

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Л. В. Соколовою
УДК 615.12:615.11:615.072

ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

©Л. П. Савченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено аналіз підходів зарубіжних фармакопей та ДФУ до контролю якості м'яких лікарських форм (МЛФ) аптечного виготовлення.

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, м'які лікарські форми, контроль якості.

Вступ. На сьогодні дуже поширеними є дерматологічні захворювання, основне місце при лікуванні яких займає місцева терапія з використанням м'яких лікарських засобів (ЛЗ). Звичайно, асортимент готових ЛЗ сьогодні значно розширився. Промисловість випускає велику кількість різноманітних МЛФ із діючими компонентами з багатьох фармакологічних груп, але всі ці засоби є в основному монокомпонентними. Профілактика і лікування дерматологічних захворювань часто є тривалими та потребують використання великої кількості лікарських препаратів з різною фармакологічною дією з метою впливу на різні прояви перебігу хвороби, оскільки не завжди вони мають одну причину розвитку. Механізм їх виникнення найчастіше включає різні фактори: інфекційний, імунний, метаболічний, неврологічний, токсичний та ін. Використання для лікування багатокомпонентних прописів не тільки забезпечує застосування найбільш ефективних речовин, а й характеризується їх вдалим поєднанням, що забезпечує посилення дії один одного [1].

З огляду на це важливим є виготовлення МЛФ в аптечних умовах. На сьогодні МЛФ займають значну частину в асортименті ліків аптечного виготовлення, яка в деяких випадках досягає 30 %. Рецептура мазей досить різноманітна. Серед них зустрічаються мазі для лікування дерматитів, мікозів, алергічних захворювань, вагінітів, стоматитів, пародонтитів, лор-мазі [2]. Важливість їх існування підтверджується можливістю поєднання різних за фармакологічною дією компонентів (вітаміни А та Е, анестезин, сірка, гормональні препарати та ін.). В основному мазі є багатокомпонентними, вони можуть містити в своєму складі до 10–15 інгредієнтів [2]. За даними літератури [3], однокомпонентні мазі складають 16 %, дво- та трикомпонентні – 20 %, багатокомпонентні – 64 %.

Часто шкірні хвороби виникають у ранньому дитячому віці та лікуються в основному місцево

з використанням МЛФ. Та не завжди дозування діючих компонентів мазей промислового виробництва дає можливість їх застосування в дитячій практиці. Інколи не існує необхідної для лікування форми препарату. Ці факти також зумовлюють важливість існування екстемпорального виготовлення ліків.

Оскільки пацієнт повинен отримувати якісний, безпечний та ефективний лікарський препарат незалежно від місця його виготовлення, важливим є дотримання вимог сучасної нормативної бази з контролю їх якості.

Методи дослідження. Аналіз літературних джерел (зарубіжних фармакопей та ДФУ) відносно існуючих в них випробувань з контролю якості МЛФ аптечного виготовлення.

Результати й обговорення. На сьогодні статті на МЛФ входять до декількох зарубіжних фармакопей: Європейської, Фармакопеї США, Білорусі, Казахстану, Індії. Вимоги до контролю якості МЛФ в них відрізняються між собою. Вимоги до контролю якості МЛФ містить також і ДФУ.

Найінформативнішим з питань контролю якості МЛФ аптечного виготовлення є Керівництво для аптечних працівників [4], розроблене на основі вимог Фармакопеї США. Вимоги до контролю якості МЛФ в ньому містяться в декількох статтях: “1151” “Pharmaceutical dosage forms” (“Дозовані лікарські форми”), “1163” “Quality assurance in pharmaceutical compounding” (“Забезпечення якості в аптечному виробництві”), “1191” “Stability considerations in dispensing practice” (“Стабільність в аптечній практиці”). Стаття 1151 містить визначення МЛФ та характеристику основ, які можуть використовуватись при їх виготовленні. Щодо очних мазей, у статті вказано, що вони мають витримувати випробування на стерильність, не повинні містити помітних великих часток складових компонентів препарату та витримувати тест на витікання і тест на вміст металічних часток у готово-

му препараті. Окремо в даній статті виділені умови зберігання мазей (вказано, що емульсійні мазі слід берегти від перепадів температури, оскільки вони можуть вплинути на їх фізичну стабільність, всі мазі необхідно берегти від впливу вологи).

Стаття 1191 містить перелік вимог до фармацевта, які він повинен виконувати при приготуванні всіх екстемпоральних лікарських форм для забезпечення їх стабільності (слідкувати за строками придатності субстанцій, спостерігати за стабільністю готових препаратів, підбирати контейнер для відпуску лікарського засобу відповідно до властивостей компонентів, інформувати пацієнта щодо необхідних умов зберігання лікарської форми та ін.). У статті надано вказівки щодо основних змін у зовнішньому вигляді препаратів, які свідчать про зниження їх стабільності. Для МЛФ первинним індикатором нестабільності є знебарвлення, помітна зміна консистенції та запаху. Основним сигналом також є їх надмірна текучість, утворення гранул та твердих часток.

Основні параметри якості, яким повинні відповідати МЛФ, описано в статті 1163. Важливість відповідності даній статті підкреслена в статтях "795" "Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations" ("Аптечне виготовлення – нестерильні препарати") та "797" "Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations" ("Аптечне виготовлення – стерильні препарати"). МЛФ за вимогами статті 1163 повинні витримувати тести на відповідність величини загальної маси, рН, питому вагу, точку плавлення, при кількісному визначенні повинні використовуватись ВЕРХ та газова хроматографія. В статті описаний процес перевірки загальної маси мазі (зважування порожнього контейнера, наповнення контейнера готовою МЛФ та зважування, розрахунок загальної маси МЛФ). Відхилення в загальній масі МЛФ не повинно перевищувати $\pm 10\%$. У випадку невідповідності зазначеному критерію необхідно перевірити чи не пропущений ніякий крок в процесі приготування ЛФ. Якщо неможливо виявити причину відхилення, партія мазі повинна бути знищена та виготовлена нова. Перед пакуванням мазі необхідно впевнитись у відсутності сторонніх та можливих домішок, за необхідності визначити рН.

Європейська Фармакопея містить загальну статтю "Semi-solid preparations for cutaneous application" [5]. За вимогами даної статті при виготовленні МЛФ необхідно вжити заходи, які б забезпечували необхідну мікробіологічну чистоту, відповідність встановленим реологічним властивостям, вимогам до однорідності препарату та встановленим розмірам часток. Аналогі-

чну статтю містить і ДФУ [6]. Дана стаття містить випробування на однорідність дозованих одиниць. Випробуванню підлягають МЛЗ для зовнішнього застосування, що випускають в однодозових контейнерах з 1 дозою препарату або з дозуючим пристроєм і призначені для трансдермальної доставки діючих речовин. Описані випробування на однорідність дозованих одиниць для МЛЗ, що випускаються в контейнерах з дозуючим пристроєм і містять діючі речовини у вигляді розчину та для МЛФ, які є суспензіями. Але дані випробування не застосовні до МЛФ аптечного виготовлення, оскільки вони не відповідають наведеним класифікаціям. Другим тестом є випробування на стерильність, якщо на етикетці лікарського засобу вказано, що він є стерильним.

ДФУ [7] містить ще одну статтю, яка стосується МЛФ – "М'які лікарські засоби для місцевого застосування"^N. Перелік випробувань в даній статті включає опис (зовнішній вигляд та характерні органолептичні властивості), ідентифікація (для всіх діючих речовин та антимікробних консервантів, при необхідності – ідентифікують і допоміжні речовини), однорідність, розмір часток, герметичність контейнера (для стерильних мазей, при необхідності і для нестерильних), рН, кислотне і перекисне число (контролюють, якщо ЛФ містить речовини, здатні до гідролізу і окиснення), кількісне визначення (для всіх діючих речовин, допустиме відхилення вмісту діючих речовин при їх дозуванні менше 10 % мають складати $\pm 10\%$, при дозуванні 10 % і більше – $\pm 5\%$ від вмісту за прописом).

До Доповнення 2 до ДФУ [8] входить стаття 5.N.1 "Екстемпоральні лікарські засоби". Вона містить загальну інформацію щодо видів та необхідності проведення внутрішньоаптечного контролю якості лікарських форм. До даної статті не входять вимоги до контролю якості окремих ЛФ.

Загальну статтю "М'які лікарські засоби для місцевого застосування" містить також Фармакопея Республіки Казахстан. До складу статті входять випробування до контролю якості МЛФ, наведені у аналогічній статті в ДФУ [9].

До складу Фармакопеї Індії [10] входить загальна стаття "Ointments" ("Мазі"). За вимогами даної статті МЛФ повинні відповідати вимогам щодо однорідності маси (для мазей вагою до 100 г або до 1000 одиниць фасовки). При загальній масі мазі до 50 г включно допускається відхилення $\pm 9\%$, при масі мазі вище 50 г – $\pm 4,5\%$. Випробування проводиться для 10 одиниць ЛФ. При невідповідності даним вимогам випробування проводять для ще 10 одиниць. При масі ЛФ до 50 г допускається відхи-

лення лише 1 одиниці з 20 від зазначених вимог; для мазей з масою від 50 до 100 г загальна маса повинна відповідати інтервалу 95–104,5 %. Стерильні мазі повинні витримувати випробовування на стерильність.

Державна Фармакопея Республіки Білорусь містить загальну статтю 6 “Экстемпоральные лекарственные средства” [11]. До даної статті входить розділ 6.1.3. “Мягкие лекарственные средства”, який містить загальну характеристику МЛФ, їх класифікацію та характеристику основ, які можна використовувати при їх виготовленні. У статті викладено загальні принципи введення речовин до складу мазі залежно від їх фізико-хімічних властивостей, характеристи-

ку очних мазей та мазей з антибіотиками. Стаття 6 містить також розділ 6.3. “Оценка качества экстемпоральных лекарственных средств”. Невідповідність вимогам статті для МЛФ встановлюється за умови невідповідності за описом (зовнішній вигляд, колір, запах), неоднорідності змішування, розміром часток в тритураційних мазях, наявністю видимих механічних включень, складом ЛФ прописаному. Розділ 6.3.1 “Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках” містить вимоги до відхилень в масі наважки окремих субстанцій в мазях, а також відхилення, допустимі в загальній масі мазей (табл. 1).

Таблиця 1. Вимоги до якості МЛФ у Фармакопеї Республіки Білорусь

<i>Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів в мазях</i>		<i>Відхилення, допустимі в загальній масі мазей</i>	
<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>	<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
до 0,1	± 20	до 5	± 15
0,1-0,2	± 15	5-10	± 10
0,2-0,3	± 12	10-20	± 8
0,3-0,5	± 10	20-30	± 7
0,5-0,8	± 8	30-50	± 5
0,8-1	± 7	50-100	± 3
1-2	± 6	> 100	± 2
2-10	± 5		
> 10	± 3		

До розділу 6.3.2 “Нормы отклонений, допустимые при фасовке в аптеках лекарственных средств промышленного производства” входять вимоги, допустимі при фасовці мазей (визначені для маси одної упаковки):

- 1) до 5 г – ± 5 %;
- 2) від 5 до 50 г – ± 4 %;
- 3) від 50 до 100 г – ± 2,5 %;
- 4) від 100 до 5000 г – ± 1 %.

Вимоги Фармакопеї Республіки Білорусь, наведені в таблиці 1, зберігають з вимогами Наказу МОЗ України № 812 “Про затвердження

Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках” від 17.10.2012 р., який також регламентує контроль якості мазей аптечного виготовлення в Україні.

Висновки. 1. Проведено аналіз вимог до проведення контролю якості МЛФ аптечного виготовлення зарубіжних фармакопей та ДФУ.

2. З огляду на існуючі вимоги до його проведення необхідними є введення до ДФУ статті, яка б стосувалась вимог до проведення контролю якості МЛФ аптечного виготовлення.

Література

1. Горячкина М. В. Рациональный выбор наружного глюкокортикостероида в лечении воспалительных дерматозов / М. В. Горячкина, Т. А. Белоусова // Дерматология. – 2009. – № 1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.consilium-medicum.com/article/18198>.
2. Экстемпоральне виготовлення ліків : аналіз, проблеми, необхідність / М. Л. Сятиня, В. П. Попович, О. М. Глущенко, Н. Г. Коновалова // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків 15-17 верес. 2010 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – Том 1. – С. 402–403.
3. Власенко І. Мазі аптечного виготовлення – індиві-

дуальний підхід у лікуванні / І. Власенко // Фармацевт-практик. – 2008. – № 6. – С. 54–56.

4. USP compounding : A Guide for the Compounding Practitioner / The United State Pharmacopoeia convention [Електронний ресурс]. – Rockville : The United States Pharmacopoeial Convention, 2012. – 317 p.

5. European Pharmacopoeia. – 6-th ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 1. – 1084 p.

6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-ше вид., 3 доп. – Х., 2009. – 280 с.

7. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
8. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид., доп. 2. – Х., 2008. – 620 с.
9. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. [Электронный ресурс]. – Алматы : Издательский дом “Жибек жолы”, 2008. – 592 с.

10. Indian Pharmacopoeia / The Indian Pharmacopoeia Commission [Электронный ресурс]. – Ghaziabad, 2007. – Vol. 2. – P. 619-1406.
11. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП “Цент экспертиз и испытаний в здравоохранении”; под общ. ред. А. А. Шерякова [Электронный ресурс]. – Минск : Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. Т. 3. – 728 с.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Л. П. Савченко

Национальный фармацевтический университет

Резюме: проведен анализ подходов зарубежных фармакопей и ГФУ к контролю качества мягких лекарственных форм (МЛФ) аптечного изготовления.

Ключевые слова: экстенпоральная рецептура, мягкие лекарственные формы, контроль качества.

PHARMACOPEIAL REQUIREMENTS TO THE COMPOUNDING OINTMENTS QUALITY CONTROL

L. P. Savchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the analysis of foreign pharmacopoeias and State Pharmacopoeia of Ukraine approaches to the compounding ointments quality control was done.

Key words: extemporal preparations, ointments, quality control.