

**СПІВПРАЦЯ КОРПОРАЦІЇ «АРТЕРІУМ» ТА ДП
«УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ
ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» ПО
РОЗРОБЦІ МОНОГРАФІЙ ДФУ**

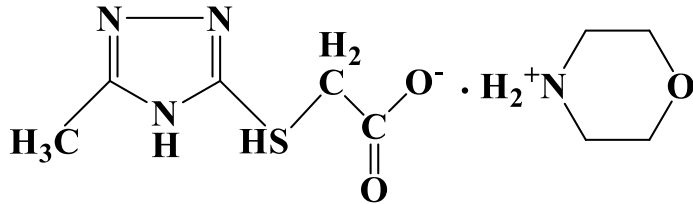
Сур Сергій, Альона Юрченко, Наталія Солобюкова,

Науково-практична конференція
«Державна Фармакопея України — європейська якість вітчизняних ЛЗ»,
25-26 листопада 2021 р.



- ✓ Не включати в ДФУ переклад монографій на АФІ EP, USP та BP із затримкою 2-4 роки
- ✓ Включати в ДФУ монографії, які відсутні в EP і є важливими для українського ринку (ГЛЗ, ЛРС, локальні ЛЗ, що не описані в EP, USP та BP)
- ✓ Розробка монографій ДФУ для ветеринарних препаратів, дієтичних добавок, медичних виробів тощо.
- Слід розробити механізм погодження **і використання в нормативних документах** таких монографій іншими профільними органами виконавчої влади.
- Розробка програм по впровадженню нових фармакопейних вимог (наприклад, монографії «Домішки елементів» та пов'язаних монографій, яка вступила в дію з 01.07.2018).
- Підготовка оглядів змін в нових випусках ДФУ та EP за запитом українських компаній, в е-форматі, зручному для використання у внутрішніх системах управління змінами
- Введення в дію нових випусків ДФУ не раніше 6 місяців з моменту фізичної появи у продажу. Для монографій, впровадження яких потребує більш тривалого періоду і значних ресурсів, міг би встановлюватися довший перехідний період (до 3-х років).
- Впровадити практику контролю ГЛЗ в лабораторіях Держлікслужби на відповідність вимогам ДФУ або інших провідних фармакопей та припинення використання для цих цілей частин конфіденційних реєстраційних досьє (МКЯ).

Тіотриазолін – оригінальний ЛЗ, розроблений колективом авторів під керівництвом проф. І.А.Мазура в ЗДМУ



Морфоліній 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат,

В 1994 р. були отримані РП в Україні на АФІ, табл. та р-н д/і, пізніше - на очні краплі, мазь та супозиторії

3 2014 р. - поява генериків в Україні та Узбекистані

На 2021 р. ГЛЗ Тіотриазоліну зареєстровані в Азербайджані, Білорусі, Вірменії, Грузії, Казахстані, Молдові, Монголії, РФ, Узбекистані

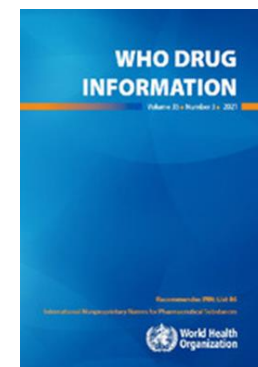


2010 р. - отримання номеру CAS - RN 357172-63-5

Отримання МНН ВООЗ на Тіазотову кислоту:

2012 р. - на латинській, англійській, французькій, іспанській мовах
(*Recommended INN: List 68 WHO Drug Information, Vol. 26, No. 3, 2012, p. 302*)

2016 р. - на російській, арабській та китайській мовах (*International Nonproprietary Names (INN) Lists 1-113 of Proposed INN and Lists 1-74 of Recommended INN. Cumulative List No. 16, 2015*)

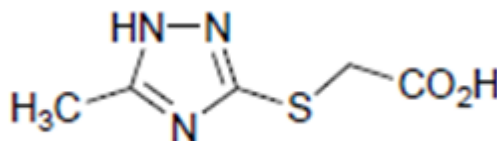


acidum tiazoticum

tiazotic acid

acide tiazotique acide

ácido tiazótico ácido



тиазотовая кислота

كيتوزايت ضماح

硫唑酸

2015 р. - присвоєння ВООЗ коду АТС - C01EB23 tiazotic acid

2016 р. - публікація монографій ДФУ

- Морфолінію тіазотат^N, ДФУ 2.1, с.281-282
- Морфолінія тіазотату розчин для ін'єкцій, ДФУ 2.1, с.316-317
- Морфолінія тіазотату таблетки, ДФУ 2.1, с.318-319



Мета – створити офіційні відкриті специфікації на АФІ та ГЛЗ Морфолінію тiazотату, які б заклали мінімальний рівень вимог для оригінального та генеричних ЛЗ

Учасники:

- Корпорація «Артеріум» (ПАТ «Київмедпрепарат», АТ «Галичфарм»)
- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ»
- НВО «Фарматрон» (погодження)

Тривалість – 2015-2016 рр. (1,5 р.)

<p>Морфолінія тiazотат*</p> <p>Відносне утримання до морфолінії тiazотату (час утримання морфолінії тiazотату близько 8 год) домішки А – близько 0,35, домішки В – близько 0,5.</p>	<p>Сульфат іона (2,4 ІФ). Не більше 0,15%. Висновочен проводить і 1,0 г субстанції.</p>
<p>Морфолінія тiazотат*</p> <p>В – вміст води у випробуваній субстанції, R – показаний із використанням стандартного значення показника заваження із Табл. 2051-1-а, у відсотках.</p> <p>МОРФОЛІНІЮ ТIAЗОТАТ*</p> <p>Morpholinii tiazotat</p> <p>MORPHOLINIUM TIAZOTATE</p> <p><chem>C1CN2C(=O)N(C1)C2</chem></p> <p>$C_4H_7N_3O_2S$ [357172-63-5]</p> <p>М.м. 268,3</p> <p>Синтетичне морфолініє стій тiazотату касети.</p> <p>Морфолінію 3-метил-1,2,4-тiazотат-5-ноіацетат.</p> <p>Вміст: не менше 99,0 % і не більше 101,0 %, у перерахунок на суху речовину.</p> <p>ВЛАСТИВОСТІ</p> <p>Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.</p> <p>Розчинність. Легко розчинний у воді R, мало розчинний в етанолі (96 %)R, практично нерозчинний в ацетоні R, метилевокарбіолі R і оксанілі R.</p> <p>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</p> <p>А. Аберсобційна спектроскопія в інфрачервоній області (2,2.24).</p> <p>Підтвердження фазки: субстанцію сушать в умовах, зазначених у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні». Досліджують у вигляді 1-ї калібри форми R.</p> <p>Відповідність спектру ФСЗ морфолінії тiazотату.</p> <p>В. Переглядають хроматограми, отримані у випробуванні «Суперпозиційні домішки».</p> <p>Результати: на хроматограмі випробуванню розчину (9) час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).</p> <p>С. 0,25 г субстанції розчиняють у 10 мл води R. До 3 мл саржарного розчину додають 0,3 мл динію</p>	<p>рідечного розчину R, утворюється рожевий перламутровий осад.</p> <p>ВИПРОБУВАННЯ</p> <p>Температура плавлення (2.2.16). Від 147 °C до 152 °C. Точку подієрнену субстанцію сушать в умовах, зазначених у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні».</p> <p>Розчин. С. 0,25 г субстанції розчиняють у воді об'єм розчину тій самим розв. 10 мл.</p> <p>Прозорість розчину (2.2.17). Розчин. С м. торп.</p> <p>Калориметричний розчин (2.2.2, метод ІВ) розчину 5 мг субст. не інтенсивніація</p> <p>рН (2.2.9). Від 5,4 до 6,5.</p> <p>0,2 г субстанції розчиняють у 20 мл не висушеної плаводи R.</p> <p>Суперпозиційні домішки. Рідинана хроматографію випробуванню розчину (а). 50,0 мг субст. у розчині фазки та додають 0,3 мл розчину фазки до 50,0 мл.</p> <p>Випробуванню розчину (а). 1,0 мл заго розчину (а) додають розчину фазки 10,0 мл.</p> <p>Розчин порівняння (а). 10,0 мг ФСЗ розчину розчиняють у розчині фазки та до розчину розчину фазки до 100,0 мл.</p> <p>Розчин порівняння (б). 15,0 мг ФСЗ на аломату довжини 4 та 15,0 мг ФСЗ на аломату довжини 8 розчиняють у розв. додають об'єм розчину розчину фазки до 1,0 мл саржарного розчину додають часу подієрнену (а) та додають розчин об'єму 100,0 мл.</p> <p>Класика – розрідж. 0,25 м + 4,6 мс – мезурини фазки: оксаніл (для хромат. двіацетатний $P(15)$ мс), – мезурини: 30 °C.</p> <p>Розчин фазки: метанол R – розчин 1,4 г дифурфену R, рН якого подієрнено до дифурфенової касети розведеною R (10,90).</p> <p>Детектування: спектроскопія в ультрафіолетовій області 220 нм.</p> <p>Лосювання: 20 мс.</p> <p>Час хроматографування: у 1,5 рази більший морфолінії тiazотату.</p>
<p>МОРФОЛІНІЮ ТIAЗОТАТУ ТАБЛЕТКИ</p> <p>Morpholinii tiazotatatis tablettae</p> <p>MORPHOLINIUM TIAZOTATIS TABLETTAE</p> <p>Синтетичне морфолініє стій тiazотату касети.</p> <p>Морфолінія тiazотату тiazотату:</p> <p>Лікарський засіб не вміщує більше 10,0 %.</p> <p>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</p> <p>Результати: на хроматограмі час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі порівняння.</p> <p>А. Переглядають хромат. кісисну визначення.</p> <p>Результати: на хроматограмі час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі порівняння.</p> <p>В. До нависки порош. 0,38 г морфолінії тiazотату струшують і фільтрують тину додають 0,3 мл не висушеної розчинної R.</p> <p>ВИПРОБУВАННЯ</p> <p>Розчинення (2.9.3)</p> <p>Рідинана хроматографія</p> <p>Середня розчиненість: приклад 120 мс.</p> <p>Час розчинення: 30 мс.</p> <p>Випробуванню розчину або розчинять адекватну вагу розчину розчинення тiazотату, близька порівняння.</p> <p>Розчин порівняння. Готують розчинення. Готують розчинення у воді R морфолінії тiazотату.</p> <p>Класика – розрідж. 0,25 м + 4,6 мс</p>	<p>МОРФОЛІНІЮ ТIAЗОТАТУ ТАБЛЕТКИ</p> <p>Morpholinii tiazotatatis tablettae</p> <p>Морфолінія тiazотату тiazотату:</p> <p>Лікарський засіб не вміщує більше 10,0 %.</p> <p>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</p> <p>Результати: на хроматограмі час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі порівняння.</p> <p>А. Переглядають хромат. кісисну визначення.</p> <p>Результати: на хроматограмі час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі порівняння.</p> <p>В. До нависки порош. 0,38 г морфолінії тiazотату струшують і фільтрують тину додають 0,3 мл не висушеної розчинної R.</p> <p>ВИПРОБУВАННЯ</p> <p>Розчинення (2.9.3)</p> <p>Рідинана хроматографія</p> <p>Середня розчиненість: приклад 120 мс.</p> <p>Час розчинення: 30 мс.</p> <p>Випробуванню розчину або розчинять адекватну вагу розчину розчинення тiazотату, близька порівняння.</p> <p>Розчин порівняння. Готують розчинення. Готують розчинення у воді R морфолінії тiazотату.</p> <p>Класика – розрідж. 0,25 м + 4,6 мс</p>
<p>ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ 2.1</p>	<p>Неостігмійну розчин для ін'єкцій</p> <p>Neostigmine solutio pro injectionibus</p> <p>NEOSTIGMINE INJECTION</p> <p>Неостігмійну розчин для ін'єкцій є стерильним розчином неостігмійну метилсульфату у воді для ін'єкцій.</p> <p>Лікарський засіб має відповідати вимогам загальної специфікації «Лікарські засоби для парентерального застосування» та належати до класу лікарств.</p> <p>Вміст неостігмійну метилсульфату ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$). Не менше 90,0 % і не більше 110,0 % від номінального вмісту.</p> <p>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</p> <p>А. Аберсобційна спектроскопія в ультрафіолетовій області (2.2.25).</p> <p>Випробуванню розчину. Використовують випробуванню розчин, приготування для кількісного визначення.</p> <p>рН (2.2.3). Від 5,5 до 7,0.</p> <p>ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ 2.1</p>

Референтний ЛЗ в Україні - ЦЕРАКСОН®, таблетки, р-н д/і, р-н д/перораль.
застосування, Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія

2021 р. в Україні зареєстровано 56 ГЛЗ та 9 АФІ цитиколіну натрію з **різними вимогами специфікацій**

Лідер ринку (в грошах та упаковках) - **НЕЙРОКСОН®**, таблетки, р-н д/і, р-н д/перораль.
застосування, Артеріум (АТ «Галичфарм», ПАТ «Київмедпрепарат»).

Для виробництва цих ГЛЗ використовується АФІ Кійова Хакко Біо Ко., ЛТД, Японія



Мета – створити офіційні відкриті специфікації на АФІ та ГЛЗ Цитіколіну натрію, які б заклали мінімальний рівень вимог для генеричних ЛЗ на ринку України

Учасники:

- Корпорація «Артеріум» (ПАТ «Київмедпрепарат», АТ «Галичфарм»)
- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ»
- Представництво Нікомед/Тева в Україні (погодження)

Тривалість – 2015-2018 рр. (3 р.)

Складність:

- в Україні зареєстровані АФІ, які виробляються за різними технологіями і мають різний склад і вміст домішок → різний склад і вміст домішок в ГЛЗ
- велика кількість гравців на ринку – складності з погодженням

2005 р. – Фармакопея КНР

- Citicoline Sodium, pp.203-204
- Citicoline Sodium for Injection, p.204
- Citicoline Sodium Injection, p.204



2010 р. – Фармакопея КНР

- Citicoline Sodium and Glucose Injection, p.603-604
- Citicoline Sodium and Sodium Chloride Injection, p.604

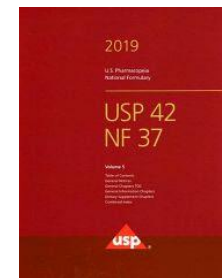
2018 р. – Державна фармакопея України

- Цитіколін натрію^N, ДФУ 2.3, с.261-263
- Цитіколіну розчин для ін'єкцій, ДФУ 2.3, с.379
- Цитіколіну розчин оральний, ДФУ 2.3, с.380
- Цитіколіну таблетки, вкриті оболонкою, ДФУ 2.3, с.380



2019 р. – Національний Формуляр США (USP 42/NF 37)

- Citicoline Sodium (для дієтичних добавок), опублікована 01.11.2018, вступила в силу 01.05.2019



Проблема: неоднозначне трактування вимоги ДФУ/ЕР «Практично вільний від видимих частинок» до розчинів д/і та д/інф - призводить до необґрунтованих рекламацій з боку аптек/дистриб'юторів/регуляторних органів та повернення продукції

Мета – створити офіційні фармакопейні кількісні критерії прийнятності до вмісту видимих частинах в контейнерах з розчинами д/і та д/інф. для контролю якості ЛЗ на ринку України

Учасники:

- Корпорація «Артеріум» (АТ «Галичфарм»)
- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ»

Тривалість – 2017-2018 рр. (1 р.)

Складність:

- в провідних фармакопеях світу (ЕР, USP, ВР) **відсутні кількісні критерії** щодо вимоги «Практично вільний від видимих частинок»
- теоретична розробка та експериментальна перевірка на 55 серіях реальних ЛЗ (М.В.Дмитрієва, А.И.Гризодуб, Сур С.В. та інш. *Механические включения: видимые частицы. Фармакопейный контроль качества жидких лекарственных средств для парантерального применения//ФАРМАКОМ. – 2018. - № 2. – С.17-28*)

1994 р. – Міжнародна фармакопея, 4 вид.

- Не більше 1 з 20 контейнерів з ВМВ

2010 р. – Фармакопея КНР

- Допускається в 1 з 20+20 контейнерів

2015 р. – Державна фармакопея РФ, XIII вид., ОФС 1.4.2.0005.15

- Не більше 2 з 80 контейнерів з ВМВ (контейнери менше або 100 мл)
- ВМВ відсутні в 20 контейнерах (контейнери більше 100 мл)

2017 р. – Фармакопея США (USP 41/NF 36) <790>

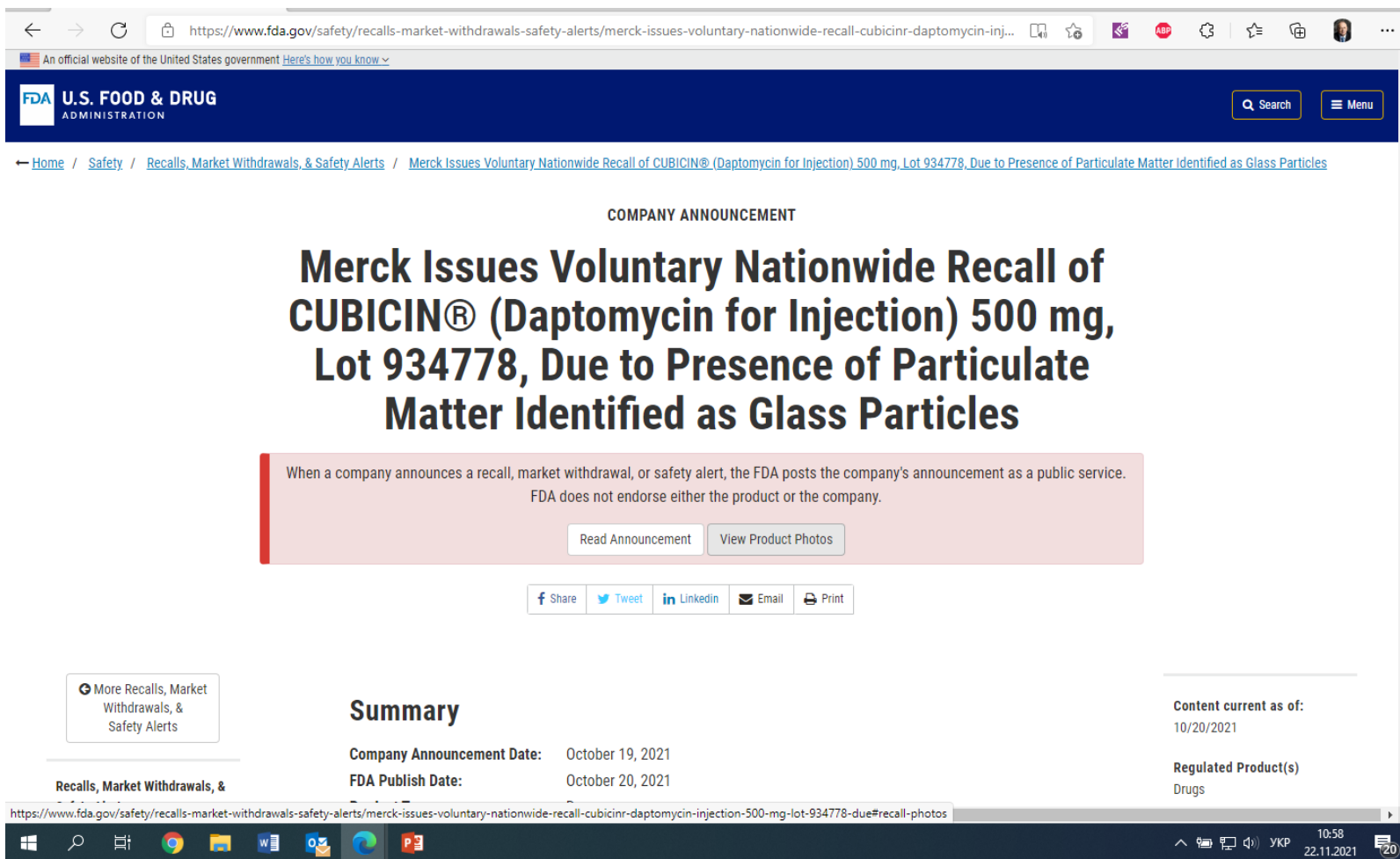
- ВМВ відсутні в 20 контейнерах, якщо ВМВ присутні – перевіряють додаткові зразки

2018 р. – Державна фармакопея України 2.3, 2.9.20^N

- Не більше 1 з 20+30 контейнерів з ВМВ

2019 р. - Європейська фармакопея, 5.2.17

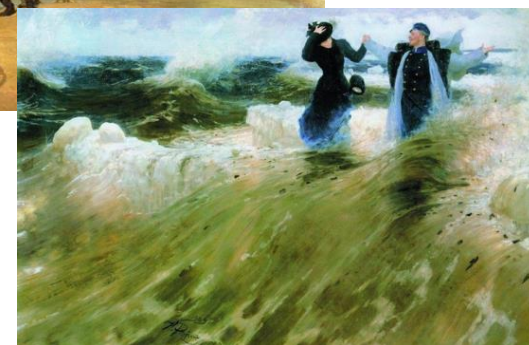
«Нуль частинок» залишається метою, але це не розглядається як реалістичний критерій прийнятності для контролю якості, оскільки вірогідна природа і випадкова поява видимих частинок часто призводить до виявлення поодиноких частинок в окремих контейнерах. Відповідні рекомендації мають бути визначені для кожного продукту. Універсальні рекомендації не пропонуються.»



The screenshot shows the FDA website page for a recall announcement. The URL in the browser is <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/merck-issues-voluntary-nationwide-recall-cubicin-daptomycin-inj...>. The page header includes the FDA logo and navigation links. The main heading is "COMPANY ANNOUNCEMENT" followed by "Merck Issues Voluntary Nationwide Recall of CUBICIN® (Daptomycin for Injection) 500 mg, Lot 934778, Due to Presence of Particulate Matter Identified as Glass Particles". A red box contains the text: "When a company announces a recall, market withdrawal, or safety alert, the FDA posts the company's announcement as a public service. FDA does not endorse either the product or the company." Below this are buttons for "Read Announcement" and "View Product Photos". Social media sharing options for Facebook, Twitter, LinkedIn, Email, and Print are also present. A "Summary" section on the right provides details: "Company Announcement Date: October 19, 2021" and "FDA Publish Date: October 20, 2021". The "Regulated Product(s)" is listed as "Drugs". The browser's taskbar at the bottom shows the date as 22.11.2021 and the time as 10:58.

<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/merck-issues-voluntary-nationwide-recall-cubicin-daptomycin-injection-500-mg-lot-934778-due>

Дякуємо за ДФУ 2001-2021!





Чи залишиться потреба в
ДФУ?

Хто буде споживачами
ДФУ?

Яка роль в майбутній
системі РО України?

Яке місце в глобальній
системі фармакопей?

Які компетенції мають бути
у майбутніх керівників та
співробітників?

Джерела фінансування?