

## **СВІТОВИЙ ДОСВІД РОЗРОБЛЕННЯ МОНОГРАФІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ**

**Ключові слова:** лікарські засоби аптечного виготовлення, стандартизація, показники якості, Фармакопея

Практика виготовлення та контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптеки і ЛЗ промислового виробництва значно відрізняється [1, 2]. Основними відмінностями ЛЗ аптечного виготовлення від ЛЗ промислового виробництва є: об'єм виготовлення, нетривалий термін придатності, різноманітний склад прописів, проведення розрахунків безпосередньо перед виготовленням, використання експрес-методів контролю якості та ін. У зв'язку з чим нагальними проблемами стандартизації та виготовлення ЛЗ аптечного виготовлення є: відмінність стандартів у різних країнах, необхідність мінімізації ризиків для пацієнта, різниця у якості одного і того самого пропису у різних аптеках, прогнозованість результату лікування, періодичний перегляд стандартів виготовлення та контролю якості, удосконалення системи відклику ЛЗ неналежної якості. Створення загального підходу до системи забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення є дуже важливим етапом розвитку фармації, оскільки впровадження єдиних стандартів могло б гарантувати їх якість, безпеку та ефективність [2]. На семінарах експертів Європейської фармакопеї розглядають питання узгодження термінології, що стосується виготовлення та контролю якості лікарських засобів в умовах аптек [3]. Так під терміном екстемпоральний ЛЗ розуміють продукт, що видається одразу після виготовлення та не зберігається у вигляді аптечної заготовки. Аптечна заготовка – продукт, що виготовляють та зберігають в аптеці та доступний для відпуску. Офіційний пропис – добре відомий пропис на ЛЗ, що виготовляють в умовах аптеки відповідно до пропису, який затверджено Державною Фармакопеею, та відпускають пацієнту за запитом (рецептом). Таким чином, поняття ЛЗ аптечного виготовлення узагальнює всі ЛЗ, що виготовляють в аптеці, як екстемпоральні, так і про запас.

Виходячи з досвіду країн світу, сучасними методами забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення є впровадження Належної виробничої практики (GMP), Належної аптечної практики (GPP), формування фармакопейної концепції щодо якості екстемпоральних ЛЗ (ЕЛЗ), створення національних формулярів (НФ), гармонізація із загальними фармакопейними статтями, узгодження переліку екстемпоральної рецептури, розроблення монографій на офіційні прописи та їх включення до національної частини Фармакопеї або розроблення окремих формулярів з обов'язковим додержанням вимог Фармакопеї [1, 4]. Під час впровадження систем GMP та GPP у практику виробничих аптек ретельну увагу приділяють таким питанням, як [4]: якість активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних матеріалів; відповідальність за забезпечення якості ЛЗ при виготовленні; вимоги

до приміщень, обладнання та персоналу; транспортування продукції та сировини, підготовка транспорту; документація виробничих процесів; упаковка, маркування, термін придатності, зберігання, тощо.

У разі формування фармакопейного підходу до якості ЛЗ аптечного виготовлення, як правило, впроваджують загальні статті, де наводяться вимоги до нестерильних, стерильних ЛЗ, забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення, розрахунків при виготовленні та фармакопейні статті на офіційні прописи. Наприклад, у Британській Фармакопеї «British Pharmacopoeia» [5] введено поняття ЛЗ, що не підлягають ліцензуванню (*unlicensed medicines*). Неліцензійні ЛЗ виготовляють за прописом лікаря в установах, що мають відповідну ліцензію на виготовлення. Розділ «Екстемпоральні ЛЗ» Британської Фармакопеї (*extemporaneous preparations*) містить інформацію та рекомендації щодо усталених прописів неліцензійних ЛЗ, які широко використовують у практиці. На 2012 р. до Британської фармакопеї було внесено 95 прописів на екстемпоральні ЛЗ для різноманітних лікарських форм (розчини для ін'єкцій, очні краплі, мікстури, рідкі екстракти, гранули, розчини для внутрішнього і зовнішнього застосування, лосьйони, вушні краплі, мазі, присипки тощо).

У США з 2012 р. на основі Фармакопеї США та НФ (USP-NF) [6] створено керівництво «A Guide for the Compounding Practitioner», до якого входять загальні статті на стерильні й нестерильні ЛЗ аптечного виготовлення, забезпечення якості ЛЗ, окремо виділено статтю на аптечні ваги та засоби для виміру об'єму. Сьогодні USP-NF містить 152 монографії для ЛЗ аптечного виготовлення, більшість з яких становлять суспензії для перорального застосування, гелі та пасти для зовнішнього застосування; 5 монографій для ветеринарних препаратів, 30 монографій на субстанції, які використовують для виготовлення ветеринарних препаратів тощо.

Фармакопея Чеської Республіки «Český lékopis» [7] також містить вимоги до ЛЗ аптечного виготовлення (ЛЗАВ), які виготовляють за індивідуальним рецептом лікаря, ветеринарні лікарські препарати у тому числі. На сьогодні Державним інститутом контролю ЛЗ Чехії на базі лікарняних аптек та сертифікованих лабораторій ведеться робота зі створення експертної групи оцінки стабільності та розроблення фармакопейних статей для ЛЗ аптечного виготовлення, які виготовляють невеликими серіями.

У більшості Європейських країн створені НФ, які містять монографії на ЛЗАВ [8, 9]. У Франції монографії на ЕЛЗ публікують у НФ «National Formulary», який гармонізовано з Французькою фармакопеею. Зміст НФ періодично переглядають – останнє доповнення (31 монографія) було опубліковано у 2012 р. та пов'язано з виданням XI Французької фармакопеї. Сербський НФ «Magistral Formularies» було створено Міністерством охорони здоров'я Республіки Сербії в жовтні 2008 р., на сьогодні він має офіційний статус і містить ряд монографій на ЛЗАВ. У Німеччині виготовлення та контроль якості ЕЛЗ регламентує видання формуляру «Neues Rezeptur Formularium», до якого входить 274 монографії на субстанції, що використовують для виготовлення ЛЗАВ. У 2011 р. Міністерство охорони здоров'я Малайзії затвердило формуляр ЕЛЗ «МОН Extemporaneous Formulary», у якому наведено загальні принципи виготовлення ЛЗ в умовах аптек та 41 монографія на ЛЗАВ. НФ, які містять монографії на ЛЗ аптечного виготовлення, також видають в Італії, Бельгії, Нідерландах та інших країнах світу [8].

**Метою** роботи було порівняння формату викладення та змісту монографій на ЛЗ аптечного виготовлення у фармакопеях та національних формулярах різних країн світу, встановлення найхарактерніших структурних частин монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які в подальшому можуть бути використані під час розроблення вітчизняних монографій Державної Фармакопеї.

Матеріалами дослідження були фармакопеї та національні формуляри країн світу. У роботі використовували такі методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

### **Результати дослідження та обговорення**

Більш детально було проведено порівняння змісту монографій (фармакопейних статей) для ЛЗ аптечного виготовлення, наведених у фармакопеях Британії (BP) [5] та США (USP) [6, 10], НФ Малайзії (MEF) [11], Німеччини (NRF) [12] та Франції (FNF) [13]. Основні структурні елементи монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, характерні для розглянутих документів, наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

#### **Структура монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення**

<b>Структурні частини монографій на ЛЗАВ</b>	<b>BP</b>	<b>USP</b>	<b>MEF</b>	<b>FNF</b>	<b>NRF</b>
Назва	+	+	+	+	+
Фізико-хімічні, фармацевтичні властивості, ризики застосування	-	-	-	-	-
Склад ЛЗ аптечного виготовлення	+	+	+	+	+
Допуски вмісту активних інгредієнтів	+	+	-	-	-
Технологія виготовлення	+	+	+	+	+
Примітка (особливості виготовлення)	-	+	+	-	-
Вимоги загальної статті до лікарської форми	+	+	-	-	-
Ідентифікація	+/-	-	-	-	-
Випробування	+/-	+	-	-	+
Кількісне визначення	+	+	-	-	-
Упаковка	-	+	-	-	+
Умови зберігання	+	+	+	+	+/-
Термін придатності/стабільність	-	+	+	+	+
Термін придатності після розкриття упаковки	-	-	-	+	-
Маркування	+	+	-	-	+
Показання до застосування	+	-	+	+	+
Протипоказання/побічна дія	-	-	-	+	+/-
Дозування/правила використання	-	-	-	+	+/-
Мікробіологічна стабільність, сумісність з іншими АФІ, фармацевтична взаємодія	-	-	-	-	+
Посилання на стандарт	-	+	-	-	-
Список літератури	-	-	+	-	+

За результатами аналізу складу монографій були встановлені відмінності у змісті та структурі. Так, особливістю монографій Британської фармакопеї є посилання на загальну статтю для конкретної лікарської форми, методики ідентифікації та випробування (наприклад, важкі метали, сульфати, сульфатна зола, вміст етанолу та ін.). Відмінностями монографій Фармакопеї США є наведення допусків вмісту АФІ відносно номінального вмісту у прописі, які найчастіше становлять 90–110%, опис методу кількісного визначення та посилання на стандарт Фармакопеї США. Викладення змісту монографій у НФ Малайзії є досить стислим, технологія виготовлення описана поетапно, з примітками у кінці стосовно особливостей технологічного процесу, а також наведено список літератури з посиланнями на наукові джерела, що підтверджують інформацію у монографії. У НФ Франції навпаки – технологія виготовлення, як правило, викладена детально, додатково вказано протипоказання ЛЗ, побічна дія, дозування (як в сигнатурі) та запобіжні заходи під час виготовлення і використання. Особливостями викладення монографій НФ Німеччини є опис субстанцій, які використовують для виготовлення певних ЛЗ аптечного виготовлення та наведення інформації, що необхідна під час виготовлення, контролю якості, зберігання, визначення терміну придатності та ін. Так у монографіях описане призначення даного АФІ; його фізико-хімічні, фармацевтичні властивості, що можуть вплинути на технологію та якість кінцевого продукту; можливі ризики у разі застосування цього ЛЗ; фармакологічна взаємодія; склад декількох прописів, що містять цей АФІ та технологія виготовлення різних лікарських форм; список літератури тощо.

Таким чином, можна виділити найхарактерніші складові частини монографій на ЛЗ аптечного виготовлення: склад, технологія виготовлення, посилання на відповідність вимогам загальної статті фармакопеї, допуски вмісту інгредієнтів, властивості (опис), випробування рН, кількісне визначення, термін придатності, маркування, умови зберігання, показання до застосування.

На сьогодні в Україні існує необхідність формування підходу до розробки структури та змісту фармакопейних статей для офіційних прописів ЛЗ аптечного виготовлення. Актуальним залишаються питання щодо вдосконалення, розроблення та впровадження загальних статей до ДФУ на ЛЗ аптечного виготовлення [14]. Враховуючи національні особливості практики виготовлення та контролю якості ЛЗ в умовах аптек та відмінності від ЛЗ промислового виробництва, має бути розглянуто питання створення Національного формуляру ЛЗ аптечного виготовлення та внесення до його складу загальних вимог забезпечення якості ЛЗ та окремих монографій на концентровані розчини, ЛЗ виготовлені про запас та екстемпоральні ЛЗ, що призначають найчастіше.

## **В и с н о в о к**

Проведено порівняльний аналіз монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які наведено у фармакопях Британії та США, національних формулярах Німеччини, Малайзії та Франції. Виділено найбільш характерні структурні частини монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які у подальшому можуть бути використані під час розроблення вітчизняних монографій та підходу до створення монографій на ЛЗ аптечного виготовлення в Україні, а саме: склад, технологія виготовлення, посилання на відповідність вимогам загальної статті фармакопеї, допуски вмісту інгредієнтів, властивості (опис), випробування рН, кількісне визначення, термін придатності, маркування, умови зберігання, показання до застосування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Carvalho M., Tuleu C., Taylor K.* Current Compounding Practices in Europe // *Inter. J. Pharmac. Compounding.* – 2008. – N 2. – P. 94–99.
2. *Vail J., Naddeo A. M., Kinget R. et al.* Compounding Around the World // *Ibid.* – 2008. – N 2. – P. 102–115.
3. Expert workshop «Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.edqm.eu/site/proceedings\\_expert\\_workshop\\_pharmaceutical\\_carepdf-en-30628-2.html](http://www.edqm.eu/site/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_carepdf-en-30628-2.html)
4. *Краснюк И. И., Сбоев Г. А.* Проблемы гармонизации аптечной практики с международной системой фармацевтической помощи // *Ремедиум.* – 2006. – № 8. – С. 38–40.
5. *British Pharmacopoeia 2012* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>
6. *USP Compounding Standards & Resources. The U.S. Pharmacopeial Convention* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/compounding>
7. *Czech pharmacopoeia. State Institute for Drug Control* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sukl.eu/pharmaceutical-industry/informace-o-historii-a-soucasnosti-ceskeho-lekopisu>
8. *Єфтіфєєва О. А.* Аналітичний огляд системи забезпечення якості екстемпоральних лікарських засобів у розвинутих країнах світу // *Вісник фармації.* – 2013. – № 1. – С. 9–18.
9. *World Health Organization. First International Meeting of World Pharmacopoeias* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/resources/world\\_pharm\\_1st/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/world_pharm_1st/en/)
10. *USP Pharmacists' Pharmacopoeia second edition* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/products/usp2008p2supplement3.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/products/usp2008p2supplement3.pdf)
11. *МОН Extemporaneous Formulary 2011* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/moh-extemporaneous-formulary-2011.pdf>
12. *DAC/NRF-Rezepturhinweise* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35>
13. *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](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmaciens_Edition_2010_tcm291-121380.pdf)
14. *Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид., доп. 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 02.11.2013.

## МИРОВОЙ ОПЫТ РАЗРАБОТКИ МОНОГРАФИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

**Ключевые слова:** лекарственные средства аптечного изготовления, стандартизация, показатели качества, Фармакопея

### А Н Н О Т А Ц И Я

Практика изготовления и контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления отлична во всем мире. Отсутствует и общий подход к созданию систем обеспечения качества лекарственных средств, изготавливаемых в условиях аптеки, что обуславливает существование ряда рисков и проблем, связанных с их качеством и безопасностью. Исходя из опыта стран мира, современными подходами к обеспечению качества лекарственных средств аптечного изготовления являются внедрение надлежащих практик, формирование фармакопейной концепции, создание национальных формуляров и разработка монографий для экстенпоральных лекарственных средств.

Целью данной статьи было проведение сравнительного анализа монографий на лекарственные средства аптечного изготовления, приведенных в фармакопеях и национальных формулярах стран мира.

Детально было проведено сравнение структуры монографий для лекарственных средств аптечного изготовления, которые приведены в Британской фармакопее, фармакопее США, Национальных формулярах Франции, Германии и Малайзии.

В результате проведенного анализа были выделены наиболее характерные структурные части монографий для лекарственных средств аптечного изготовления, такие как: состав, технология изготовления, требования общей статьи фармакопеи, допуски содержания ингредиентов, свойства, испытания, количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения, показания к применению. На сегодняшний день в Украине остаются открытыми вопросы формирования монографий на лекарственные средства аптечного изготовления.

В Украине, необходимо рассмотреть возможность создания Национального формуляра, который бы включал все особенности изготовления и контроля качества лекарственных средств в условиях аптеки.

*O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants*  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## WORLD EXPERIENCE OF THE MONOGRAPH DEVELOPMENT FOR COMPOUNDING PREPARATIONS

**Key words:** compounding preparations, standardization, specifications, Pharmacopoeia

### А B S T R A C T

The practice of compounding and quality control of compounding preparations are different all over the world. There is no common approach of quality assurance system creating for compounding preparations that leads to the existence of a number of risks and problems associated with their quality and safety. Based on the world experience, modern approaches of compounding preparation quality assurance are the implementation of good practices, pharmacopoeia concept formation, national formulary creation and development of monographs for extemporaneous preparations.

The aim of this article was a comparative analysis conduction of compounding preparation monographs which are given in pharmacopoeias and national formularies in different countries of the world.

The more detailed comparison was made for monographs structure of compounding preparation which are given in the British Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia, National formularies of France, Germany and Malaysia.

In the result of the analysis the most specific parts of compounding preparation monographs were identified, such as: composition, technology, common pharmacopoeial requirements, range of ingredients content, properties, tests, assay, expiration date, labeling, storage, and indications. Today in Ukraine questions of compounding preparation monographs creating remain under discussion.

It is necessary to consider establishing a National formulary in Ukraine, which would include all the features of technology and quality control of compounding preparations.

*Електронна адреса для листування з авторами: [riboflavin@rambler.ru](mailto:riboflavin@rambler.ru)*