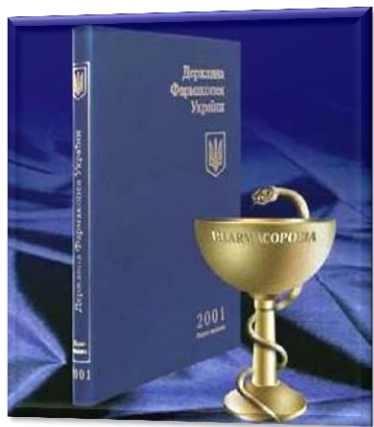


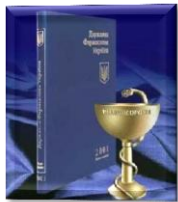
# Загальні тенденції розвитку фармакопейних напрямів: «Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу», «Фармако-технологічні випробування», «Монографії на дозовані форми», «Монографії на фармацевтичні препарати»



*Марина Дмитрієва*  
канд. фарм. наук, ст. наук. співр.,  
Керівник наукових напрямів ДФУ,  
ДП «Фармакопейний центр»  
[dmitrieva@phukr.kharkov.ua](mailto:dmitrieva@phukr.kharkov.ua)

Науково-практична конференція «ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ — ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ  
ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

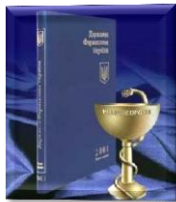
25-26 листопада 2021 р.



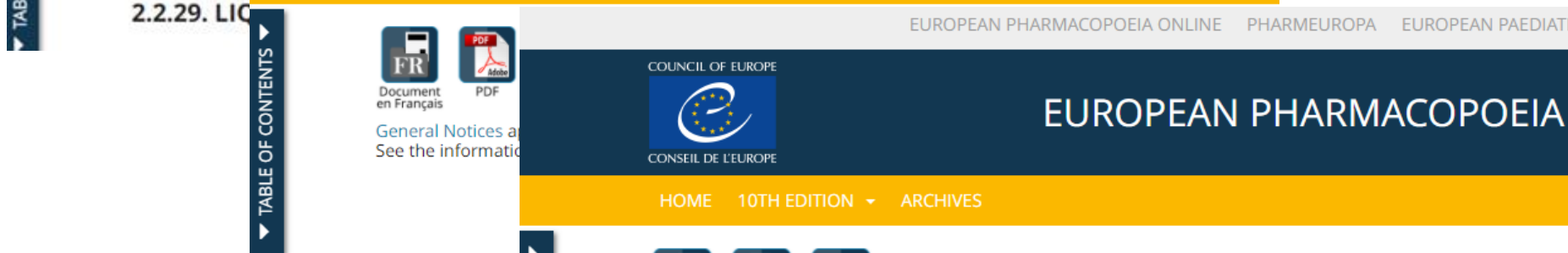
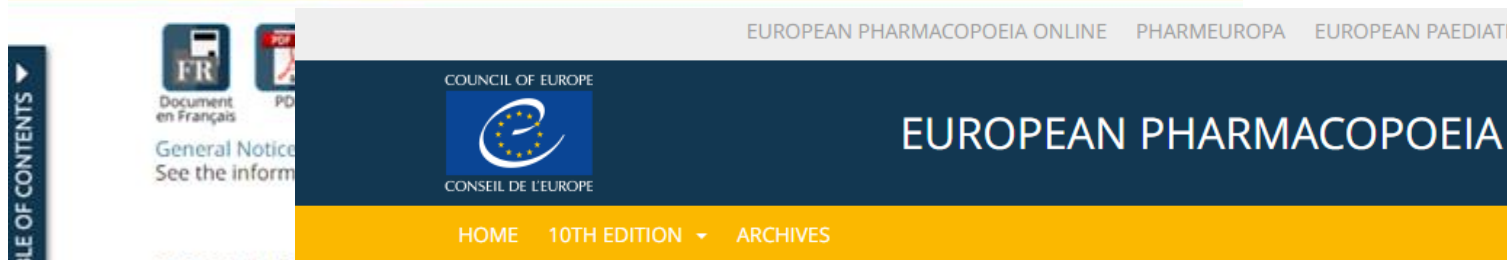
# Зміст

---

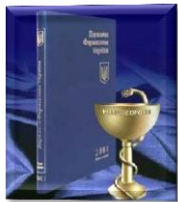
1. Загальні зауваження
2. Загальні статті (2. Методи аналізу)
3. Загальні монографії
4. Монографії на дозовані форми
5. Монографії на субстанції
6. Монографії на фармацевтичні препарати



# 1. Загальні зауваження



**RALTEGRAVIR TABLETS**

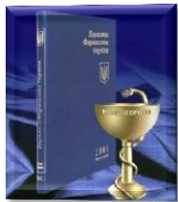


# 1. Загальні зауваження

## Деякі суттєві зміни:

---

- Термінологію гармонізовано щоб уникнути вживання багатьох термінів для пояснення схожих понять (finished product, pharmaceutical preparation, medicinal product); 'лікарський засіб' застосовується системно;
- Термінологію наближено до термінології керівництв ІСН (термін придатності – термін зберігання; дата використання – дата повторного контролю) (1.1.2.1);
- Додано підрозділ Демонстрування придатності монографії (1.1.2.3);
- Кількість (1.2.1): посилання на нову загальну статтю 2.1.7. Ваги для аналітичного застосування;
- Загальні статті (1.3): пояснення щодо їх статусу;
- Властивості (1.5.1.7): вилучено таблицю розчинності, посилання на 5.11;
- Монографії на лікарські засоби, що містять діючу речовину, що визначається хімічно (1.5.3):
  - нові вимоги для тестів Розчинення і Розпадання;
  - параграф щодо супутніх домішок і домішок адаптовано відповідно до Технічного керівництва з розробки монографій на лікарські засоби (2020) – роз'яснення щодо ГЛЗ.

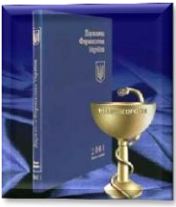


# 1. Загальні зауваження

## Оновлені фармакопейні терміни

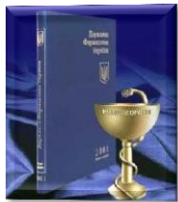
Було в ДФУ	• Стало (починаючи з ДФУ 2.3 )
Лікарський засіб	• Лікарський засіб ( <i>medicinal product</i> ) • Фармацевтичний препарат ( <i>pharmaceutical preparation</i> )
Лікарська форма	• Дозована форма ( <i>dosage form</i> )
Готовий лікарський рослинний засіб	• Рослинний лікарський засіб ( <i>herbal medicinal product</i> )
Лікарський рослинний засіб	• Лікарський рослинний препарат ( <i>herbal drug preparation</i> )
Біологічний продукт	• Біологічний лікарський засіб ( <i>biological product, biological medicinal product</i> )
Імунобіологічний препарат	• Імунологічний лікарський засіб ( <i>immunological medicinal product</i> )

Дмітрієва М. В., Котова Е. Е., Кишинець Н. В. та ін. Щодо гармонізації фармакопейних термінів Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України/Фармаком – 2018р - №2, стор. 11



---

## 2. Загальні статті (2. Методи аналізу)



# Загальні статті (2. Методи аналізу)

## 1. Загальні зауваження

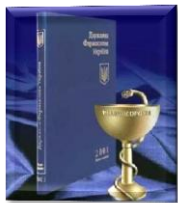
---

### 1.3. ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ

Загальні статті (розділи 2, 3 і 5) стають обов'язковими, коли на них є посилання в монографії, якщо в ній самій чітко не вказано, що вона надається для інформації.

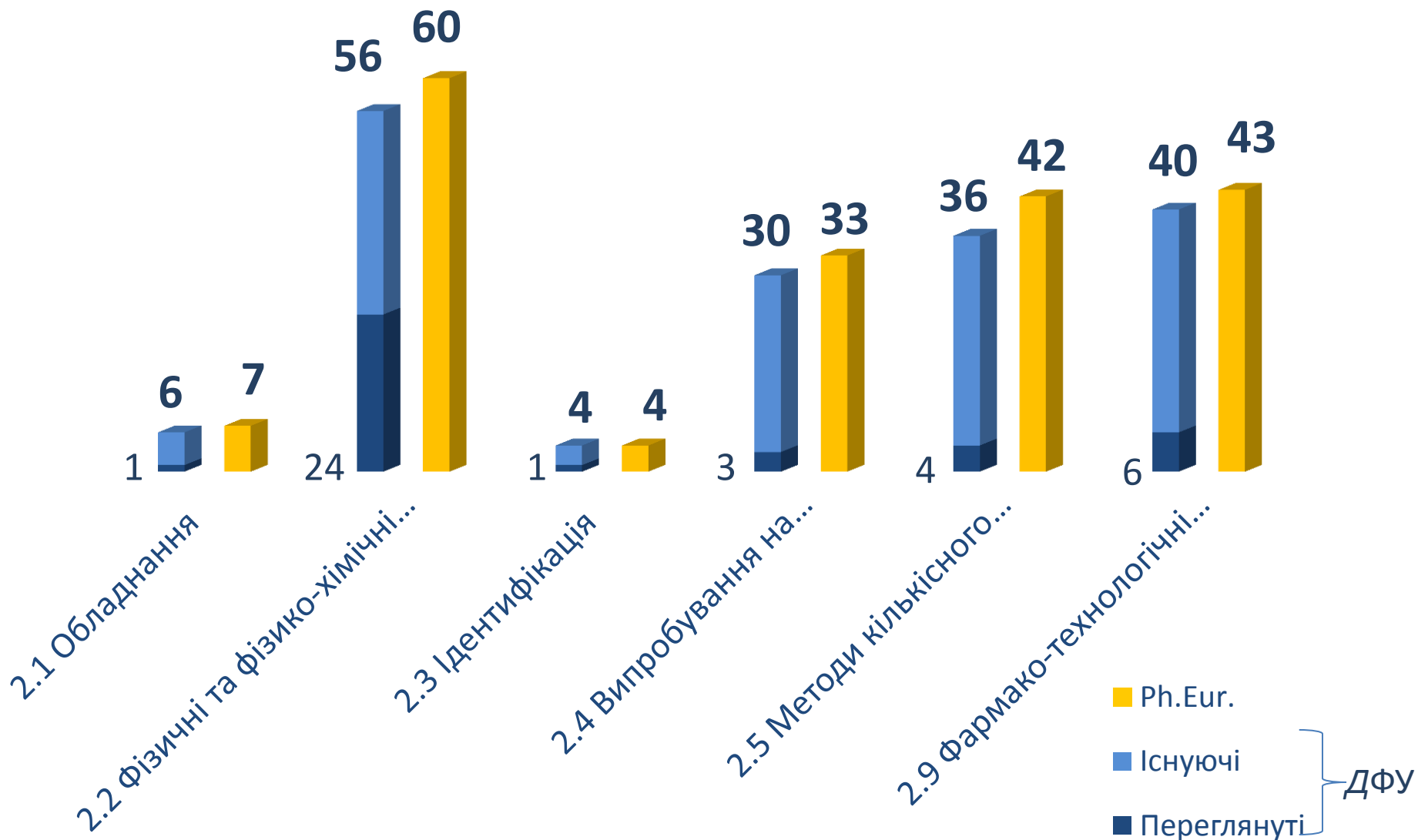
Загальні статті також стають обов'язковими, якщо на них є посилання в іншій загальній статті, яка сама згадується в монографії, якщо не вказано інше.

Вимоги, включені до загальних статей, не повторюються в окремих монографіях (наприклад, коефіцієнт симетрії у загальному розділі 2.2.46. Методи хроматографічного розділення).



# Загальні статті (2. Методи аналізу)

ДФУ 2-го видання







# Загальні статті (2. Методи аналізу)

## Ключові оновлення

---

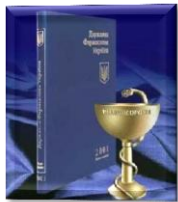
### Домішки елементів

З 2014 р. Ph. Eur. втілює стратегію заміни випробування на важкі метали (загальна стаття 2.4.8 «Важкі метали») на вимоги ICH Q3D, які є обов'язковими

- закріплено введенням посилання на керівництво ICH Q3D у загальній статті **5.20. Домішки елементів**
- загальні підходи щодо визначення елементів викладені в загальній статті **2.4.20. Визначення домішок елементів.**

Починаючи з 2017 року Європейська Фармакопея вилучила контроль важких металів (2.4.8) і елементів зі всіх монографій на субстанції, залишаючи регламентацію цих показників на розсуд виробника ГЛЗ згідно з оцінюванням ризиків.

Докладніше - сайт ДП Фармакопейний центр: <http://sphu.org>



# Загальні статті (2. Методи аналізу)

## Ключові оновлення

---

### Механічні включення: видимі частинки

В загальній статті Ph. Eur. 2.9.20 наведено методику контролю, але критерії прийнятності відсутні.

В монографіях на відповідні дозовані форми - парентеральні, очні й вушні є вимога, що ці препарати мають бути «**практично вільними від частинок**».

Щоб уникнути неоднозначного тлумачення, розроблено критерії прийнятності з огляду на імовірнісний характер випробування та на підставі критеріїв, що містяться в Керівництвах з якості й інших фармакопеях.

Статтю включено до ДФУ 2.5 до національної частини монографії 2.9.20. Механічні включення: видимі частинки.

Загальна стаття Ph. Eur. **5.17.2. Рекомендації до випробувань Механічні включення: видимі частинки** опублікована у 2021 році. В ній наведено ті самі принципи, якими керувались автори під час розробки статті ДФУ.

*Дмітрієва М. В., Гризодуб О. І., Сур С. В., Солобюкова Н. О., Карповець Т. П., Підпружников Ю. В. Механічні включення: видимі частинки. Фармакопейний контроль якості рідких лікарських засобів для парентерального застосування /Фармаком – 2018р - №2, стор. 17*



# Загальні статті (2. Методи аналізу)

## Ключові оновлення

---

### 2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ

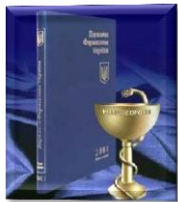
2.2.24 Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (раніше «Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області») - **ДФУ 2.4**

2.2.25 Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому й видимому діапазоні (раніше «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях») - **ДФУ 2.5**

2.2.29. Рідинна хроматографія - **ДФУ 2.5**

2.2.32. Втрата в масі під час висушування - **ДФУ 2.5**

**Впливає на 1100 монографій!**



# Загальні статті (2. Методи аналізу)

## Ключові оновлення

---

### 2.1. ОБЛАДНАННЯ

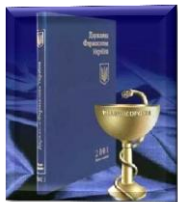
2.1.6 «Газодетекторні трубки» - **ДФУ 2.5**

### 2.9. ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

2.9.5. Однорідність маси однодозових препаратів - **ДФУ 2.4**

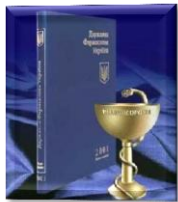
2.9.6. Однорідність вмісту однодозових препаратів - **ДФУ 2.4**

2.9.40. Однорідність дозованих одиниць - **ДФУ 2.3**



---

## 3. Загальні монографії



# Загальні монографії

## 1. Загальні зауваження

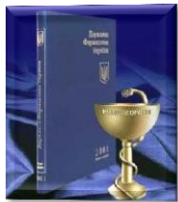
---

Загальні монографії та окремі монографії є взаємодоповнювальними.

Коли застосовується індивідуальна монографія, важливо з'ясувати, чи є одна або кілька загальних монографій, що стосуються цього продукту.

Субстанції і лікарські засоби, які описані в індивідуальній монографії, також мають відповідати вимогам загальних монографій, що застосовні до них.

Перехресні посилання на відповідні загальні монографії в індивідуальних монографіях не наводяться. Однак можливі винятки; наприклад, індивідуальні монографії на препарати, що містять хімічно визначені діючі речовини, містять посилання на відповідну загальну монографію на дозовану форму.



2619 Фармацевтичні препарати - **ДФУ 2.3**

2034 Субстанції для фармацевтичного застосування - **ДФУ 2.3**

– відображення змін відповідно до нової парадигми контролю домішок елементів

Планується включення роз'яснень щодо контролю N-Нітрозамінів і посилання на Загальну статтю **2.5.42. N-Нітрозаміни в активних субстанціях.**



---

## 4. Монографії на дозовані форми





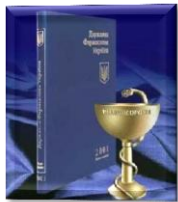
# Монографії на дозовані форми

## 1. Загальні зауваження

---

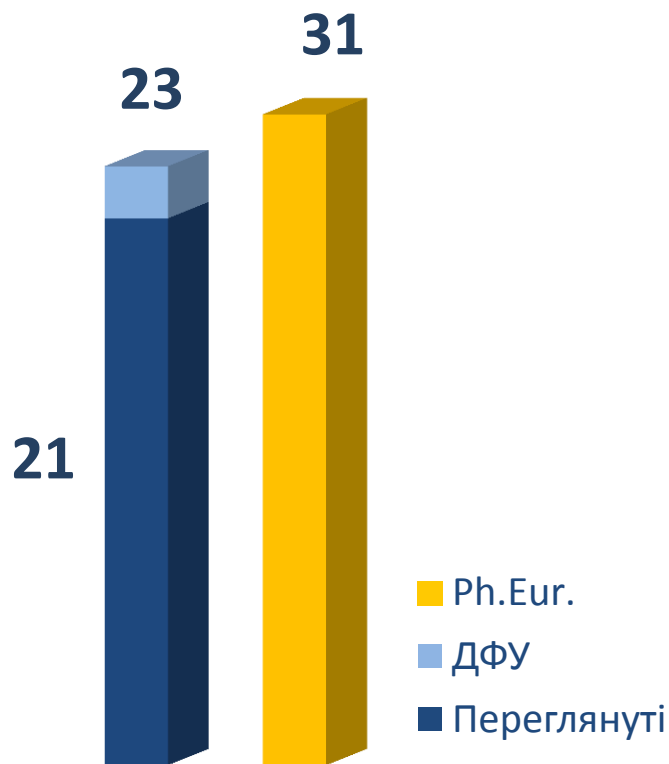
Загальні монографії на дозовані форми поширюються на всі лікарські засоби визначеного типу.

Вимоги не обов'язково є вичерпними для конкретного лікарського засобу, і компетентний орган може встановлювати додаткові вимоги до тих, які прописані в загальній монографії.



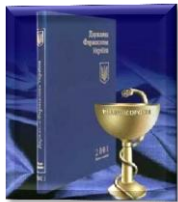
# Монографії на дозовані форми

## ДФУ 2-го видання



ДФУ містить 23 монографії на дозовані форми (за виключенням ветеринарних).

В Доповненнях 3, 4, 5 до ДФУ 2.0 21 монографія актуалізована відповідно до поточних видань Європейської Фармакопеї, що означає ретельне вивчення європейських текстів і внесення відповідних правок та змін у відповідні тексти монографій ДФУ. Одночасно в монографіях були переглянуті раніше використовувані терміни і замінені на гармонізовані з європейськими термінами.

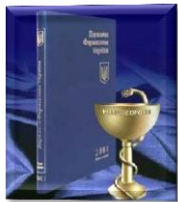


# Монографії на дозовані форми

У ДФУ 2.0 було введено тлумачний словник термінів, який визначає та пояснює значення термінів, що зустрічаються або використовуються в загальних монографіях на дозовані форми та відповідних загальних статтях розділу «Фармако-технологічні випробування». Наприклад, надається тлумачення таких термінів, як: дозовані форми з відстроченим вивільненням, з модифікованим вивільненням, з пролонгованим, пульсуючим та традиційним вивільненнями. на заміну терміну «лікарські форми».

Монографії на дозовані форми містять наступні розділи:

- **Визначення** – тлумачення терміну, вимоги до допоміжних речовин, контейнерів, визначення категорій дозованої форми;
- **Виробництво** – вимоги до розробки (ефективність консервантів, пакувальних матеріалів) та умов виробництва, пакування, зберігання, дистрибуції;
- **Випробування** – основні фармако-технологічні випробування дозованих форм.
- **Зберігання;**
- **Маркування.**



# Монографії на дозовані форми

## Вимоги до окремих категорій дозованих форм

---

Починаючи з останніх доповнень Європейської Фармакопеї 10 видання, внесено значні зміни у монографії на дозовані форми стосовно дозованих препаратів, які призначені для системної дії і постачаються в багатодозових контейнерах.

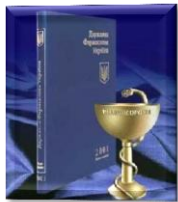
У виробництві таких препаратів однорідність дози, що доставляється, має бути забезпечена в межах одного контейнера (intra-container), а також між контейнерами (inter-container).

Такі вимоги введені у наступні проекти монографій ДФУ **«Назальні препарати»**, **«М'які препарати для наскірного застосування»**, **«Препарати для інгаляцій»**.



---

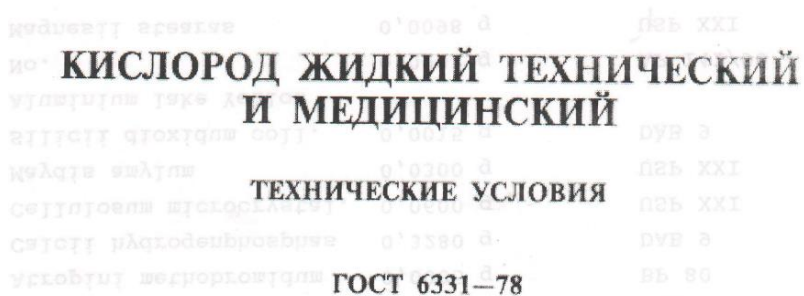
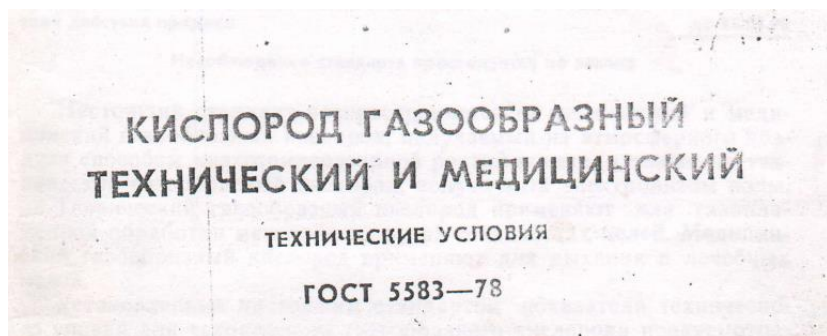
## 5. Монографії на субстанції



# Монографії на субстанції

## Ключові оновлення: монографія Кисень

- Розроблена за дорученням Держлікслужби
- Гармонізована з Європейською Фармакопеєю



### ВИРОБНИЦТВО

**Кисень** виробляється за допомогою процесу кріодистиляції навколишнього повітря після його очищення.

**Вуглецю діоксид.** Не більше 300 ppm (об/об); визначають за допомогою інфрачервоного аналізатора (2.5.24).

*Випробовуваний газ.* Досліджуваний газ фільтрують для уникнення явища розсіяння світла.

*Газ порівняння (а).* Кисень Р.

*Газ порівняння (б).* Суміш, що містить 300 ppm (об/об) вуглецю діоксиду Р1 в азоті Р1.

Прилад калібрують і встановлюють чутливість, використовуючи гази порівняння (а) і (б). Вимірюють вміст вуглецю діоксиду в досліджуваному газі.

**Вуглецю монооксид.** Не більше 5 ppm (об/об); визначають за допомогою інфрачервоного аналізатора (2.5.25).

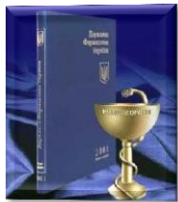
*Випробовуваний газ.* Досліджуваний газ фільтрують для уникнення явища розсіяння світла.

*Газ порівняння (а).* Кисень Р.

*Газ порівняння (б).* Суміш, що містить 5 ppm (об/об) вуглецю монооксиду Р в азоті Р.

Прилад калібрують і встановлюють чутливість, використовуючи гази порівняння (а) і (б). Вимірюють вміст вуглецю монооксиду в досліджуваному газі.

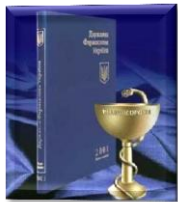
**Вода.** Не більше 67 ppm (об/об); визначають за допомогою електrolітичного гігрометра (2.5.28).



# Монографії на субстанції

Відсутні у Ph. Eur.

- ✓ **Морфолінію тiazотат (Тіотриазолін) - ДФУ 2.1-** оригінальна субстанція вітчизняного виробництва та препарати
- ✓ **Цитиколін натрію - ДФУ 2.3** - вперше включена національна монографія на субстанцію, що не є оригінальною субстанцією вітчизняного виробництва, а також на її препарати. Враховані різні схеми синтезу субстанції.
- ✓ *5 монографій для компаундингових препаратів - ДФУ 2.5*



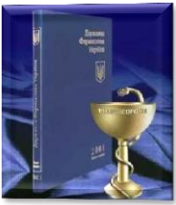
# Монографії на субстанції

## Тренди

---

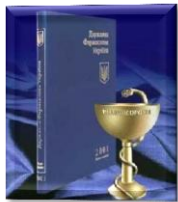
- Розчинність – тільки для інформації . Для розчинників виключене посилання на розділ «Реактиви»
- Температура плавлення – новий підхід за різницею температури між випробовуваною речовиною і її еквівалентної суміші зі стандартним зразком
- Супутні домішки
  - Оцінювання не за порівнянням із площею піка розведеного розчину, а за кількісним розрахунком відповідно вмісту цільової речовини у розчині
  - Межа, що не враховується - порогове значення інформування
  - Відносне утримування – для інформації





---

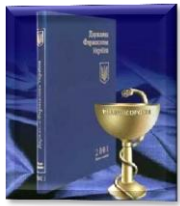
## 6. Монографії на фармацевтичні препарати



# Монографії на фармацевтичні препарати

---

- Забезпечують належні мінімальні вимоги до якості препаратів на ринку країни, як вітчизняного виробництва, так і тих, що ввозяться.
- Застосування наукових підходів, що розроблено науковцями ДП «Фармакопейний центр» забезпечую коректність і метрологічну відповідність методик, що вводяться.
- Застосування вимог провідних фармакопей світу – забезпечує відповідність вітчизняної продукції високим стандартам якості у разі експорту. Та навпаки – прискіплива експертиза за боку фахівців Фармакопейного центра та налагоджений зворотній зв'язок дають можливість покращити фармакопейні стандарти.



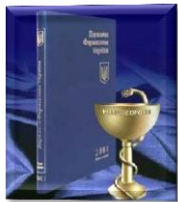
# Монографії на фармацевтичні препарати

## Розробка монографій на фарм. препарати

---

Відповідно до «Порядку розробки монографій на фармацевтичні препарати для введення в ДФУ»:

- 1.** Монографії, розроблені на основі реєстраційних матеріалів виробників фармацевтичних препаратів в Україні. Саме з цього напрямку починалась розробка монографій ДФУ 1.2 на фарм. препарати, яка проводилася на підставі аналізу номенклатури провідних фарм. виробників України, експертної оцінки методик контролю, даних щодо їх валідації, умов зберігання тощо;
- 2.** Монографії, розроблені на основі або з використанням матеріалів Британської Фармакопеї або Фармакопеї США. Ці роботи проводяться відповідно до договорів Фармакопейного центру з Британською та Американською Фармакопеями.

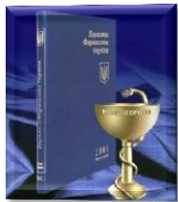


# Монографії на фармацевтичні препарати

## Визначення об'єктів

---

- Наявність у Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2017 року № 1081) та Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ;
- Наявність препарату в номенклатурі вітчизняних виробників та зареєстрованих в Україні фармацевтичних препаратів закордонних фірм згідно інформаційного фонду Державного реєстру лікарських засобів;
- За результатами вивчення та порівняльного аналізу вимог провідних фармакопей світу на препарати та їх субстанції, специфікацій, методик контролю та сертифікатів якості різних виробників в Україні та за кордоном (за наявності).



# Монографії на фармацевтичні препарати

**ДФУ 2.0** - 125 монографій (73 переглянуті ДФУ 1.2 – 1.4; 52 нові )

**ДФУ 2.1** - 27 нових монографій :

- 2 національні монографії на Морфолінію тіазотату р-н для ін. Морфолінію тіазотату таблетки на підставі реєстраційних матеріалів українських виробників
- 25 монографій на підставі договорів з ВР і USP

**ДФУ 2.2** - 17 нових монографій:

- 1 монографія національна;
- 16 монографій на підставі договорів з ВР і USP

**ДФУ 2.3** - 3 національні монографії Цитиколіну – розчин для ін., розчин оральний, таблетки. Монографії розроблено на підставі реєстраційних матеріалів українських виробників. Робота проведена відповідно до договору ДП «Фармакопейний центр» та виробника фарм. Препарату

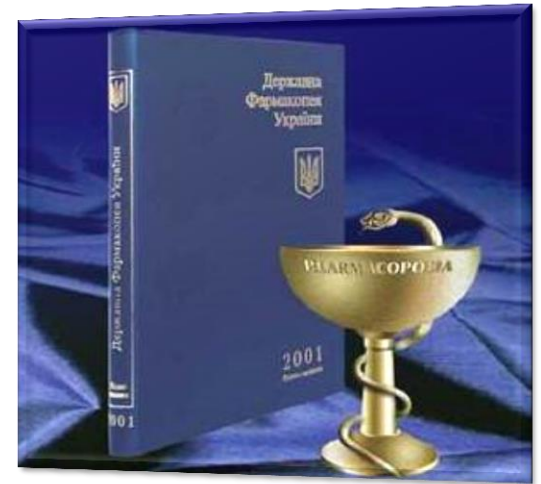
**ДФУ 2.4** - 10 нових монографій на підставі договорів з ВР і USP

**ДФУ 2.5** - 20 нових монографій на підставі договорів з ВР і USP + 2 переглянуто



*Дякую за увагу!*

*Відділ СЛЗ і ППТ*



*Запрошуємо  
до  
співпраці!*

*<http://sphu.org>*