МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ І БІОТЕХНОЛОГІЇ

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
Випуск 3

ХАРКІВ
2017

ISSN 2519-2655
УДК 615.1
С 89

Редакційна колегія:
проф. Котвіцька А.А., академік НАН України, проф. Черних В.П.,
доц. Крутських Т.В., проф. Гладух Є.В., проф. Стрельников Л.С.,
проф. Половко Н.П., проф. Вишневська Л.І., проф. Стрілець О.П.,
к. фарм. н., ас. Марченко М.В.

С 89 Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 3. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 363 с.
ISSN 2519-2655

Збірник містить матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (13 жовтня 2017 р.).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, контролю якості, стандартизації та реалізації лікарських засобів на сучасному етапі.

Для широкого кола магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, фармацевтичних фірм, викладачів вищих навчальних закладів.

Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей.
Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей.
Матеріали подаються мовою оригіналу.

ISSN 2519-2655 УДК 615.1
©НФаУ, 2017

УДК 547.773:006.7

РОЗРОБКА СПЕЦИФІКАЦІЇ НА СУБСТАНЦІЮ 4-(4-ХЛОРФЕНІЛ)СУЛЬФО-3-ЕТИЛТІО-5-АМІНОПІРАЗОЛУ

Ткаченко П.В.[1], Завада О.О.[2], Журавель І.О.[3]

[1]Національний фармацевтичний університет

[2]Харківський національний медичний університет

[3]Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ. Провідна роль серед існуючих терапевтичних підходів до лікування інфекційних захворювань належить протигрибковим хіміопрепаратам. Відомо, що в арсеналі препаратів, що пригнічують зростання грибів, значний сектор займають похідні азолів, і це сприяє подальшому розвитку як хімії азолів, так і багатовекторному вивченню властивостей таких сполук.

Раніше нами синтезована субстанція 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразолу, яка за результатами мікробіологічного скринінгу зарекомендувала себе як перспективний протигрибковий засіб, і на даний час актуальною постає задача розробки специфікації на зазначену речовину.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка методик контролю якості для стандартизації вперше синтезованої субстанції 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразолу, перспективної як потенційний протигрибковий засіб.

Методи дослідження. При виконанні досліджень використано методи якісного та кількісного аналізу: тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), хромато-мас-спектрометрія, УФ-спектрофотометрія. Методи контролю якості АФІ проводили відповідно до рекомендацій, наведених у ДФУ [1-5], розділ «СУБСТАНЦІЇ^{N}». Показники контролю якості зазначеної речовини здійснювали з використанням наступних методів:

1. «Опис», «прозорість», «розчинність», «кольоровість» визначали візуально;
2. «Ідентифікацію» здійснювали методами абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області (ДФУ, 2.2.24.);
3. «pH» визначили потенціометричним методом (ДФУ, 2.2.3.);
4. «Температура плавлення» визначили капілярним методом (ДФУ, 2.2.14.);
5. «Супровідні домішки» визначили методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29);
6. «Втрату в масі при висушуванні» визначили гравітаційним методом (ДФУ, 2.2.32);
7. «Кількісне визначення» проводили методом потенціометричного титрування (ДФУ, 2.2.20).

Основні результати. З аналізу літературних даних та моніторингу нормативних документів відомо, що сьогодні створення нових АФІ в нашій державі регламентовано нормативною базою, яка відповідає міжнародним вимогам. Основними є стандарти належних практик – регуляторні документи для кожного етапу життєвого циклу лікарського засобу.

Важливим етапом створення нових АФІ є стандартизація вперше синтезованих субстанцій, а саме розробка специфікації. Відповідно сучасної термінології «специфікація» являє собою регламентований відповідно до чинного законодавства перелік випробувань, посилань на аналітичні методики, які відповідають критеріям прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали чи інші критерії для описуваних випробувань. У специфікації на АФІ перелічені встановлені набори критеріїв, яким повинна відповідати діюча речовина або лікарський препарат для того, щоб вони вважались придатними для застосування [6].

«Відповідність специфікаціям» означає, що АФІ будуть відповідати зазначеним критеріям прийнятності за умови, що випробування будуть виконані відповідно до аналітичних методик, які вказані в цих специфікаціях. Цей документ є стандартом якості, які пропонує і обґрунтовує виробник, після чого він повинен бути узгодженим компетентними уповноваженими органами, що є обов'язковою умовою для реєстрації лікарських засобів на території України.

Нині немає універсального підходу до розробки специфікацій, в нормативно-правових документах є посилання на різні підходи, застосування кожного з яких не є універсальним, але при певних обставинах слід враховувати кожен з цих них.

До вибіркових випробувань відносять проведення випробувань при випуску щодо попередньо обраних серій чи через встановлені проміжки часу. Серії, що не піддаються випробуванням, повинні відати всім критеріям прийнятності, встановленим для цієї продукції. Такий підхід найчастіше застосовують до випробувань на залишкові кількості органічних розчинників та мікробіологічну чистоту щодо твердих лікарських форм для орального застосування. Визнано, що на момент подачі заявки на реєстрацію лікарського засобу заявник може розташовувати лише обмеженими даними. Отже, цей підхід, як правило, необхідно застосовувати після реєстрації лікарського засобу. При проведенні випробувань при кожному разі невідповідності критеріям прийнятності, встановленим для періодичних випробувань, слід в зазначеному порядку повідомляти відповідний(і) компетентний(і) уповноважений(і) орган (органи). Якщо ці дані свідчать про необхідність відновлення рутинних (постійних) випробувань, слід ввести випробування при випуску стосовно кожної серії [7].

Основним документом, що регламентує показники, за якими контролюється якість субстанцій для фармацевтичного застосування є Державна Фармакопея України. У відповідності до вимог ДФУ та з урахуванням специфіки подальшого використання субстанції, до проекту МКЯ на субстанцію пропонується включення показників, що наведено нижче (див. табл.1).

Підтвердження якості АФІ відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) здійснюється за допомогою аналітичних методик якісного та кількісного визначення. З урахуванням вимог загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування» пропонується включення показників: опис, розчинність, ідентифікація, супровідні домішки, втрата в масі при висушуванні,

сульфатна зола, залишкові кількості органічних розчинників, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Таблиця 1

Специфікація

Показники	Допустимі межі	Методи Контролю
Опис	Аморфний порошок жовтого кольору	За п. 1 МКЯ. Візуально, ДФУ, *5.11*.
Розчинність	«Легко розчинний у *диметилформаміді Р*, *триетиламіні Р*, мало розчинний *в метанолі Р, етанолі Р* та *у воді Р*».	За п. 2 МКЯ, ДФУ, *1.4, 5.11*
Ідентифікація	Інфрачервоний спектр субстанції, одержаний в дисках з *калію броміду Р* має відповідати ІЧ-спектру, що наведений в МКЯ ЛЗ.	За п. 3. 2 МКЯ, ДФУ, *2.2.24*
Супровідні домішки	Площа піку будь-якої домішки не більше 0.2 %. Сума площ піків усіх домішок не більше 1.0%. Піки, площа яких становить менше, ніж 0.1 площі піку на хроматограмі розчину порівняння (0.1%) не враховують.	За п. 4 МКЯ, ДФУ, *2.2.29*, метод ВЕРХ.
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0.5 %	За п. 5 МКЯ, ДФУ, *2.2.32*,
Сульфатна зола	Не більше 0.1 %	За п. 6 МКЯ, ДФУ, *2.4.14.*
Залишкові кількості органічних розчинників	2-пропанол: не більше 5000 ppm	За п. 7 МКЯ, ДФУ, *2.4.24, 5.4, 2.2.28*
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): 10^3КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС): 10^2КУО/г.	За п. 8 МКЯ, ДФУ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13
Кількісне визначення	Не менше 99.0 % і не більше 101.0 % у перерахунку на суху речовину.	За п. 9 МКЯ, ДФУ, *2.2.20*

Висновки. В ході виконання роботи, розроблено методики якісного та кількісного аналізу субстанції 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразолу, запропоновано специфікацію для включення до проекту МКК.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., Доповнення 2. – Харків: 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид., Доповнення 3. – Харків: 2009. – 280 с.
5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид., Доповнення 4. – Харків: 2011. – 540 с.
6. Ляпунов М. О., Соловйов О. С., Стецiв В. В. та ін. Стандартизація фармацевтичної продукції – основа розвитку фармацевтичного сектору України // Аптека. – 2012. – № 825 (4). – Режим доступу: http://www.apteka.ua/article/120227
7. Ляпунов М., Безугла О., Соловйов О. та ін. Стандартизація фармацевтичної продукції. – Харків: Морион, 2012. – 728 с.