rho \cdot \left(1 - \frac{\nu}{100}\right) \quad (5.11)$$

де  $\Delta C_o$  – покращення основного оціночного показника від впровадження результатів розробки у даному році.

$N$  – основний кількісний показник, який визначає діяльність підприємства у даному році до впровадження результатів наукової розробки;

$\Delta N$  – покращення основного кількісного показника діяльності підприємства від впровадження результатів розробки:

$\Pi_0$  – основний оціночний показник, який визначає діяльність підприємства у даному році після впровадження результатів наукової розробки;

$n$  – кількість років, протягом яких очікується отримання позитивних результатів від впровадження розробки:

$l$  – коефіцієнт, який враховує сплату податку на додану вартість. Ставка податку на додану вартість дорівнює 20%, а коефіцієнт  $l = 0,8333$ .

$p$  – коефіцієнт, який враховує рентабельність продукту.  $p = 0,25$ ;

$x$  – ставка податку на прибуток. У 2021 році – 18%.

Припустимо, що при впровадженні результатів наукової розробки методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва ціна зросте на 50 грн. Кількість одиниць реалізованої продукції також збільшиться: протягом першого року на 2000 шт., протягом другого року – на 3000 шт., протягом третього року на 4000 шт. Реалізація продукції до впровадження розробки складала 1 шт., а її ціна до складає 100 грн. Розрахуємо прибуток, яке отримає підприємство протягом трьох років.

$$\Delta\Pi_1 = [50 \cdot 1 + (100 + 50) \cdot 2000] \cdot 0,833 \cdot 0,25 \cdot \left(1 + \frac{18}{100}\right) = 51256,49 \text{ грн.}$$

$$\begin{aligned} \Delta\Pi_2 &= [50 \cdot 1 + (100 + 50) \cdot (2000 + 3000)] \cdot 0,833 \cdot 0,25 \cdot \left(1 + \frac{18}{100}\right) \\ &= 128169,88 \text{ грн.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta\Pi_3 &= [50 \cdot 1 + (100 + 50) \cdot (2000 + 3000 + 4000)] \cdot 0,833 \cdot 0,25 \cdot \left(1 + \frac{18}{100}\right) \\ &= 230665,78 \text{ грн.} \end{aligned}$$

#### **5.4 Розрахунок ефективності вкладених інвестицій та періоду їх окупності**

Розрахуємо основні показники, які визначають доцільність фінансування наукової розробки певним інвестором, є абсолютна і відносна ефективність вкладених інвестицій та термін їх окупності.

Розрахуємо величину початкових інвестицій  $PV$ , які потенційний інвестор має вкласти для впровадження і комерціалізації науково-технічної розробки.

$$PV = k_{\text{інв}} \cdot 3B, \quad (5.12)$$

$k_{\text{інв}}$  – коефіцієнт, що враховує витрати інвестора на впровадження науково-технічної розробки та її комерціалізацію. Це можуть бути витрати на підготовку приміщень, розробку технологій, навчання персоналу, маркетингові заходи тощо ( $k_{\text{інв}} = 2 \dots 5$ ).

$$PV = 2 \cdot 59771,75 = 1198543,51$$

Розрахуємо абсолютну ефективність вкладених інвестицій  $E_{\text{абс}}$  згідно наступної формули:

$$E_{\text{абс}} = (ПП - PV) \quad (5.13)$$

де  $ПП$  – приведена вартість всіх чистих прибутків, що їх отримає підприємство від реалізації результатів наукової розробки, грн.;

$$ПП = \sum_1^T \frac{\Delta\Pi_i}{(1 + \tau)^t}, \quad (5.14)$$

де  $\Delta\Pi_i$  – збільшення чистого прибутку у кожному із років, протягом яких виявляються результати виконаної та впровадженої НДДКР, грн.;

$T$  – період часу, протягом якого виявляються результати впровадженої НДДКР, роки;

$\tau$  – ставка дисконтування, за яку можна взяти щорічний прогнозований рівень інфляції в країні; для України цей показник знаходиться на рівні 0,2;

$t$  – період часу (в роках).

$$ПП = \frac{51256,49}{(1 + 0,2)^1} + \frac{128169,88}{(1 + 0,2)^2} + \frac{230665,78}{(1 + 0,2)^3} = 265828,61 \text{ грн.}$$

$$E_{\text{абс}} = (265828,61 - 154960,16) = 146285,1 \text{ грн.}$$

Оскільки  $E_{abc} > 0$  то вкладання коштів на виконання та впровадження результатів НДДКР може бути доцільним.

Розрахуємо відносну (щорічну) ефективність вкладених в наукову розробку інвестицій  $E_g$ . Для цього користуються формулою:

$$E_g = T_{ж} \sqrt[3]{1 + \frac{E_{abc}}{PV}} - 1, \quad (5.15)$$

$T_{ж}$  – життєвий цикл наукової розробки, роки.

$$E_g = \sqrt[3]{1 + \frac{146285,1}{119543,5}} - 1 = 0,51 = 51\%$$

Визначимо мінімальну ставку дисконтування, яка у загальному вигляді визначається за формулою:

$$\tau = d + f, \quad (5.16)$$

де  $d$  – середньозважена ставка за депозитними операціями в комерційних банках; в 2021 році в Україні  $d = (0,14 \dots 0,2)$ ;

$f$  – показник, що характеризує ризикованість вкладень; зазвичай, величина  $f = (0,05 \dots 0,1)$ .

$$\tau_{\min} = 0,18 + 0,05 = 0,23$$

Так як  $E_g > \tau_{\min}$  то інвестор може бути зацікавлений у фінансуванні даної наукової розробки.

Розрахуємо термін окупності вкладених у реалізацію наукового проекту інвестицій за формулою:

$$T_{ок} = \frac{1}{E_g} \quad (5.17)$$

$$T_{ок} = \frac{1}{0,51} = 2 \text{ роки}$$

Так як  $T_{ок} \leq 3...5$ -ти років, то фінансування даної наукової розробки в принципі є доцільним. [16]

### **Висновки до економічного розділу 5**

Було проведено оцінку комерційного потенціалу методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва, який є на високому рівні.

Прогнозування витрат на виконання науково-дослідної роботи по кожній з статей витрат складе 41840,2 грн. Загальна ж величина витрат на виконання та впровадження результатів даної НДР буде складати 59771,75 грн.

Вкладені інвестиції в даний проект окупляться через 2 роки, приведена вартість всіх чистих прибутків, що їх отримає підприємство від реалізації результатів наукової розробки складає 265828,61 грн.



## ВИСНОВКИ

В магістерській кваліфікаційній роботі було обґрунтовано науково-теоретичне узагальнення та теоретичне вирішення проблеми щодо розвитку методів контролю якості при розробці та виробництві лікарських засобів рослинного походження за умов фармацевтичних підприємств, при виконанні роботи розглянуто методи контролю якості виробництва препарату «Седасен форте».

На основі аналізу літературних даних та з урахуванням основних сучасних принципів забезпечення контролю якості виробництва фармацевтичної продукції та специфіки фітохімічного виробництва теоретично обґрунтовано загальну схему забезпечення контролю якості виробництва лікарських засобів рослинного походження. До основних критеріїв потенційних ризиків якості ЛЗРП були віднесені вихідна рослинна сировина, технологічний процес, контроль якості ЛРС і кінцевої продукції, приміщення, обладнання, персонал, що деталізуються факторами 2-го рівня.

Теоретично обґрунтовано стандартизовані схеми фармацевтичної розробки та її окремих етапів-розробки складу та технології; визначено основні потенційні ризики при закупівлі ЛРС та запропоновано стандартизовану схему організації вхідного контролю ЛРС на підприємстві; також слід зазначити, що було проведено оцінку основних груп ризиків виробництва та запропоновано заходи щодо їх запобігання; обрано оптимальні підходи до стандартизації ЛЗРП.

на основі узагальнених результатів вхідного контролю понад 20 видів ЛРС на підприємстві з виготовлення даного препарату були визначені характерні невідповідності для окремих груп, а також найменувань рослинної сировини. Розроблено стандартизовану схему організації вхідного контролю сировини з урахуванням потенційних ризиків якості готового лікарського засобу. Обрано оптимальні підходи до стандартизації багатокomпонентних ЛЗРП на основі вибору та обґрунтування маркерів групового визначення БАР.

На основі логіко-структурних підходів та комп'ютерного прогнозу даних з урахуванням індексів активності БАР розроблено склад комбінованого рослинного препарату «Седасен форте» у формі твердих желатинових капсул, які отримують з фітокомпозиції, яка містить: екстракт валеріани сухий - 125 мг, екстракт м'яти перцевої сухий - 25 мг, екстракт меліси сухий - 25 мг, допоміжні речовини: лактоза безводна, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний.

В якості екстрагента обгрунтовано використання 80% етанолу, який в свою чергу забезпечує найкраще більш повне вилучення БАР. Визначено технологічні показники фітокомпозиції "Седасен-Форте", які були застосовані при розробці промислової технології вище зазначеного препарату. Експериментально доведена доцільність використання більш суворого контролю якості. Ефективність розроблених препаратів "Седасен Форте" була доведена доклінічними і клінічними дослідженнями.

Було проведено теоретичне дослідження щодо позиціонування розробленого препарату на фармацевтичному ринку України яке в свою чергу з позиціонування 34 рослинних седативних препаратів продемонструвало, що препарат «Седасен Форте» неабияк випереджає препарати-конкуренти за технологічними та економічними показниками, що показує ефективність пропонованого комплексу заходів щодо забезпечення якості.

Розглянуто методи контролю активної кислотності рН у рослинній сировині. Представлено формули розрахунку активної кислотності рН методами титрування.

Оцінка комерційного потенціалу методів контролю якості в процесі фармацевтичного виробництва знаходиться на високому рівні. Інвестиції в проект будуть відшкодовані протягом 2 років, а загальний чистий прибуток, отриманий компанією від впровадження досягнень наукових розробок, становить 265828,61 грн.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Яковенко В.К. Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів: дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук / В.К. Яковенко – Харків НФУ, 2015. – 333 с.

2. Александров А.В Виклики та можливості документа ІСН Q10 «Фармацевтична система якості»/О.В. Александров // Промисловий огляд. - 2008. - № 4 (9). – С. 19–21.

3. Александров А.В. Чинник суб'єктивності в оцінці ризику за якістю / А.В. Александров // Промисловий огляд. Фармацевтична галузь. - 2011. - № 5 (28). - С. 116-119.

4. Александров А.В. Статистичне управління відхиленнями/О.В. Александров// Фармацевтична галузь. - 2011. - № 3 (26). - С. 100-104.

5. Абрамов А.А. Алгоритмізація радіаційного аналізу у контролі якості лікарської рослинної сировини / О.О. Абрамов, Ю.П. Борисов, Н.В. Петров, В.А. Попков// Вестн. моск. ун-ту. - Сер. 2. Хімія. - 2002. - Т. 43, № 3. - С. 194-199.

6. Алмакаєва Л.Г. Валідація технологічних процесів. 1. Підходи до валідації операцій приготування розчину/Л.Г. Алмакаєва, Н.В. Бігунова, В.Г. Частка, М.С. Алмакаєв // Управління якістю у фармації: матеріали VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 23 трав. 2014 р. - Х.: НФаУ, 2014. - С. 9.

7. Аналітична хімія у створенні, стандартизації та контролі якості лікарських засобів: у 3-х томах / під. ред. чл.-кор. НАН України В. П. Георгієвського. - Х.: вид-во "НТМТ", 2011. - Т. 2. - 474 с.

8. Антипов К.В. Основи реклами/К.В. Антипов. - М.: Видавничо-торгівельна корпорація «Дашков і Ко», 2009. - 328 с.

9. Арзамасцев А.П. Валідація аналітичних методів/О.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Ю.Я. Харитонов// Фармація. - 2006. - № 4. - С. 8-13.

10. Атапіна Н.В. Порівняльний аналіз методів оцінки ризиків та підходів до організації ризик-менеджменту / Н.В. Атапін // Молодий учений. – 2013. – № 5. – С. 235–243

11. Безугла Є.П. Методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів та його стандартизація/Є.П. Безугла, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко// Промисловий огляд. - 2008. - №6 (11). – С. 36–41.

12. Біленький М.Л. Елементи кількісної оцінки фармакологічного ефекту/М.Л. Біленький. - Л., 1963. - 216 с.

13. Блажей А. Фенольні сполуки рослинного походження/А. Блажей, Л. Шутій. - М.: Світ, 1977. - 240 с.

14. Бреусова С.В. Дослідження процесу екстракції фенольних сполук із суцвіття *Tilia cordata* / С.В. Бреусова, В.Г. Дем'яненко, Д.В. Дем'яненко // Вісник фармації. - 2008. - № 4. - С. 46-49.

15. Валідація аналітичних методик для виробників ліків: Типовий посібник підприємства з виробництва лікарських засобів / під. ред. В.В. Берегові. - М.: Літterra, 2008. - 132 с.

16. Методичні вказівки до виконання економічної частини магістерських кваліфікаційних робіт / Уклад. : В. О. Козловський, О. Й. Лесько, В. В. Кавецький. – Вінниця : ВНТУ, 2021. – 42 с.

ІЛЮСТРАТИВНА ЧАСТИНА  
РОЗВИТОК МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКІВ В ПРОЦЕСІ ЇХ  
ВИРОБНИЦТВА

Вінницький національний технічний університет  
(повне найменування вищого навчального закладу)  
Кафедра метрології та промислової автоматики  
(повна назва кафедри)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри МПА  
д.т.н., професор Кучерук В.Ю.

\_\_\_\_\_  
(підпис)

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**ТЕХНІЧНЕ ЗАВДАННЯ**

на магістерську кваліфікаційну роботу

**Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва**

08-03.МКР.002.00.000.ТЗ

Керівник магістерської кваліфікаційної роботи

д.т.н., проф. Кулаков П.І.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Розробила студентка гр. КІВТ-20м

Бондарець К.С.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Додаток А  
Технічне завдання на магістерську кваліфікаційну роботу

### 1 Підстава для проведення робіт

Підставою для виконання магістерської кваліфікаційної роботи на тему: «Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва» є наказ № 277 від 24.09.2021 р.

Термін виконання робіт:

початок 01.09.2021 р.

кінець 17.12.2021 р.

### 2 Мета та вихідні дані для проведення робіт

Метою магістерської кваліфікаційної роботи є основним завданням є розвиток контролю методології оцінки якості продукції на проміжних етапах виробництва ліків.

Вихідними даними для проведення робіт є індивідуальне завдання на магістерську кваліфікаційну роботу від 01.09.2021 р.

### 3 Етапи виконання робіт

Виконавцем всіх перерахованих в даному розділі етапів є: студентка групи КІВТ-20м Бондарець Катерина Сергіївна факультету комп'ютерних систем та автоматики Вінницького національного технічного університету, а замовником є: кафедра метрології та промислової автоматики.

№ Етапу	Зміст етапу	Строки виконання
Е1	Огляд існуючих законів і методів забезпечення якості лікарських засобів седативного типу в процесі їх виробництва	01.09.2021
		14.09.2021
Е2	Перевірка елементів процесу забезпечення якості у виробництві «Седасен форте»	14.09.2021
		28.09.2021
Е3	Технологічний процес виробництва	28.09.2021
		07.10.2021
Е4	Розвиток методів контролю якості ліків в процесі їх виробництва	07.10.2021
		16.11.2021

E5	Економічна частина	16.11.2021
		17.12.2021

#### 4 Призначення і галузь застосування

Фармацевтичний ринок є найбільш динамічними секторами світової економіки і характеризується динамічними трансформаціями, що ґрунтуються на інтеграції технічних і технологічних досягнень та інноваціях. Лікарські засоби є товаром першої необхідності та мають стійкий попит, формування якого визначаються. Тенденція складається з різних чинників, включаючи структуру захворюваності населення, його платоспроможність, наявність на ринку препаратів-аналогів та різних лікарських форм.

#### 5 Технічні дані

5.1 Об'єкт дослідження – седативний засіб «Седасен-Форте»;

5.2 Склад об'єкту – валеріана екстракту сухого 125 мг, м'ята перцева екстракту сухого 25 мг, меліса 25 мг;

5.3 Опис – капсула в контейнері;

5.4 Тип обладнання – спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія

#### 6 Джерела розробки

6.1 Положення про кваліфікаційні роботи на другому (магістрерському) рівні вищої освіти / А. О.Семенов, Л. П. Громова, Т. В. Макарова, О. В. Сердюк. – Вінниця, 2021. – 60 с.

6.2 Козловський В. О. Методичні вказівки до виконання економічної частини магістерських кваліфікаційних робіт / В. О. Козловський, О. Й. Лесько, В. В. Кавецький. – Вінниця: ВНТУ, 2021. – 42 с.

6.3 ДСТУ ІЕС/ISO 31010:2013 «Керування ризиком. Методи загального оцінювання ризику».

6.4 ГОСТ Р 31000-2010 «Менеджмент риска. Принципы и руководство».



6.5 ДСТУ 2212:2003 «Молочна промисловість. Виробництво молока та кисломолочних продуктів. Терміни та визначення понять».

6.6 Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка».

6.7 Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

6.8 Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)».

Ст. гр. КІВТ-20м \_\_\_\_\_ Бондарець К.С

## Додаток Б

Специфікації рослинної сировини, що повертається постачальнику яка не відповідає стандартам



## Додаток В

Діаграма причинно-наслідкових факторів забезпечення якості лікарських матеріалів



## Додаток Г

Алгоритми здійснення процесу контролю рослинної сировини на підприємстві із застосуванням додаткового контролю рН.

