

ФОРМУВАННЯ ПІДХОДУ ДО РОЗРОБЛЕННЯ МОНОГРАФІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, Державна фармакопея України, показники якості, монографії

Питання стандартизації лікарських засобів (ЛЗ), які виготовляють за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або на замовлення лікувально-профілактичного закладу (ЛПУ), внутрішньоаптечних заготовок, ЛЗ, виготовлених про запас, є актуальними як в Україні так і в інших країнах світу. Методами забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення є впровадження належних практик (GXP), формування національної фармакопейної концепції, створення національних формулярів (НФ), узгодження переліку екстемпоральної рецептури тощо. Перші кроки у створенні національної фармакопейної концепції було здійснено у 2008 р., коли було підготовлено загальні фармакопейні статті на екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ). На цей час в Українському науковому фармакопейному центрі якості лікарських засобів у співпраці зі співробітниками Національного фармацевтичного університету продовжують роботу з перегляду розділу «5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби» та підготовки додаткових статей, проводять дослідження з вивчення якості ЕЛЗ, які раніше не виконували. До другого видання ДФУ планується включення загальних статей «М'які лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек» і «Супозиторії та пеларії, виготовлені в умовах аптек» [1]. Наступним кроком на шляху стандартизації ЛЗ аптечного виготовлення є розроблення монографій на офіційні прописи та їх включення до національної частини ДФУ.

Метою роботи є обґрунтування структури і формату монографій на ЛЗ аптечного виготовлення для запровадження до національної частини ДФУ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконували з використанням фармакопей та національних формулярів країн світу, даних джерел літератури та матеріалів власних досліджень. У роботі використовували методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

Першочерговим завданням у разі обговорення структури монографій є визначення, для яких саме ЛЗ їх будуть розробляти. Виходячи з досвіду США, Великобританії [2, 3] до категорії ЛЗ аптечного виготовлення відносять не лише ЛЗ за індивідуальним прописом лікаря, ЛЗ на вимогу ЛПУ та внутрішньоаптечну заготовку, а також і ЛЗ, виготовлені для ветеринарії, розведення або підготовка до введення конкретному хворому ЛЗ промислового виробництва (додавання одного або більше інгредієнтів) – ін'єкційні та інфузійні препарати, суспензії, супозиторії (змочування), фітозбори, лікарська рослинна сировина та ін.; ЛЗ для клінічних досліджень, педагогічних і наукових цілей, хімічного аналізу; підготовка ЛЗ для використання на робочому місці, де це дозволено (стаціонар, фізіотерапія, стоматологія).

Загальні положення. Фармакопейні статті (монографії ДФУ) на ЕЛЗ розробляють для забезпечення та стандартизації якості ЛЗ, що виготовляють у різних аптечних установах. Монографії ДФУ на ЛЗ, виготовлені в аптеках, розробляють і вводять до ДФУ уповноваженим фармакопейним органом – ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» із залученням провідних фахівців з питань ЕЛЗ. Основними джерелами інформації, які використовують під час розроблення монографій на ЕЛЗ, є результати теоретичних і експериментальних досліджень, а також міжнародний і вітчизняний досвід використання ЕЛЗ. Вони включають технологію виготовлення, розробку аналітичних методів, їх валідацію та дослідження стабільності ЕЛЗ. Монографії ДФУ на ЕЛЗ звичайно розробляють на прописи, до складу яких входять субстанції, описані в ДФУ.

Характеристика структури монографій на ЛЗ аптечного виготовлення. Структура монографій на ЛЗ аптечного виготовлення в різних фармакопеях відображає національну специфіку, тому найбільш узагальненою можна вважати структуру Міжнародної фармакопеї, яку розробляють за підтримки Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [23] (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Складові частини монографії на ЛЗ аптечного виготовлення ВООЗ

№ з/п	Складова частина монографії
1	Назва монографії
2	Визначення (допуски інгредієнтів від номінального)
3	Пропис (перелік інгредієнтів та їх кількість)
4	Технологія виготовлення пропису
5	Кількісне визначення (методика має бути валідованою, за її допомогою визначають стабільність)
6	Випробування (наприклад рН, стерильність, бактеріальні ендотоксини, інші тести, що підходять (продукти розкладу))
7	Додаткові вимоги (інформація про упаковку та умови зберігання, вимоги до маркування)
8	Термін зберігання

Для монографій ДФУ на ЛЗ аптечного виготовлення авторами запропоновані такі розділи: 1) назва монографії, 2) склад, 3) допуски вмісту, 4) технологія виготовлення, 5) посилання на відповідність ЕЛЗ вимогам загальної статті фармакопеї, 6) властивості (опис), 7) ідентифікація, 8) випробування, 9) кількісне визначення, 10) термін придатності, 11) маркування, 12) умови зберігання, 13) посилання на регуляторні документи, 14) застереження.

1. НАЗВА. У фармакопеях США та Великобританії назва монографії на ЛЗ аптечного виготовлення, як правило, складається з трьох частин: назви субстанції, лікарської форми (ЛФ), шляху введення. Наприклад, «Sumatriptan Succinate Oral Suspension», «Methylene Blue Injection, Veterinary» [4] або «Aluminium Acetate Ear Drops» [2]. До назви монографії, за рішенням Експертного комітету Фармакопеї США з питань аптечного виготовлення, можуть бути додані слова «*compounded*» або «*compounding preparation*», що для вітчизняних монографій може стати еквівалентом «*аптечного виготовлення*». Таким чином, у провідних фармакопеях назви монографій мають таку структуру:

– назва фармакопейних ЛЗ аптечного виготовлення: назва субстанції/аптечного виготовлення/шлях введення/ЛФ, наприклад «Hydralazine Hydrochloride Compounded Oral Solution»;

– назва фармакопейних ЛЗ аптечного виготовлення для ветеринарії: назва субстанції/аптечного виготовлення/шлях введення/ЛФ/для ветеринарії, наприклад «Potassium Bromide Compounded Oral Solution, Veterinary».

Як правило, назви монографій, які включають до ДФУ, складаються з назви субстанції та ЛФ. За правилами викладення монографій ДФУ, окрім назви українською мовою наводиться також латинська назва. Для того, щоб можливо було відрізнити монографії на ЕЛЗ та ЛЗ промислового виробництва, необхідно певним чином позначити монографії на ліки аптечного виготовлення. Для введення до ДФУ пропонуємо такий формат: назва субстанції/шлях введення/ЛФ/аптечного виготовлення, написані українською мовою. Приклад. «Цефазоліну натрію очні краплі аптечного виготовлення», «Азитроміцину оральна суспензія аптечного виготовлення».

2. СКЛАД. В аптечній практиці існує декілька способів викладення складу ЛЗ. Наприклад, при виписуванні лікарями рецептів на порошки, склад може бути наведено роздільним (інгредієнти виписані на всі дози, наведено на скільки доз необхідно поділити масу) і розподільчим (інгредієнти виписані на одну дозу, вказана кількість доз, фармацевт сам має розрахувати загальну масу) способами. У Фармакопеї США на суспензії для перорального застосування склад наводять для однієї одиниці ЛЗ (табл. 2), при чому враховується можливість використання основи ЛЗ або його солі (суматриптан або суматриптану сукцинат), таким чином дотримується режим дозування [5].

Т а б л и ц я 2

Приклад наведення складу ЕЛЗ у Фармакопеї США [5]

Суматриптану (сукцинату)	500 мг (700 мг)
Розчинник: суміш 1:1 «Розчинник для пероральних розчинів» і «Розчинник для пероральних суспензій» скільки потрібно для приготування	100 мл

У НФ Франції склад мазей для зовнішнього застосування наводять як для однієї ЛФ, так і у розрахунку для 10 одиниць препарату, що є необхідним у разі виготовлення про запас [6].

У вітчизняній монографії на ЕЛЗ доцільним є наведення повного складу препарату українською мовою. У разі наведення складу ЕЛЗ необхідно обов'язково враховувати характер дозування ЛЗ з наведенням кількості кожного компонента (у г, мл, краплях), ЛФ, способа виготовлення. Таке викладення складу наведено у таблиці ДФУ 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів» [7].

Т а б л и ц я 3

Приклад наведення складу ЕЛЗ в ДФУ [9]

Димедролу – 0,01 г Ефедрину гідрохлориду – 0,1 г Олії ментолової 1% – 10 крапель Олії кісточкової – 10 г	Йоду – 0,25 г Калію йодиду – 0,5 г Гліцерину – 98,5 г Води очищеної – 0,75 мл
---	--

3. ДОПУСКИ ВМІСТУ. Приклад. У Фармакопеї США [5] наводять допуски вмісту таким чином: Суматриптану сукцинату пероральна суспензія містить не менше 90,0% і не більше 110,0% від вказаної кількості суматриптану у складі.

В Україні допуски вмісту лікарських речовин у ЕЛЗ регламентовані Правилами виготовлення та контролю якості ЛЗ в аптеках [8] та вимогами загальних статей ДФУ [7], які наведено в іншому форматі. Приклад. Відхилення у вмісті діючих речовин у порошках аптечного виготовлення мають становити при дозуванні менше 100 мг ($\pm 15\%$), більше 100 мг ($\pm 10\%$) від вмісту, зазначеного у розділі «Склад», якщо немає інших зазначень [9]. Визначення допусків вмісту діючих речовин залежить від способу виготовлення та від методів аналізу, які використовують для оцінки їхньої якості. Вивченню цього питання було присвячено велику увагу у роботі [10], за проведеними дослідженнями було встановлено, що більш доцільними і коректними для компонентів ЕЛЗ є допуски вмісту $\pm 10\%$ від номінальної концентрації.

У разі багатокомпонентних ЛЗ аптечного виготовлення необхідно вказувати допуски вмісту окремо для кожної діючої речовини. В аптечній практиці розрахунки кількісного вмісту здійснюють у мг або г на 1 мл ЛФ, або у перерахунку на один порошок, що необхідно обов'язково враховувати у разі наведення формули розрахунку для методики кількісного визначення.

4. ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ. Характерною складовою частиною монографії, від якої у першу чергу залежить якість одержаного препарату, є опис технології виготовлення ЕЛЗ. Ця частина має містити основні стадії процесу виготовлення і не обов'язково має бути вичерпною. Вказана технологія виготовлення є обов'язковою для аптеки, якщо немає інших зазначень. Приклад. Так, у НФ Франції та Німеччини технологія виготовлення викладена детально, причому у НФ Німеччини наведено технологію приготування декількох ЛФ, у яких застосовують цю субстанцію [6, 11].

На нашу думку, у фармакопейних монографіях ДФУ доречним є наведення основних етапів виготовлення, як це наведено у документах [2, 5, 12]. Наведена технологія має відповідати вимогам правил виготовлення [8], загальних статей ДФУ до ЕЛЗ [9, 11], методичним рекомендаціям [13, 14].

5. ПОСИЛАННЯ НА ВІДПОВІДНІСТЬ ЕЛЗ ВИМОГАМ ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ ФАРМАКОПЕЇ. Приклад. Відповідно до світового досвіду з розробки монографій ЕЛЗ, обов'язковим пунктом є відповідність ЕЛЗ вимогам загальної статті на конкретну ЛФ [2] та/або вимогам до загальної статті на стерильні чи нестерильні ЛЗ аптечного виготовлення [3].

ЛЗ аптечного виготовлення, що описані в окремих монографіях, мають також відповідати вимогам загальних статей розділу ЕЛЗ ДФУ [7, 9]. Загальна стаття на ту чи іншу ЛФ поширюється на всі ЛЗ, виготовлені у вигляді цієї ЛФ, деякі положення можуть бути доповнені компетентним уповноваженим органом. Таким чином, у національних монографіях має бути вказана відповідність ЛЗ вимогам загальної статті «Нестерильні екстемпоральні лікарські засоби» та статті на конкретну ЛФ цього розділу.

6. ВЛАСТИВОСТІ (ОПИС). Положення, що наводять у цьому розділі, не мають бути інтерпретовані у строгому значенні й мають розглядатися не як вимоги, а як інформаційний матеріал. Якщо під час зберігання ЛЗ допускається зміна характеристик, вказаних в розділі «Властивості», то ця інформація має бути зазначена. Приклад. У розділі можуть бути вказані органолептичні характеристики ЛЗ. Для розчинів – прозорий, безбарвний розчин; порошків – порошок білого кольору.

7. ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Враховуючи особливості сучасної фармакопейної практики та особливості виконання хімічного контролю ЕЛЗ в умовах аптеки, випробування, що наводять в цьому розділі, не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем достовірності того, що продукт відповідає інформації, зазначеній на етикетці.

При формуванні цього розділу необхідно враховувати відмінність матеріально-технічної бази виробничих аптек і лабораторій з контролю якості ЛЗ, досвід ДФУ з наведення «Першої та другої ідентифікації», і те, що субстанції, з яких виготовляють ЕЛЗ, мають бути сертифіковані на відповідність усім вимогам ДФУ. Отже, у цьому розділі можливим є наведення двох ідентифікацій: першої – для відтворення в умовах лабораторій з контролю якості ЛЗ; другої – для відтворення в умовах виробничих аптек. Приклади методик ідентифікації, що відповідають вимогам ДФУ і можуть бути використані для аналізу ЛЗ аптечного виготовлення, наведено у роботах [10, 15] та ін.

8. ВИПРОБУВАННЯ. У разі необхідності додаткового контролю певних властивостей ЛФ у монографії на ЕЛЗ може бути наведено розділ «Випробування». Наприклад, важкі метали, сульфати, сульфатна зола, вміст етанолу та ін., досить розповсюдженим є визначення рН. У розділі «Випробування» монографії Фармакопеї США на

суспензію пантопразолу натрію наведено: рН розчину має бути від 7,9 до 8,3 із посиленням на загальну статтю «Потенціометричне визначення рН» [5]; у монографії Державної фармакопеї СРСР X видання на мазь аміказолову 5%-ву: «Кислотність. рН 4,0–5,5 (потенціометрично)» [16].

9. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Враховуючи досвід внутрішньоаптечного контролю якості, який сформувався за часів СРСР, до найбільш розповсюджених методів кількісного визначення відносять фотоколориметричний, рефрактометричний, поляриметричний та титриметричні [17, 18]. Методики, які містяться у методичній та довідковій літературі, розробляли у межах вимог Державної фармакопеї СРСР і вони не відповідають вимогам сучасної системи стандартизації ліків. Тому перед наведенням цих методик у монографії вони мають бути валідовані, а можливість їх застосування обґрунтована відповідно до вимог сучасної системи стандартизації ліків [10].

Як і у разі методик, що наводять для ідентифікації, у цьому розділі також можуть бути наведені декілька методик для відтворення в умовах аптек та лабораторій з контролю якості ЛЗ. Цей розділ монографії взаємопов'язаний з розділом «Допуски вмісту». Відповідно до фармакопейної практики визначення меж вмісту виконують з використанням методу, зазначеного в розділі «Кількісне визначення». Приклади методик кількісного визначення, що відповідають вимогам ДФУ і можуть бути використані для аналізу ЛЗ аптечного виготовлення наведено у таких роботах [10].

Відповідно до вимог ДФУ вміст речовин, що визначають, виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших зазначень в окремій статті [7].

Валідація фармакопейних методик. Як відомо, методики, що представлені у монографіях і загальних статтях, мають бути валідовані відповідно до прийнятої наукової практики і наявних рекомендацій з аналітичної валідації. На сьогодні в Україні розроблення стандартизованих процедур валідації методів ідентифікації та кількісного визначення для ЕЛЗ було здійснено [10].

10. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.

Відповідно до вимог ДФУ термін придатності та дата, з якої він має відраховуватися, погоджується компетентним уповноваженим органом на підставі експериментальних досліджень зі стабільності цього готового лікарського засобу. Сьогодні в Україні питання щодо визначення стабільності ЕЛЗ не вирішено, терміни та умови зберігання ЕЛЗ частково регламентовані у ДФУ, існує потреба створення загального обґрунтованого підходу та шляхів визначення терміну зберігання. На цей час в Україні проводиться робота з розроблення загальної концепції визначення стабільності ЕЛЗ та публікуються результати вивчення стабільності для деяких ЛЗ [19–21]. При визначенні терміну придатності ЛЗ аптечного виготовлення необхідно враховувати: природу діючих та допоміжних речовин; контейнер, у якому зберігається ЛЗ; умови зберігання ЕЛЗ; очікувану тривалість лікування; термін зберігання подібних ЛЗ промислового виробництва, якщо діюча речовина відповідає вимогам до якості ДФУ; дані наукової літератури; інформацію, що отримана від виробника та ін. Безумовно, при визначенні стабільності стерильних ЕЛЗ окрім хімічної стабільності важливими є мікробіологічна чистота та мікробіологічна безпека (бактеріальні ендотоксини) [2, 21].

11. МАРКУВАННЯ. Щоб забезпечити належне зберігання та використання ЛЗ пацієнтом та медичним персоналом, необхідно навести інструкції (маркування) та проінструктувати (консультувати) пацієнта. Інформація в підрозділі «Маркування» орієнтована насамперед на правильне використання пацієнтом ЛЗ, інформація має рекомендаційний характер. Як правило, у цьому розділі вказують особливості прийому ЛЗ – перед використанням збовтати, не використовувати ЛЗ після закінчення терміну придатності та ін.

12. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ. Виготовлені ЕЛЗ мають зберігати таким чином, щоб запобігти їх забрудненню і розкладу. Тому у вітчизняних монографіях на ЕЛЗ мо-

жуть бути рекомендовані особливі умови зберігання, включаючи тип контейнера, ступінь його заповнення, температурний режим. Рекомендації щодо умов зберігання обов'язково мають враховувати дані, що отримані при вивченні стабільності. Відповідно до вимог Фармакопеї США до умов зберігання ЕЛЗ при відсутності стабілізаторів, антибактеріальних агентів рекомендованим місцем зберігання має бути холодильник. Тому, як правило, у цьому розділі вказують: щільно закупорити у флакон з темного скла, зберігати у темному холодному місці.

13. ПОСИЛАННЯ НА РЕГУЛЯТОРНІ ДОКУМЕНТИ. Монографії на ЕЛЗ можуть містити посилання на документи, видані уповноваженими органами, наприклад на Примітки до Настанов і Директиви Європейського Союзу. Ці посилання призначені для інформування користувачів фармакопеї. Наявність такого посилання не змінює статус документів, на які дається посилання; ці документи можуть бути обов'язковими або носити рекомендаційний характер.

14. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ. Як відомо, описувані в монографії фармакопеї продукти і реактиви можуть бути небезпечними для здоров'я фармацевтичних працівників аптеки, тому в усіх випадках слід дотримуватися принципів техніки безпеки. У деякі монографії можуть бути включені спеціальні зазначення про необхідні запобіжні заходи. Але відсутність таких зазначень не слід трактувати як відсутність будь-якого ризику.

Приклад викладання монографії на ЛЗ аптечного виготовлення наведений нижче для *Рибофлавіну 0,02% розчин внутрішньоаптечна заготовка* аптечного виготовлення.

Порядок розроблення монографій на ЛЗ аптечного виготовлення для введення до ДФУ

Розробленню монографії на ЛЗ аптечного виготовлення, відповідно до сучасних вимог, має передувати проведення значної роботи з огляду літератури, теоретичного обґрунтування і експериментальних досліджень [22]. Пропонуємо такий алгоритм розроблення монографій на ЛЗ аптечного виготовлення для введення в ДФУ:

1. *Обґрунтування вибору об'єкта дослідження.* Визначається розповсюдженість цього пропису, частота його прописування та обґрунтовується необхідність його введення до ДФУ.

2. *Вивчення даних наукової літератури,* у тому числі фармакопейних монографій на субстанції, що входять до складу ЕЛЗ, методичних рекомендацій, технологічних інструкцій та ін. Проводиться аналіз структури документів, дається оцінка розділів, підходів до стандартизації, регламентація показників якості.

3. *Визначення основних стадій технології виготовлення ЕЛЗ.*

4. *Оцінка та порівняльний аналіз методів контролю якості ЕЛЗ,* що можуть бути використані при виконанні внутрішньоаптечного аналізу та аналізу в умовах лабораторій з контролю якості ЛЗ.

5. *Проведення експериментальних досліджень.* Обов'язково використовують діючі та допоміжні речовини, що відповідають вимогам ДФУ. Дослідження здійснюють не менш, як на трьох серіях ЕЛЗ, що виготовлені відповідно до визначеної технології. На цьому етапі виконують апробацію методик (альтернативних у тому числі), при необхідності розробляють методики та роблять висновок про можливість їх відтворення в умовах аптек і лабораторій з контролю якості ЛЗ, аналізується доступність, токсичність реактивів.

6. *Висновок про відповідність досліджуваного ЛЗ вимогам* за всіма розділами. Має бути надана первинна документація на кожне випробування окремо та підписана безпосередніми виконавцями.

7. *Протоколи валідації* – для методик ідентифікації та кількісного визначення.

8. *Вивчення стабільності* ЛЗ аптечного виготовлення, визначення терміну та умов зберігання.

9. Розроблення проекту монографії ДФУ. Обов'язковою вимогою є дотримання формату ДФУ та стилю викладення монографій.

В и с н о в к и

У результаті проведених досліджень з узагальнення вимог Британської фармакопеї, Фармакопеї США, НФ Німеччини, Франції та Малайзії, вимог ДФ Х СРСР до правил викладання монографій на ЛЗ аптечного виготовлення і з урахуванням попередньо проведених власних досліджень запропоновано структуру і формат, порядок та етапи розроблення монографій для введення до ДФУ. У статті охарактеризовано частини монографії та показники якості ЕЛЗ. За запропонованим алгоритмом і форматом розроблено і наведено проект монографії на *Рибофлавіну 0,02% розчин внутрішньоаптечна заготовка*.

РИБОФЛАВІНУ 0,02% РОЗЧИН ВНУТРІШНЬОАПТЕЧНА ЗАГОТОВКА

Solutio Riboflavini 0,02%

Склад.

Рибофлавін 0,2 г
Вода очищена 1 000 мл

Вміст рибофлавіну (C₁₇H₂₀N₄O₆). Не менше 0,17 мг/мл і не більше 0,23 мг/мл.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Відважують 0,20 г субстанції рибофлавіну та розчиняють при нагріванні у 1 000 мл води для ін'єкцій.

Опис. Прозора рідина зеленувато-жовтого кольору.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Розчин має зеленувато-жовте забарвлення, в ультрафіолетовому світлі має інтенсивну жовту флуоресценцію, яка зникає при додаванні розчину кислоти або лугу.

В. До 1 мл препарату додають 3–4 краплі *розчину срібла нітрату Р2* і перемішують; розчин набуває оранжево-червоного кольору та зникає флуоресценція.

С. До 1 мл препарату додають 0,5 мл *хлористоводневої кислоти розведеної Р1* та близько 5–10 мг *цинку* – виділяється газ, з'являється рожеве забарвлення і зникає флуоресценція.

ВИПРОБУВАННЯ

рН розчину. 5,5–7,5.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

5 мл водного розчину 0,02%-го рибофлавіну переносять у мірну колбу ємністю 50 мл, доводять водою Р до мітки.

Оптичну густину одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 444 нм, розчин порівняння – вода Р. Результат порівнюють з оптичною густиною стандартного зразка, приготовленого за методикою.

Розчин стандартного зразка: точну наважку субстанції рибофлавіну 0,0200 г рибофлавіну переносять в мірну колбу ємністю 100 мл, суспендують у 15 мл води Р, потім додають 50 мл води Р, перемішують при нагріванні, не доводячи до кипіння. Після охолодження до 20 ± 2 °С об'єм розчину доводять до 100 мл. 5,0 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводять водою Р до мітки.

Кількісний вміст розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot C_{st}}{A_{st}}$$

де A_x – оптична густина розчину, який випробують;

A_{st} – оптична густина робочого стандартного розчину;

C_{st} – концентрація розчину стандартного зразка, г/мл;

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

30 діб, за температури 5 ± 3 °С

МАРКУВАННЯ

На упаковці зазначають:

склад;

серію;

дату приготування;

термін придатності;

приготував, перевірів, номер аналізу.

ЗБЕРІГАННЯ

У щільно закупореному контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці, за температури 5 ± 3 °С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проекти монографій. Офіційний сайт ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.sphu.org/index.php?option=com_content&view=article&id=465&Itemid=81&lang=ru
2. British Pharmacopoeia 2009. – London: The British Pharmacopoeia Secretariat, 2008. – 3500 p.
3. A guide for compounding practitioner USP 35 – NF 30 / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville, 2012. – 317 p.
4. USP Compounding Standards & Resources. The United States Pharmacopeial Convention [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/compounding>
5. USP Pharmacists' Pharmacopoeia: 2nd ed. / Rockville: The United States Pharmacopeia, Inc., 2008. – 1519 p.
6. Le FTM – Edition 2010 (2ème édition) pour Médecins existe en format imprimable, PDF. Pour le télécharger, cliquez le lien suivant: FTM Edition 2010 pour Médecins (PDF, 1023.97 Kb) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmaciens_Edition_2010_tcm291-121380.pdf
7. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Вид. 2, Т. 3. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. – 732 с.
8. Наказ МОЗ України від 17. 10. 2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Вид. 1-ше, 4 допов. – Харків: PIPEГ, 2011. – 540 с.
10. *Світфієєва О. А.* Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптеки: Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. – Харків, 2011. – 404 с.
11. DAC/NRF-Rezepturhinweise [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35>
12. MOH Extemporaneous Formulary 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/moh-extemporaneous-formulary-2011.pdf>
13. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). 2-ге вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.
14. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). 2-ге вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 80 с.
15. *Здорик О. А., Світфієєва О. А., Прокопєць В. В., Георгіяню В. А.* Ідентифікація рибофлавіну у розчинах аптечного виготовлення згідно з вимогами ДФУ // Укр. біофармац. журн. – 2010. – № 3 (8). – С. 64–68.
16. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.
17. *Максютина Н. П., Казан Ф. Е., Кириченко Л. А., Митченко Ф. А.* Методы анализа. – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
18. *Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К.* Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 228 с.
19. *Zdoryk O. A., Khokhlova K. O., Georgiyants V. A., Vyshnevska L. I.* Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbals // IJPC. – 2014. – V. 18, N 3. – P. 248–252.
20. *Штрїмайтіс О. В., Здорик О. А., Георгіяню В. А.* Вивчення стабільності концентрованого розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення / Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені Шупика. – 2013. – № 22 (4). – С. 323–328.
21. *Штрїмайтіс О. В., Здорик О. А., Стрїлець О. П., Георгіяню В. А.* Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення // Анналы Мечниковского института. – 2014. – № 2. – С. 40–43.
22. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101>
23. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/projects/en/.

Надійшла до редакції 07. 11. 2014.

А. А. Здорик¹, В. А. Георгиянц¹, А. И. Гризодуб²

¹ *Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

² *ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков*

ФОРМИРОВАНИЕ ПОДХОДА К РАЗРАБОТКЕ МОНОГРАФИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ В АПТЕКАХ

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного изготовления, Государственная фармакопея Украины, показатели качества, монографии

АННОТАЦИЯ

Вопросы стандартизации лекарственных средств аптечного изготовления являются актуальными как в Украине, так и за рубежом. На сегодняшний день в Украинском научном фармакопейном центре качества лекарственных средств при поддержке сотрудников Национального фармацевтического университета проводят работу по пересмотру раздела фармакопеи Украины «5.N.1. Экстемпоральные лекарственные средства» и подготовке дополнительных статей.

Целью этой работы является обоснование структуры и формата монографий на лекарственные средства аптечного изготовления для внедрения в национальную часть ГФУ.

Исследования проводили с использованием данных фармакопей и национальных формуляров стран мира, а также опыта стандартизации экстемпоральных лекарственных средств в Украине и СССР.

В ходе исследования были сформулированы общие положения по разработке монографий на лекарственные средства аптечного изготовления, обсуждена структура монографий. Для каждого пункта описаны требования и приведены примеры. Для монографий ГФУ была предложена такая структура: название, состав, допуски содержания, технология изготовления, ссылки на соответствие общим статьям фармакопеи, свойства (описание), идентификация, испытания, количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения, ссылки на регуляторные документы, замечания. С целью систематизации процедуры разработки монографий был составлен порядок проведения работ. Порядок разработки монографий включает в себя обоснование выбора объекта, изучение данных литературы, изучение основных стадий технологии изготовления, оценку методов контроля качества, экспериментальные исследования, вывод о соответствии лекарственного средства требованиям, протоколы валидации методов контроля качества, изучение стабильности, разработку проекта монографии.

В результате проведенных исследований предложены структура, формат, этапы и порядок разработки монографий на лекарственные средства аптечного изготовления для введения в ГФУ.

O. A. Zdoryk¹, V. A. Georgiyants¹, O. I. Gryzodub²

¹ *National University of Pharmacy, Kharkiv*

² *Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv*

APPROACH FORMATION FOR THE DEVELOPMENT OF COMPOUNDING PREPARATION MONOGRAPHS

Key words: compounding preparations, State Pharmacopeia of Ukraine, specifications, monographs

ABSTRACT

Questions of standardization of compounding preparations are quite relevant both in Ukraine and abroad. Today the general monograph «5.N.1. Extemporaneous preparations» of the State Pharmacopoeia of Ukraine is revised by the staff of the Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines and the National University of Pharmacy, also the additional articles for compounding preparations are developed.

The aim of this work is substantiation of the structure and format of the compounding preparation monographs for introduction to the national part of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The researches were performed using data of the world pharmacopoeias and national formularies, as well as the experience of standardization of compounding preparations in Ukraine and the USSR.

In the study, general statements for the development of compounding preparations monographs were formed and its structure was discussed. The requirements and examples are described for each item of the monograph. For monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine such structure were offered: name, composition, lists the acceptable range of labeled amount of main ingredient, technology of preparation, reference for the general monographs, properties, identification, tests, assay, expiration date, labeling, storage, references to the regulatory documents, and indications. For systematization of the monographs' development procedure the work order was composed. The procedure of monographs development includes selection of the object, study of literature data, and study of the basic stages of the compounding process, evaluation of quality control methods, experimental researches, and conclusion about conformity with the requirements, quality control method validation protocols, stability studies, and development of the monograph's draft.

As the result of research the structure, format, stages and order of the development of compounding preparations' monographs for introduction to the State Pharmacopoeia of Ukraine were proposed.

Електронна адреса для листування з авторами: riboflavin@rambler.ru