

Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины

А. А. Здорик¹, Л. П. Савченко¹, В. А. Георгиянц¹, А. И. Гризодуб²

¹ Национальный фармацевтический университет, 61002, Харьков, Украина

² Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 61085, Харьков, Украина

Статья поступила 22.01.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Сегодня вопросы разработки стандартов приготовления и контроля качества лекарственных средств аптечного приготовления, создания системы обеспечения качества лекарственных средств аптечного приготовления с целью реализации государственной политики являются актуальными. Одним из путей решения является внедрение в государственную фармакопею общих и частных фармакопейных статей. В состав Государственной фармакопеи Украины II издания вошли пять общих фармакопейных статей на лекарственные средства, приготовленные в аптеках. Следующим этапом работ является формирование фармакопейной концепции по разработке частных фармакопейных статей на официальные прописи и их включение в национальную часть фармакопеи. Для реализации данной задачи предварительно должны быть утверждены подходы к оценке качества экстемпоральных лекарственных средств, разработаны и валидированы методики контроля качества, осуществлена валидация технологического процесса, изучены стабильность и сроки годности. В статье рассмотрены алгоритм и этапы разработки частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления, предложена структура частных статей, приведены примеры формирования статей на внутриаптечные заготовки и концентрированные растворы.

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного приготовления; стандартизация; показатели качества; Государственная фармакопея Украины; частная фармакопейная статья.

Библиографическое описание: Здорик АА, Савченко ЛП, Георгиянц ВА, Гризодуб АИ. Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 12–15.

На сегодняшний день вопросы пересмотра стандартов приготовления и контроля качества лекарственных средств (ЛС) в условиях аптеки являются актуальными во всем мире. Основой системы стандартизации ЛС аптечного приготовления и инструментом реализации государственной политики в области качества ЛС является разработка общих фармакопейных статей (ОФС) и частных фармакопейных статей (ЧФС) и частных фармакопейных статей (ЧФС) и внедрение их в государственную фармакопею. Согласно терминологии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), которая гармонизирована с Европейской фармакопеей, ЧФС называются монографиями. С 1 января 2016 года в Украине введено в действие II издание ГФУ, в состав которой вошли пять ОФС на ЛС, приготовленные в аптеках [1]: «Нестерильные лекарственные средства, приготовленные в аптеках», «Мягкие лекарственные средства, приготовленные в аптеках», «Порошки, приготовленные в аптеках», «Расчеты при приготовлении лекарственных средств в условиях аптеки», «Суппозитории и пессарии, приготовленные в аптеках». При разработке ОФС на ЛС аптечного приготовления были широко применены действующие материалы Фармакопеи США [2] и Британской фармакопеи [3]. Это стало возможным благодаря двусторонним соглашениям между этими фармакопеями и Государственным предприятием «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Научные исследования по разработке стандартов для ЛС аптечного приготовления проводятся совместно с коллективом Национального фармацевтического университета (НФаУ). Исследования фундаментального и прикладного характера проводятся по направлениям: стандартизация подходов к оцен-

ке качества экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС), разработка и валидация методик контроля качества [4, 5], валидация технологического процесса [6], изучение стабильности ЛС аптечного приготовления [7–11]. В соответствии с этими научными направлениями с 2006 года в НФаУ проводятся исследования по стандартизации ЭЛС, разработке проектов ОФС.

Следующим этапом была намечена работа по формированию фармакопейной концепции разработки ЧФС на официальные прописи и их включение в национальную часть ГФУ. В ходе разработки и пересмотра стандартов качества ЛС аптечного приготовления был предложен следующий алгоритм разработки ЧФС состоящий из нескольких этапов (табл. 1).

Структура монографий на ЛС аптечного приготовления в разных фармакопеях отражает национальную специфику, наиболее обобщенной можно считать структуру Международной фармакопеи, разработанной при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12]. В результате проведенных информационно-аналитических исследований для ЧФС ГФУ на ЛС аптечного приготовления предложены следующие разделы: название монографии, состав, допуски содержания, технология приготовления, ссылка на соответствие требованиям общей статьи фармакопеи, свойства (описание), идентификация, испытания, количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения, ссылка на регуляторные документы, меры предосторожности [13, 14]. Разработка проекта ЧФС может быть инициирована и проводится профильными ведомствами, ВУЗ, НИИ и фармацевтическими предпри-

ятиями, с привлечением специалистов-практиков работающих в производственных аптеках Украины. На данный момент на этапе разработки находятся

ЧФС на внутриаптечные заготовки и концентрированные растворы, наименования, состав и показатели качества приведены в таблице 2.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ЧФС НА ЛС АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

№	Этап	Содержание
1.	Обоснование выбора объекта исследования	Определение распространенности прописи, частоты выписывания, приготовления. Обоснование необходимости введения в ГФУ. Согласование плана проведения исследований с ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».
2.	Проведение информационно-аналитических исследований	1. Изучение данных научной литературы, в том числе фармакопейных монографий на субстанции, входящие в состав, методических рекомендаций, технологических инструкций и др. Анализ структуры документов, подходов к стандартизации, оценка структуры ЧФС, определение показателей качества. 2. Определение основных стадий технологии приготовления. 3. Анализ методов контроля качества, которые могут быть использованы при проведении внутриаптечного контроля и анализа в условиях лабораторий по контролю качества ЛС.
3.	Экспериментальные исследования	Для приготовления ЛС используют действующие и вспомогательные вещества, отвечающие требованиям ГФУ. Исследования проводят не менее, чем на трех сериях ЛС, приготовленных в соответствии с определенной технологией. 1. Апробация методик (альтернативных в том числе), при необходимости разработка и валидация методик для проведения анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества ЛС, анализ доступности, токсичности реагентов. 2. Заключение о соответствии исследуемого ЛС требованиям. 3. Оформление и предоставление первичной документации на каждое испытание отдельно. 4. Составление протоколов валидации методик идентификации и количественного определения. 5. Изучение стабильности ЛС аптечного приготовления, определение срока годности и условий хранения.
4.	Апробация материалов информационно-аналитических и экспериментальных исследований	Публикация материалов исследований, обсуждение полученных результатов на различных уровнях — научно-практических конференциях, семинарах, симпозиумах.
5.	Разработка проекта ЧФС	Обязательным требованием является соблюдение формата ГФУ и стиля изложения статей. Наличие пояснительной записи к проекту, содержащей обоснование включения каждого показателя качества и предлагаемых норм, выбранного метода исследований, сравнительных таблиц показателей качества, предлагаемых в проекте.
6.	Направление документов в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».	
7.	Обсуждение проекта	Размещение проекта на официальном сайте ГФУ, в журнале «Фармаком».
8.	Рецензирование	Работа над проектом, устранение замечаний, внесение предложений рецензентов.
9.	Подготовка окончательного варианта ЧФС, направление проекта в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» для рассмотрения в установленном порядке.	

Таблица 2

РАЗРАБОТКА ЧФС НА ВНУТРИАПТЕЧНЫЕ ЗАГОТОВКИ

Название/состав	Показатели качества
Рибофлавина 0,02 % раствор внутриаптечная заготовка Состав: Рибофлавин 0,2 г Вода очищенная 1000 мл	Допуски содержания, технология приготовления, описание, идентификация, испытания (рН раствора), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.
Концентрированные растворы: Раствор кальция хлорида 50 %; Раствор кальция хлорида 20 %; Раствор натрия бромида 20 %; Раствор калия бромида 20 %; Раствор калия йодида 20 %.	Допуски содержания, технология приготовления, описание (прозрачность, цветность), идентификация, испытания (рН раствора), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.
Внутриаптечная заготовка комбинированной мази с гидрокортизона бутиратом Состав: Фурацилин 0,02 Новокаин 0,1 Мазь гидрокортизона 1 % 10,0	Допуски содержания, технология приготовления, описание, идентификация, испытания (контроль однородности), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.

При формировании ЧФС на ЛС аптечного приготовления одним из ключевых моментов является приведение состава и технологии приготовления, которая должна содержать основные стадии технологического процесса и соответствовать общепринятым правилам приготовления ЭЛС и требованиям ОФС ГФУ для ЛС аптечного приготовления. При указании допусков содержания важным является учет не только ошибки приготовления лекарственной формы, но и ошибки методов количественного определения, с учетом неопределенности пробоподготовки, определения конечной аналитической операции, установленных в результате валидации аналитических методик. При необходимости дополнительного контроля свойств лекарственных форм в ЧФС могут приводиться определенные испытания. Так, для мазей это проведение контроля однородности, для жидких лекарственных форм — определение кислотности среды. Учитывая опыт организации и проведения внутриаптечного контроля качества, сформированного во времена СССР, в разделах «Идентификация» и «Количественное определение» могут приводиться несколько методик для воспроизведения в условиях производственных аптек и лабораторий контроля качества ЛС.

Минимальные сроки годности нестерильных ЛС аптечного приготовления установлены требованиями ОФС ГФУ, которые, как правило, не превышают 10-дневный период. В случае необходимости для расширения сроков годности необходимо проведение экспериментальных исследований и доказательство физической, химической и микробиологической стабильности ЛС. Особое внимание рекомендуется уделить маркировке и условиям хранения (с учетом типа контейнера, степени его заполнения, укупорочных материалов, температурного режима) ЛС аптечного приготовления, поскольку несоблюдение данных параметров может привести к утрате стабильности.

Сегодня в Украине вопросы и подходы к изучению стабильности ЛС аптечного приготовления, в том числе внутриаптечной заготовки, являются в полной мере неосвещенными. Путем решения данной проблемы является сбор и обобщение исследований, проведенных в СССР и за рубежом. До последнего времени изучение стабильности ЛС аптечного приготовления ограничивалось констатацией качественных изменений в препарате, которыми могут быть появление окраски раствора, выпадение осадка, приобретение чуждого запаха. Поэтому было принято решение проводить изучение стабильности ЛС аптечного приготовления в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Министерства здравоохранения Украины № 42 – 3.3:2004 [15], разработанном на основании рекомендаций ВОЗ. Данным руководством определено количество серий, условия хранения, требования к упаковке. Срок изучения стабильности устанавливают исходя из длительности лечения, длительности хранения ЛС в условиях аптеки (внутриаптечная заготовка, концентраты и т.д.). При изучении стабильности ЛС аптечного приготовления немаловажную роль играет изучение микробиологической чистоты (стерильности, контроль пирогенно-

сти, бактериальных эндотоксинов), которые рекомендовано изучать в соответствии с общими требованиями ГФУ для данной лекарственной формы.

Результаты информационно-аналитических и экспериментальных исследований опубликованы в журналах «Фармаком», «Фармация», «Химико-фармацевтический журнал», «Научные ведомости Белгородского государственного университета», «International Journal of Pharmaceutical Compounding», «Фармацевтический журнал», «Вестник фармации», «Управление, экономика и обеспечение качества в фармации», «Клиническая фармация», «Украинский биофармацевтический журнал», «Анналы Мечниковского института», «Медицинская химия», материалах конференций и съездов и др.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. В 3-х томах. 2-е вид. Том 3. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014.
2. USP Compounding Standards & Resources. The U. S. Pharmacopeial Convention. Available from: <http://www.usp.org/usp-health-care-professionals/compounding>.
3. British Pharmacopoeia 2012. Available from: <http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>.
4. Євтиф'єєва ОА. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстремопоральних лікарських препаратів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації 2010; (1): 19–24.
5. Євтиф'єєва ОА, Георгіянць ВА. Стандартизована процедура валидизації методик количественного определения экстремопоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества. Фармаком 2007; (1): 69–81.
6. Євтиф'єєва ОА, Савченко ЛП, Георгіянць ВА. Вивчення однорідності маси простих порошків, виготовлених в умовах аптеки, на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України. Фармаком 2009; (2): 64–78.
7. Zdoryk OA, Khokhlova KO, Georgiyants VA, Vyshnevska LI. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbals. IJPC 2014; **18**(3): 248–52.
8. Штромайтіс ОВ, Здорик ОА, Стрілець ОП, Георгіянць ВА. Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення. Аннали Мечниковського інституту 2014; (2): 40–3.
9. Штромайтіс ОВ, Здорик ОА, Георгіянць ВА. Вивчення стабільності концентрованого розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені Шупика 2013; **22**(4): 323–8.
10. Валиев АХ, Здорик АА, Георгіянць ВА. Изучение химической стабильности супензии азитромицина аптечного изготовления. Вестник Таджикского национального университета 2014; 1/3(134): 214–8.
11. Валиев АХ, Здорик АА, Георгіянць ВА. Изучение химической стабильности глазных капель цефазолина натрия аптечного приготовления. Химико-фармацевтический журнал 2014; **48**(11): 78–80.
12. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.). Available from: <http://goo.gl/aeUdXN>.
13. Здорик ОА, Георгіянць ВА. Світовий досвід розроблення монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення. Фармацевтичний журнал 2014; (1): 22–7.
14. Здорик ОА, Георгіянць ВА, Гризодуб ОІ. Формування підходу до розроблення монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Фармацевтичний журнал 2015; (3): 69–77.
15. Георгієвский В. Руководство по качеству. Лекарственные препараты. Испытания стабильности. Руководство 42 – 3.3. Киев: Министерство здравоохранения Украины; 2004.

ОБ АВТОРАХ

Национальный фармацевтический университет. Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53.

Здорик Александр Анатольевич. Доцент, канд. фарм. наук.

Савченко Леся Петровна. Доцент, канд. фарм. наук.

Георгіянць Вікторія Акоповна. Проф., д-р фарм. наук.