

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 экстенпоральных 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 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 экстенпоральных 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-

тиями, 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 реактивов. 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 записки 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
<i>Рибофлавина 0.02 % раствор внутриаптечная заготовка</i> 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.
<i>Концентрированные растворы:</i> Раствор кальция хлорида 50 %; Раствор кальция хлорида 20 %; Раствор натрия бромид 20 %; Раствор калия бромид 20 %; Раствор калия йодида 20 %.	Допуски содержания, технология приготовления, описание (прозрачность, цветность), идентификация, испытания (рН раствора), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.
<i>Внутриаптечная заготовка комбинированной мази с гидрокортизона бутиратом</i> 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 неосвоенными. 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 устанавливается 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.

ЛИТЕРАТУРА

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.info-star.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>.
4. Євтіфєєва ОА. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації 2010; (1): 19–24.
5. Євтіфєєва ОА, Георгиянц ВА. Стандартизована процедура валидації методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптек і лабораторій по контролю якості. Фармаком 2007; (1): 69–81.
6. Євтіфєєва ОА, Савченко ЛП, Георгиянц 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, Vyshnevskaya LI. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbs. IJPC 2014; 18(3): 248–52.
8. Штрімайтіс ОВ, Здорик ОА, Стрілець ОП, Георгиянц ВА. Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення. Анналі Мечниківського інституту 2014; (2): 40–3.
9. Штрімайтіс ОВ, Здорик ОА, Георгиянц 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, Георгиянц ВА. Изучение химической стабильности суспензии азитромицина аптечного изготовления. Вестник Таджикского национального университета 2014; 1/3(134): 214–8.
11. Валиев АХ, Здорик АА, Георгиянц 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://go.ggl/aeUdXN>.
13. Здорик ОА, Георгиянц ВА. Світовий досвід розроблення монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення. Фармацевтичний журнал 2014; (1): 22–7.
14. Здорик ОА, Георгиянц ВА, Гризодуб ОІ. Формування підходу до розроблення монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Фармацевтичний журнал 2015; (3): 69–77.
15. Георгиевский 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.

Георгиянц Виктория Аюповна. Проф., д-р фарм. наук.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Украина, 61085, Харьков, ул. Астрономическая, 33.

Гризодуб Александр Иванович. Директор, научный руководитель проекта «Государственная фармакопея Украины», д-р хим. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гризодуб Александр Иванович; Gryzodub@phukr.kharkov.ua

THE DEVELOPMENT OF THE MONOGRAPHS FOR COMPOUNDED PREPARATIONS FOR THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

A. A. Zdoryk¹, L. P. Savchenko¹, V. A. Georgiyants¹, A. I. Gryzodub²

¹ National University of Pharmacy, 61002, Kharkov, Ukraine

² State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», 61085, Kharkov, Ukraine

Abstract: At present, there are certain topical issues related to the development of the standards for preparation and quality control of compounded medicines, the elaboration of quality assurance system for compounded preparations under the state policy implementation principles. One of the appropriate solutions is the introduction of general chapters and monographs to the State Pharmacopoeia. The structure of the Second Edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine includes five general pharmacopoeia chapters for compounded preparations. The next work step is the development of the pharmacopoeia concept for the elaboration of pharmacopoeia monographs for officinal prescriptions and their introduction to the national part of the pharmacopoeia. In order to fulfill the mentioned task, the approaches for assessing the quality of extemporaneous preparations should be approved, the quality control methods should be developed and validated, the validation of technological process should be performed, and the stability and the expiration dates should be examined. The algorithm and the stages of the elaboration of pharmacopoeia monographs for compounded preparations are described in the article, the structure of monographs is proposed, the examples of monographs for intra pharmaceutical preparations and concentrated solutions are given.

Key words: compounded preparations; standardization; specifications; the State Pharmacopoeia of Ukraine; pharmacopoeia monograph.

For citation: Zdoryk AA, Savchenko LP, Georgiyants VA, Gryzodub AI. The development of the monographs for compounded preparations for the State Pharmacopoeia of Ukraine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 12–15.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd ed. Vol. 3. Kharkov: SE «Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality»; 2014 (in Ukrainian).
2. USP Compounding Standards & Resources. The U. S. Pharmacopoeial 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. Yevtifeyeva OA. Standardization of approaches to an estimation chemical methods identification of substances, those enter into the composition of extemporaneous preparation. Management, economy and quality assurance in pharmacy 2010; (1): 19–24 (in Ukrainian).
5. Yevtifeyeva OA, Georgiyants VA. Standardized validation procedure of methods of extemporaneous preparations quantitative determination in conditions of pharmacies and quality control laboratories. Pharmacom 2007; (1): 69–81 (in Russian).
6. Yevtifeyeva OA, Savchenko LP, Georgiyants VA. The study of the uniformity of mass of extemporal single-dose powders for the correspondence to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Pharmacom 2009; (2): 64–78 (in Ukrainian).
7. Zdoryk OA, Khokhlova KO, Georgiyants VA, Vyshnevskaya LI. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbs. IJPC 2014; 18(3): 248–52.
8. Shtrimaitis OV, Zdoryk OA, Strilets OP, Georgiyants VA. Microbiological purity determination of concentrated solutions of inorganic salts pharmaceutical preparation. Annals of Mechnikov Institute 2014; (2): 40–3 (in Ukrainian).
9. Shtrimaitis OV, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Stability study of the compounding preparation calcium chloride concentrated solution. Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE 2013; 22(4): 323–8 (in Ukrainian).
10. Valiev AK, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Chemical stability study of the azithromycin suspension of the pharmacy preparation. Vestnik Tadzhihskogo natsionalnogo universiteta 2014; 1/3(134): 214–8 (in Russian).
11. Valiev AK, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Chemical Stability of Pharmacy-Compounded Cefazolin Sodium Eye Drops. Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal 2014; 48(11): 78–80 (in Russian).
12. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.). Available from: <http://googl/aeUdXN>.
13. Zdoryk OA, Georgiyants VA. World experience of the monograph development for compounding preparations. Farmatsevtichnyi zhurnal 2014; (1): 22–7 (in Ukrainian).
14. Zdoryk OA, Georgiyants VA, Gryzodub AI. Approach formation for the development of compounding preparation monographs. Farmatsevtichnyi zhurnal 2015; (3): 69–77 (in Ukrainian).
15. Georgiyevsky VP. Note for guidance. Medications. Stability testing. Guide 42 – 3.3. Kiev: Ministry of Health of Ukraine; 2004 (in Russian).

AUTHORS

National University of Pharmacy, Pushkinskaya street 53, Kharkov 61002, Ukraine.

Zdoryk AA. Docent, Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Savchenko LP. Docent, Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Georgiyants VA. Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Astronomicheskaya street 33, Kharkov 61085, Ukraine.

Gryzodub AI. Director, scientific director of the project «State Pharmacopoeia of Ukraine». Doctor of Chemical Sciences, professor.