Лекция 9

Сиропы как лекарственная форма: состав, классификация и технология получения. Вспомогательные вещества, используемые при производстве сиропов, их функциональное назначение и требования к качеству. Спецификация сиропов. Основы сертификации фармацевтической продукции и порядок проведения сертификации лекарственных средств.

К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цели и задачи исследования

Цели:

• Систематизация физико-химических и фармацевтических основ конструирования жидких лекарственных форм в виде сиропов с установлением их классификационных признаков и биофармацевтических преимуществ.

• Определение функциональной роли и критериев качества вспомогательных веществ (сахаров, полиолов, солюбилизаторов, консервантов и стабилизаторов) в обеспечении физико-химической и микробиологической стабильности сиропов.

• Разработка комплексного алгоритма стандартизации и сертификации сиропов в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи и международных регламентов надлежащей производственной практики (GMP).

Задачи:

• Изучить механизмы инверсии сахарозы, явления рекристаллизации и их влияние на осмотическую активность и консервирующие свойства концентрированных растворов углеводов.

• Регламентировать стадийность технологического процесса производства вкусовых и лекарственных сиропов с выделением критических контрольных точек IPC.

• Сформировать структуру нормативной спецификации качества сиропов и систематизировать этапы процедуры подтверждения соответствия лекарственных средств.

Классификационная структура фармацевтических сиропов

1. Вкусовые (Вспомогательные)	*2. Лекарственные (С АФИ)*	*3. Растительные экстракционные*	*4. Синтетические / Безсахарные*
• Концентрированные растворы сахаров в воде или соках без АФИ. • Служат коригирующими основами для ликвидации неприятного вкуса ЛС.	• Жидкие формы, содержащие растворенные или диспергированные АФИ. • Обеспечивают высокую биодоступность и точность дозирования.	• Сиропы на основе густых экстрактов или настоек лекарственного сырья. • Характеризуются комплексным содержанием БАВ и природным вкусом.	• Сиропы на основе полиолов (сорбит, мальтит) и искусственных подсластителей. • Предназначены для педиатрии и больных сахарным диабетом.

Характеристика основных групп вкусовых и лекарственных сиропов

Группа сиропа	*Состав дисперсионной среды и компоненты*	*Физико-химические особенности*	*Область применения в фармации*
Сахарный сироп (Sirupus Sacchari)	Водный раствор сахарозы высокой концентрации (64–65% по массе или 640 г сахарозы на 360 г воды очищенной).	Высокая плотность (1.30–1.32 г/см³) и высокий показатель преломления. Осмотическое давление подавляет жизнедеятельность микроорганизмов за счет дегидратации клеток.	Основа для приготовления лекарственных сиропов, коригент вкуса для горьких и вяжущих лекарственных веществ в педиатрической практике.
Инвертированный сахарный сироп	Продукты Кислотного или ферментативного гидролиза сахарозы на смесь эквимолярных количеств D-глюкозы и D-фруктозы.	Повышенная растворимость и гигроскопичность компонентов предотвращает выпадение осадка сахарозы (засахаривание). Обладает повышенной сладостью.	Предотвращение кристаллизации сахаров при длительном хранении жидких лекарственных форм и повышении концентрирования АФИ.
Полиольный / Диетический сироп	Растворы сорбита (70%), мальтита, ксилита с добавлением натрий-карбоксиметилцеллюлозы или загустителей.	Не подвергается ферментации микрофлорой полости рта, имеет низкий гликемический индекс и калорийность. Обладает достаточной вязкостью.	Производство педиатрических и диабетических лекарственных сиропов, противокашлевых и витаминных препаратов для специальной группы пациентов.

Функциональная классификация вспомогательных веществ в сиропах

1. Корректоры органолептики и Вкуса
Сахароза, сорбит, мальтит, сукралоза, фруктовые ароматизаторы, маскирующие специфический вкус АФИ.

2. Модификаторы вязкости и Солюбилизаторы
Глицерин, пропиленгликоль, ПЭГ-400, натрий-КМЦ, повышающие растворимость плохорастворимых субстанций.

3. Антимикробные Консерванты
Метил- и пропилпарагидроксибензоаты (нипагин/нипазол), бензоат натрия, сорбиновая кислота.

4. Антиоксиданты и Регуляторы pH
Лимонная кислота, цитрат натрия, аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия, обеспечивающие pH-стабильность.

Физико-химические критерии качества вспомогательных веществ

Химическая чистота и профиль примесей

Вспомогательные вещества должны соответствовать фармакопейным монографиям (Ph. Eur., ГФ). Недопустимо присутствие следовых количеств тяжелых металлов, остаточных органических растворителей и продуктов деградации, способных катализировать разрушение АФИ.

Микробиологическая чистота и Энотоксины

Учитывая высокую питательную ценность углеводных растворов, эксципиенты должны иметь минимальную бактериальную и грибную обсемененность. Для полиолов и стабилизаторов устанавливаются жесткие лимиты по содержанию бактериальных эндотоксинов.

Совместимость и Стабильность

Отсутствие химического и физико-химического взаимодействия с АФИ (реакции Майяра между восстанавливающими сахарами и аминогруппами лекарственных веществ, высаливание консервантов, изменение pH), обеспечивающее сохранение вида формы.

Специфика применения антимикробных консервантов и стабилизаторов

Наименование эксципиента	*Механизм антимикробного / защитного действия*	*Оптимальный диапазон pH и концентрация*	*Технологические особенности применения*
Метилпарагидроксибензоат (Нипагин)	Ингибирование дыхательных ферментов и нарушение проницаемости клеточных мембран бактерий и плесневых грибов.	Эффективен в интервале pH 4.0–8.0. Рабочая концентрация в сиропах составляет 0.1–0.2%.	Ограниченно растворим в холодной воде. Для ввода в сироп требуется предварительное растворение в горячей воде (80°C) или глицерине.
Бензоат натрия (Natrii benzoas)	Накопление недиссоциированной бензойной кислоты в клетках микроорганизмов, ингибирующее ферменты гликолиза.	Проявляет активность исключительно в кислой среде при pH < 4.5. Концентрация: 0.1–0.25%.	Хорошо растворим в воде. В щелочной или нейтральной среде теряет антимикробную активность из-за полной диссоциации.
Кислота лимонная (Citric Acid)	Регулирование pH среды, синергетическое усиление действия антиоксидантов за счет хелатирования ионов металлов.	Создает и поддерживает значение pH в диапазоне 3.0–5.0. Концентрация: 0.1–0.5%.	Предотвращает карамелизацию и побурение сиропов, снижает скорость гидролиза кислотолабильных АФИ при кипячении.

Технологический маршрут промышленного производства сиропов

1. Подготовка и Варка

• Растворение сахарозы в кипящей воде очищенной в сироповарочных котлах.

• Кипячение раствора в течение 30 минут для стерилизации и инверсии.

2. Фильтрация и Охлаждение

• Горячая фильтрация сиропа через друк-фильтры под давлением.

• Охлаждение прозрачной основы до температуры 20–25°C.

3. Введение АФИ и Корректировка

• Растворение или эмульгирование АФИ, введение ароматизаторов и консервантов.

• Доведение массы водой до нормативной плотности.

4. Фасовка и Упаковка

• Дозирование в флаконы из темного стекла или ПЭТ на автолиниях.

• Укупорка крышками с контролем первого вскрытия и этикетирование.

Критический межоперационный контроль (IPC) при варке сиропов

Параметры стадии растворения и варки:

• Контроль температуры варки (100–105°C) и времени тепловой обработки для предотвращения интенсивного карамелеобразования и пожелтения сиропа.

• Определение показателя преломления (рефрактометрия) в процессе варки для оперативной оценки концентрации сухого вещества (64–65%).

• Проверка полноты растворения кристаллов сахарозы во избежание последующего кристаллизационного центра («засахаривания»).

Параметры стадии смешивания и фасовки:

• Непрерывный контроль pH и плотности готового сиропа пикнометрическим методом перед подачей на фасовочную линию.

• Проверка массы дозы и объема наполнения флаконов на автоматических ротационных дозаторах (отклонение не более ±2%).

• Оценка герметичности укупорки флаконов вакуумным методом и контроль качества нанесения 2D DataMatrix кодов.

Структурная спецификация показателей качества готовых сиропов

Показатель качества	*Аналитический метод испытания (ГФ / Ph. Eur.)*	*Нормативный критерий приемлемости*	*Значение для стабильности ЛС*
Описание и Прозрачность	Визуальный контроль в проходящем свете, сравнительная нефелометрия (степень мутности).	Прозрачная или опалесцирующая вязкая жидкость со специфическим цветом и запахом. Отсутствие механических включений.	Гарантия полноты растворения АФИ и отсутствие процессов выпадения осадка или микробиологического роста.
Плотность и Рефракция	Пикнометрия или вибрационная денситометрия при 20°C; рефрактометрия (индекс рефракцииnD20).	Плотность: 1.300–1.330 г/см³. Показатель преломления: 1.450–1.470 (концентрация сахарозы не менее 64%).	Подтверждение точной дозировки углеводного компонента и осмотической активности сиропа.
Микробиологическая чистота	Прямой посев или мембранная фильтрация на агаризованные среды (Категория 3B).	ТАМС ≤ 10^2 КОЕ/мл, ТУМС ≤ 10^1 КОЕ/мл. Полное отсутствие E. coli, S. aureus, P. aeruginosa в 1 мл.	Обеспечение безопасности пациента при многократном вскрытии флакона в процессе лечения.

Правовые и организационные основы сертификации фармпродукции

1. Законодательная база

• Федеральные законы и технические регламенты ЕАЭС в сфере обращения ЛС.

• Требования по обязательному подтверждению соответствия фармацевтической продукции.

2. Формы подтверждения соответствия

• Обязательная сертификация фармпродукции аккредитованными органами.

• Декларирование соответствия на основании собственных доказательств и испытаний.

3. Регуляторные органы

• Национальные фарминспекции и аккредитованные испытательные лаборатории.

• Органы по сертификации, внесенные в единый реестр ЕАЭС.

Порядок и этапность проведения сертификации лекарственных средств

Этапы подачи и экспертизы заявки:

• Подача заявки заявителем (производителем или импортером) в аккредитованный орган по сертификации с комплектной технической документацией.

• Рассмотрение заявки и принятие решения по схеме сертификации (сертификация серии, партии или серийного производства).

• Отбор репрезентативных образцов продукции на складе готовой продукции с оформлением акта отбора проб.

Испытания и выдача документов:

• Проведение лабораторных испытаний образцов в аккредитованном испытательном центре по показателям спецификации ФСП.

• Анализ полученных протоколов испытаний и оценка состояния производства (при схеме сертификации серийного выпуска).

• Регистрация и выдача сертификата соответствия, внесение данных в единый государственный реестр и маркировка знаком обращения.

Сравнительный анализ схем сертификации и декларирования сиропов

Схема подтверждения	*Объект и предмет оценки*	*База доказательных материалов*	*Область применения и валидность*
Сертификация партии ЛС	Определенная партия или серия сиропа, ввезенная на территорию или произведенная по отдельному контракту.	Протокол испытаний образцов данной партии, отобранных экспертами аккредитованной лаборатории.	Разовый документ, распространяющийся исключительно на количество единиц продукции в конкретной партии.
Сертификация серийного производства	Серийный выпуск сиропов на фармпредприятии на протяжении установленного срока действия сертификата.	Протоколы испытаний образцов + акт аудита состояния фармацевтического производства и сертификат GMP.	Выдается на срок от 1 до 3 лет с обязательным ежегодным инспекционным контролем аккредитованным органом.
Декларирование соответствия	Серийный выпуск или партия ЛС под прямую юридическую ответственность заявителя (производителя).	Собственные доказательства качества (протоколы QC, лицензия на производство, сертификат GMP) + протокол аккредитованной ИЛ.	Применяется для фармацевтической продукции при наличии подтвержденного соответствия производства правилам GMP.

Интеграция сертификации с фармацевтической системой качества (GMP)

1. GMP Сертификация площадки	*2. Контроль серии QC & QP*	*3. Внешний государственный контроль*	*4. Внесение в Реестр и Рынок*
• Аудит производства на соответствие стандартам GMP. • Подтверждение валидации процессов варки и фасовки.	• Полный анализ серии в заводской лаборатории контроля качества. • Разрешение на выпуск серии Уполномоченным лицом.	• Абсолютный отбор проб независимой фарминспекцией. • Проведение подтверждающих арбитражных испытаний.	• Регистрация сертификата в государственной информационной системе. • Допуск серии к реализации в аптечной сети.

Современные тренды гармонизации сертификации в рамках ЕАЭС

Переход на единые фармакопейные стандарты:

• Введение единых требований Фармакопеи ЕАЭС к жидким лекарственным формам для перорального применения, унифицирующих допуски и методики анализа.

• Взаимное признание результатов испытаний аккредитованных лабораторий государств-членов союза при наличии сертификата GMP ЕАЭС.

• Сокращение дублирующих процедур контроля при трансграничном перемещении фармпродукции.

Цифровизация и предиктивный контроль:

• Интеграция электронных сертификатов качества в сквозные системы прослеживаемости (Marking / DataMatrix) от производителя до конечного потребителя.

• Внедрение риск-ориентированного подхода при проведении выборочного государственного контроля качества выходящих на рынок серий ЛС.

• Автоматизированный обмен данными о выявленных фальсифицированных и недоброкачественных сериях сиропов в режиме реального времени.

Выводы

1. Технологическая и биофармацевтическая сущность: Сиропы представляют собой высокоэффективную жидкую лекарственную форму, где высокий показатель плотности и осмотическая активность сахарозы (64–65%) обеспечивают естественную консервацию, высокую стабильность АФИ и маскировку неприятных органолептических свойств.

2. Функциональная роль эксципиентов: Качество и стабильность сиропов обусловлены научно обоснованным сочетанием вспомогательных веществ — полиолов (сорбит, мальтит), солюбилизаторов, антиоксидантов и консервантов (парабены, бензоат натрия), подбираемых с учетом pH-профиля и химической совместимости компонентов.

3. Нормативная строгость спецификаций: Стандартизация готовых сиропов в рамках ФСП/ГФ требует сквозного контроля физико-химических (плотность, рефракция, pH, вязкость), химических (количественное содержание АФИ) и микробиологических показателей (категория 3В), гарантирующих безопасность при многократном дозировании.

4. Гарантия качества через сертификацию: Порядок проведения сертификации и подтверждения соответствия сиропов в системе фармацевтического менеджмента (GMP) выступает ключевым государственным барьером, предотвращающим допуск недоброкачественной и фальсифицированной продукции к потребителю.