

СВІТОВИЙ ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, стабільність лікарських засобів, термін придатності

Вивчення стабільності лікарських засобів (ЛЗ) є одним з основоположних питань системи забезпечення якості. Відповідно до діючого законодавства розвинених країн світу, правил Належної виробничої практики одним з обов'язків виробника є дослідження стабільності, які необхідно здійснювати вже на етапі розроблення активної речовини та лікарського препарату [6]. В цих документах наведено рекомендації з якості для підприємств, організацій, що здійснюють серійне виробництво субстанцій або ЛЗ, та не є обов'язковим для ЛЗ аптечного виготовлення. Сьогодні в Україні питання щодо процедури визначення стабільності екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) не вирішено. Терміни та умови зберігання нестерильних лікарських форм аптечного виготовлення частково регламентовані Державною Фармакопеею України (ДФУ), але загального обґрунтованого підходу та шляхів визначення терміну зберігання ЕЛЗ не встановлено. Виникає низка суперечностей та питань з приводу стабільності та умов зберігання субстанцій, які використовують для виготовлення ЕЛЗ після відкриття упаковки; наприклад, – чому термін зберігання порошків екстемпорального виготовлення зведено до 10–30 діб, хоча існує перелік субстанцій, які у разі належного зберігання стабільні декілька років (магнію сульфат, кальцію глюконат, цинку оксид, крохмаль, тальк) та ін. Отже на сьогодні існує необхідність перегляду нормативних документів з приводу цього питання.

Метою роботи був огляд нормативної бази України щодо встановлення терміну придатності ЕЛЗ, а також дослідження існуючих документів щодо підходів визначення стабільності ЛЗ в інших країнах.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були нормативна база України щодо вимог виготовлення та контролю якості ЕЛЗ, а також міжнародні документи та керівництва щодо визначення стабільності та термінів придатності ЕЛЗ. У роботі використовували наступні методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

В Україні вимоги до встановлення термінів придатності ЕЛЗ наведено у декількох документах: ДФУ [2], Накази МОЗ України [1], методичних рекомендаціях, затверджених Наказом МОЗ України [3, 4]. Слід зазначити, що у цих документах вживається дещо різна термінологія (термін придатності, строк придатності, термін зберігання), що може призвести до неправильного розуміння та припущення помилок під час маркування. Відповідно до вимог Наказу МОЗ України № 812 і статті ДФУ «5.N.1.1. Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» у разі маркування ЛЗ аптечного виготовлення, концентратів, напівфабрикатів мають бути зазначені дата виготовлення та строк придатності. У статті

ДФУ 5.N.1.1. та методичних рекомендаціях щодо виготовлення нестерильних ЕЛЗ в умовах аптек, затверджених Наказом МОЗ України № 391, для всіх нестерильних ЕЛЗ зазначено термін придатності, який не перевищує 10 діб, рекомендацій щодо температурного режиму, упаковки та умов зберігання не висувається. Для прописів, що найчастіше повторюються та призначаються лікарями, у ДФУ наведено таблицю «5.N.1.1.1. Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів». В цій таблиці наведено 49 прописів, де більш детально вказані умови та термін зберігання. Наведеними даними виробничі аптеки можуть користуватися без проведення додаткових досліджень щодо стабільності. Таким чином, для найбільш поширених нестерильних ЕЛЗ визначено терміни придатності, які у більшості випадків варіюють від 2 до 30 діб. Недоліком такого викладення можна вважати відсутність загального підходу з вивчення стабільності та встановлення терміну придатності нестерильних ЕЛЗ; відсутність систематичності та залежності терміну придатності від виду лікарської форми чи терміну придатності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які використовують для приготування, та інших факторів, що впливають на стабільність ЛЗ.

У методичних рекомендаціях щодо виготовлення стерильних ЕЛЗ в умовах аптек, які затверджені Наказом МОЗ України № 391, ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні розчини, що виготовлені в аптеках, зберігають в умовах, що запобігають дії зовнішнього середовища і забезпечують їхню стабільність, за необхідності у прохолодному, захищеному від світла місці. Терміни придатності ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних розчинів, які не наведено у переліку прописів цього наказу, зберігають 2 дні або протягом терміну, визначеного експериментальними дослідженнями і зазначеного в технологічній інструкції на конкретний пропис. У переліку прописів на стерильні ЕЛЗ цього наказу наведено 145 найменувань, для яких визначено терміни придатності, температурний режим та умови зберігання. У переліку термін зберігання варіює від 2 до 30 діб для очних та ін'єкційних лікарських форм, від 5 до 30 діб – для розчинів для внутрішнього застосування та від 2 діб до 2 років – для лікарських форм для зовнішнього застосування. У цій таблиці просліджується систематичність і залежність терміну придатності від шляху введення та призначення ЛЗ. Порівнюючи вимоги до терміну придатності для усталених прописів нестерильних і стерильних ЕЛЗ [3, 4] можна зробити висновок, що термін придатності стерильних ЕЛЗ в середньому більший у 3 рази за визначеного температурного режиму зберігання 3–8 °С.

У разі визначення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення доречним є врахування вимог Наказу МОЗ України № 44 [5], оскільки в ньому наведено додаткові умови зберігання для переліку пахучих, барвних, світлочутливих, термолабільних ЛЗ тощо. Цими вимогами необхідно користуватися під час визначення та організації умов зберігання в аптечних закладах, зокрема у виробничих аптеках.

Оскільки на законодавчому рівні передбачається доказ стабільності ЛЗ аптечного виготовлення [2] експериментальними дослідженнями, тому існує необхідність в аналізі підходів вивчення стабільності та створенні процедури з вивчення стабільності ЕЛЗ, і в розробленні форм звітної документації.

Настанова з якості 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності [6]. Цю настанову розроблено на підставі декількох керівництв ІСН та СРМР, в яких викладено інформацію стосовно питань вивчення стабільності АФІ та готових ЛЗ [7]. Хоча настанова з якості рекомендована для підприємств та організацій, що розробляють та серійно виготовляють діючі речовини і ЛЗ на території України, його положення також можуть бути використані для планування та проведення досліджень з вивчення стабільності ЕЛЗ. У настанові визначено, що під час

маркування на контейнері лікарського препарату вказують дату закінчення терміну придатності (*expiration date*). Особливої уваги заслуговують підрозділи даного керівництва щодо проведення досліджень стабільності існуючих діючих речовин і відповідних ЛЗ, планування випробувань стабільності, оцінки даних стабільності, досліджень стабільності ЛЗ під час їх застосування тощо. Отже, на основі положень цієї настанови з урахуванням особливостей виготовлення ЕЛЗ можна розробити алгоритм та підхід вивчення стабільності ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки.

Одним із вичерпних прикладів щодо нормування вивчення стабільності та встановлення терміну придатності для ЛЗ аптечного виготовлення є Фармакопея США, яка містить ряд статей, за якими визначають дату закінчення терміну придатності (*beyond-use date*) ЕЛЗ, тобто дату, після якої ЛЗ не можна використовувати. У статті 795 «Виготовлення рецептурних нестерильних лікарських препаратів» Фармакопеї США [8] вказано, що ЛЗ аптечного виготовлення призначені для використання безпосередньо після приготування або через короткий період зберігання, дати закінчення термінів придатності їх можуть відрізнятися від терміну зберігання ЛЗ промислового виробництва. Виробник при встановленні терміну придатності продукту має використовувати загальну та специфічну документацію щодо стабільності та відомі літературні дані (природа речовини, механізм розкладу, тип тари, умови зберігання, очікувана тривалість лікування). Для нестерильних ЕЛЗ рекомендуються максимальні терміни придатності, які мають бути використані у разі відсутності інформації про стабільність окремого препарату:

- *безводні ЛЗ* – не пізніше самої ранньої дати закінчення терміну придатності будь-якого АФІ, що входить до складу даного ЛЗ або 6 місяців (що настане раніше);
- *пероральні ЛЗ, що містять воду* – не більш ніж через 14 днів після виготовлення (зберігання за контрольованою низькою температурою);
- *ЛЗ, що містять воду, для зовнішнього/дерматологічного, назального використання та м'які лікарські форми* – не більш ніж 30 днів.

Вимоги Фармакопеї США до виготовлення стерильних ЕЛЗ наведено у статті 797 «Виготовлення рецептурних стерильних лікарських препаратів» [8]. У цій статті зазначено, що на додаток до інформації про хімічну стабільність для стерильних ЕЛЗ, важливими є дані про мікробіологічну чистоту і безпеку. Під час розроблення фармакопейних монографій на стерильні ЕЛЗ рекомендується включати лабораторні дані з приводу їх стабільності і стерильності. За відсутності даних про випробування на стерильність і бактеріальні ендотоксини, можуть бути використані терміни придатності, що ґрунтуються на рівні ризику мікробіологічної контамінації під час виготовлення. За класифікацією Фармакопеї США виділяють стерильні ЕЛЗ з низьким, середнім та високим рівнями ризику. За відсутності даних проведення тестів на стерильність на конкретний ЛЗ для стерильних ЕЛЗ рекомендовано такі максимальні терміни придатності:

- *з низьким рівнем ризику*: не більш ніж 48 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 14 днів у разі зберігання у холодильнику; 45 днів у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.
- *з середнім рівнем ризику*: не більш ніж 30 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 9 днів у разі зберігання у холодильнику; 45 днів у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.
- *з високим рівнем ризику*: не більш ніж 24 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 3

добу у разі зберігання у холодильнику; 45 діб у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.

У статті 1150 «Фармацевтична стабільність» Фармакопеї США [8] наведено загальне визначення стабільності; загальні параметри, за якими роблять висновок про стабільність субстанцій та ЛЗ протягом всього терміну придатності; роз'яснення контрольованої кімнатної температури, середньої кінетичної температури, кліматичних зон тощо. Стаття 1191 «Стабільність при відпуску лікарських засобів» [8] містить приклади та роз'яснення факторів, що впливають на стабільність ЛЗ – гідроліз, епімеризація, декарбоксилування, дегідратація, окиснення, фотохімічний розклад та ін.; наведено критерії прийнятних рівнів стабільності, загальні ознаки нестабільності різних лікарських форм; відповідальність фармацевтичного працівника під час зберігання та відпуску ЛЗ; інформування та навчання пацієнта щодо належних умов зберігання ЛЗ. Загальна інформація про належну практику зберігання та дистрибуції наведена у статті 1079 «Загальна практика зберігання та транспортування» [8], де наведено положення щодо обов'язків, вимог до маркування фармацевтичної продукції, правил зберігання та вимог до приміщень, правил та вимог до дистрибуції, вимог до температурного режиму під час зберігання та транспортування, системи управління ризиками тощо.

Також під час встановлення дати закінчення терміну придатності у США рекомендовано використовувати посібник Л. А. Тріселя зі стабільності ЛЗ аптечного виготовлення, що є збіркою доступної наукової інформації з приводу стабільності ЛЗ аптечного виготовлення для перорального, ентерального, зовнішнього, офтальмологічного використання та інших індивідуальних ЕЛЗ. У посібнику зібрано результати наукових печатних робіт, які було опубліковано за останні 50 років; інформація у посібнику періодично оновлюється. Четверте видання містить 433 монографії на ЛЗ та має 1 233 посилання на літературу. У кожній монографії міститься інформація про властивості АФІ, загальні відомості про його стабільність, звіт зі стабільності для конкретного ЛЗ аптечного виготовлення, інформацію про взаємодію з іншими ЛЗ та їжею. Для кожної лікарської форми наведено: час, протягом якого ЛЗ стабільний, відповідні умови виготовлення, зберігання і упаковки, інформація для пацієнта з приводу використання та умов зберігання [9].

На сьогодні ВООЗ веде роботу з розроблення керівництв Належної фармакопейної практики (WHO Good Pharmacopoeial Practices), основною метою якої є підтримка регулюючих органів у сфері контролю за якістю ЛЗ. На цей час розглядається перелік робочих документів, що стосуються розроблення монографій на субстанції, допоміжні речовини, ЛЗ промислового виробництва, лікарської рослинної сировини та ЛЗ аптечного виготовлення. Значна увага приділяється питанню з розроблення структури монографій для ЛЗ аптечного виготовлення, їхньої стабільності та визначенню дати закінчення терміну придатності. За основу у формуванні цього документа було взято досвід США, Росії та Великобританії [10].

Прикладом організації системи забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення у міжлікарняних аптеках є керівництво Конвенції фармацевтичних інспекцій та їх співпраці «Належна практика виготовлення ЛЗ в установах охорони здоров'я» [11]. Метою керівництва є надання рекомендацій з належної практики виготовлення ЛЗ для людини. У розділах «Документообіг» та «Контроль якості» зазначено положення з оформлення документації та з визначення стабільності і термінів придатності.

Таким чином, дослідження з вивчення стабільності ЕЛЗ є необхідними для створення цілісної системи забезпечення їхньої якості.

В и с н о в к и

1. Існуюча нормативна база України щодо встановлення терміну придатності ЕЛЗ потребує перегляду, оновлення, доповнення та приведення до єдиної термінології.

2. Виходячи з виконаного аналізу нормативної документації були визначені керівні принципи визначення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення, а саме: здійснення експериментальних досліджень стабільності; використання наукових даних щодо стабільності та термінів придатності АФІ, що входять до складу ЛЗ; врахування дисперсійного середовища та виду лікарської форми; врахування ризиків забруднення та контамінації ЛЗ під час виготовлення та зберігання; врахування дати закінчення терміну придатності ЕЛЗ, яка не повинна бути пізнішою, ніж дата закінчення терміну придатності, що вказана на упаковці будь-якого компонента; надання інформаційного супроводу пацієнту щодо правил зберігання та використання ЕЛЗ.

3. В основу розроблення алгоритму, підходу вивчення стабільності, встановлення терміну придатності ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки, можуть бути покладені принципи, які наведено в «Настанові з якості 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності» та статтях Фармакопеї США.

Розроблення процедури вивчення стабільності та встановлення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення є напрямом наших подальших досліджень.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. 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>

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 2. – Харків: PIPEГ, 2008. – 608 с.

3. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). – 2-е вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.

4. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). – 2-е вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 76 с.

5. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р. «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2028>

6. *Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін.* Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К.: МОЗ України, 2004. – 60 с.

7. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.

8. A guide for compounding practitioner USP 35 - NF 30 / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville. – 2012. – 317 p.

9. *Trissel L. A.* Trissel's stability of compounded formulations. 4th ed. – Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009. – 654 p.

10. World Health Organization official website [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/en/>

11. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, 1 October 2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.picscheme.org/>

Надійшла до редакції 10. 10. 2013.

МИРОВОЙ ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, стабильность лекарственных средств, срок годности

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день в практике производственных аптек возник ряд противоречий и вопросов по поводу исследования стабильности, установления сроков годности и условий хранения экстемпоральных лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов, которые используют при их изготовлении. Статья посвящена обзору нормативной базы Украины касательно установления срока годности экстемпоральных лекарственных средств, а также анализу мирового опыта касательно подходов определения стабильности и даты истечения срока их годности.

Материалами исследования были статьи ГФУ и Фармакопеи США, Приказы Министерства здравоохранения Украины, руководства Международной конференции по гармонизации, Конвенции фармацевтических инспекций по организации системы качества экстемпоральных лекарственных средств в межбольничных аптеках, Надлежащей фармакопейной практики, в которых приведены основные требования к определению срока годности и условиям хранения стерильных и нестерильных экстемпоральных лекарственных средств.

С помощью методов анализа, синтеза и обобщения данных проведено сравнение подходов к установлению стабильности и максимальных сроков годности стерильных и нестерильных экстемпоральных лекарственных средств.

Таким образом, были выявлены руководящие принципы для установления сроков годности экстемпоральных лекарственных средств, такие как проведение экспериментальных исследований, использование данных научной литературы, учет рисков контаминации, типа дисперсионной среды экстемпоральных лекарственных средств, а также учет сроков годности ингредиентов.

WORLD EXPIRIENCE OF THE EXPIRATION DATE DETERMINATION OF COMPOUNDING PREPARATIONS

Key words: compounding preparations, stability of drugs, expiration date

ABSTRACT

Today, in practice of compounding pharmacies there are a number of contradictions and questions about the stability study, expiration dates setting and storage conditions for compounding preparations and active pharmaceutical ingredients which used in preparing of compounding preparations. This article focuses on review of normative base of Ukraine regarding compounding preparations expiry date determination, and international experience analysis concerning approaches of stability and expiration date determination.

Materials of research were monographs of State Pharmacopoeia of Ukraine, and Pharmacopeia of the US, Ministry of Health of Ukraine Decrees, Guides of ICH, PIC/S to the quality system for hospital pharmacies, Good Pharmacopoeial Practices in which the basic requirements to the expiration dates determination and storage conditions for sterile and non-sterile compounding preparations are given.

A comparison of approaches to stability determination and maximum expiration dates of sterile and non-sterile CP was carried out using the methods of analysis, synthesis and data summarizing.

Thus, the guiding principles of expiration dates determination of compounding preparations were identified, such as: experimental studies, the use of the scientific literature data, accounting of contamination risks, type of the dispersion medium of compounding preparations, and accounting of ingredients expiration dates.