

ISSN 2414-9195

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- наука

- технологія

- якість

- стандартизація

1/2
2020

Редакційна колегія

Головний редактор — Леонт'єв Д. А., д-р фарм. наук

Заступник
головного редактора — Воловик Н. В., канд. фарм. наук

Члени редакційної колегії:

Безугла О. П., канд. фарм. наук, ст. наук. співроб. (Україна)
Блажесєвський М. Є., д-р хім. наук, професор (Україна)
Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Гризодуб О. І., д-р хім. наук, професор (Україна)
Гудзенко О. П., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Керимов Ю. Б., д-р фарм. наук, професор (Азербайджан)
Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Котов А. Г., д-р фарм. наук, ст. наук. співроб. (Україна)
Кошовий О. М., д-р фарм. наук, доцент (Україна)
Краснопольський Ю. М., д-р фарм. наук (Україна)
Кресюн В. Й., д-р мед. наук, професор (Україна)
Маслова Н. Ф., д-р біол. наук, професор (Україна)
Півень О. П., д-р фарм. наук (Україна)

- Науково-практичний журнал ФАРМАКОМ видається із серпня 1992 року.
- Свідоцтво про реєстрацію КВ № 21361-11161ПР від 09.06.2015.
- Засновники: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Запорізький державний медичний університет.
- Передплата — редакційна (розсилання рекомендованими листами).
- Матеріали публікуються українською, російською та англійською мовами (змішані мови).
 - Адреса редакції: ФАРМАКОМ, ДП «Фармакопейний центр», вул. Астрономічна, 33, Харків, 61085, тел. +380 (67) 716 04 04, +380 (99) 180 06 01 (бух.).
 - E-mail: pharmacomeditor@gmail.com.
 - <http://sphu.org>.
 - Повне або часткове передрукування матеріалів журналу можливе тільки за письмовим дозволом редакції.

ISSN 2414-9195



9 772414 919001



1 6

Зміст

Події

Пашков В. М.

Інтернет-конференція «Правові засади епідемічної безпеки: виклики та перспективи» 5

Воловик Н. В., Леонтъєв Д. А.

Засідання Фармакопейної конвенції США з питань управління у 2020-2025 рр. 7

До введення у Державну Фармакопею України

Тимченко О. В., Суворова І. М., Котов А. Г.

Перспективи законодавчих змін у сфері обігу косметичної продукції в Україні..... 13

Стандартизація лікарських засобів

Гризодуб О. І., Петрус В. В., Леонтъєв Д. А., Воловик Н. В.

Застосування дисперсійного й регресійного аналізу для оцінки технологічного варіювання під час виробництва таблеток дипіридамоу..... 24

Леонтъєв Д. А., Терно І. С., Комарова Ю. А.,

Нікішина Л. Є., Тіманюк В. О., Гризодуб О. І.

Валідація методики визначення вмісту супровідних домішок методом ВЕРХ в субстанції фенсукциналу 37

Фармакологічні дослідження

Маслова Н. Ф., Літвінова О. В., Крамаренко О. О.

Апротинін: аналіз доказів ефективності й безпеки та нові стратегії його медичного застосування..... 53

Фармако-економічні і маркетингові дослідження

Герасимова О. О., Яковлева Л. В., Сердюк І. С.

Оцінка призначень лікарських засобів пацієнтам дитячого віку з гострим обструктивним бронхітом у реальній клінічній практиці..... 62

-
- Рецензенти: д-р фарм. наук, проф. Гарна С. В.; д-р фарм. наук, проф. Краснопольський Ю. М.; д-р хім. наук, ст. наук. співроб. Куліков А. Ю.; д-р фарм. наук, доц. Кухтенко О. С.; д-р фарм. наук, проф. Громовик Б. П.; канд. мед. наук, провід. наук. співроб. Чайка Л. О.; д-р мед. наук, проф. Яковлева О. О.
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Підписано до друку 24.06.20. Тираж 500 прим.

Content

Events*Pashkov V. M.*

Online conference «Legal framework of Epidemic Security: Challenges and Prospects» 5

Volovyk N. V., Leontiev D. A.

USP Convention Meeting on Governance for 2020-2025..... 7

To the introduction into the State Pharmacopoeia of Ukraine*Tymchenko O. V., Suvorova I. M., Kotov A. G.*Prospects for *changes* to Ukrainian *legislation* in cosmetics turnover..... 13**Standardization of medicines***Gryzodub O. I., Petrus V. V., Leontiev D. A., Volovyk N. V.*

Application of analysis of variance and regression for the assessment of technological variability in the manufacture of dipyridamole tablets 24

*Leontiev D. A., Terno I. S., Komarova Ju. A.,**Nikishyna L. Ye., Timanyuk V. O., Gryzodub O. I.*

Validation of an HPLC method for the determination of related impurities in the substance of fensuccinal..... 37

Pharmacological studies*Maslova N. F., Litvinova O. V., Kramarenko O. O.*

Aprotinin: analysis of the evidence of efficacy and safety and new strategies for its medical application 53

Pharmacoeconomic and marketing research*Gerasymova O. O., Iakovlieva L. V., Serdyuk I. S.*

Assessment of medical prescriptions to children with acute obstructive bronchitis in real clinical practice 62

Содержание

События

Пашков В. М.

Интернет-конференция «Правовые основы
эпидемической безопасности: вызовы и перспективы» 5

Воловик Н. В., Леонтьев Д. А.

Заседание Фармакопейной конвенции США по вопросам управления в 2020-2025 гг. 7

К введению в Государственную Фармакопею Украины

Тимченко О. В., Суворова И. Н., Котов А. Г.

Перспективы законодательных изменений
в сфере оборота косметической продукции в Украине..... 13

Стандартизация лекарственных средств

Гризодуб А. И., Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В.

Применение дисперсионного и регрессионного анализа
для оценки технологического варьирования
при производстве таблеток дипиридамола 24

*Леонтьев Д. А., Терно И. С., Комарова Ю. А.,
Никишина Л. Е., Тиманюк В. А., Гризодуб А. И.*

Валидация методики определения содержания
сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в субстанции фенсукцинала 37

Фармакологические исследования

Маслова Н. Ф., Литвинова Е. В., Крамаренко Е. А.

Апротинин: анализ доказательств эффективности
и безопасности и новые стратегии его медицинского применения..... 53

Фармако-экономические и маркетинговые исследования

Герасимова О. А., Яковлева Л. В., Сердюк И. С.

Оценка назначений лекарственных средств пациентам детского
возраста с острым обструктивным бронхитом в реальной клинической практике 62

Події

Пашков В. М.

Інтернет-конференція «Правові засади епідемічної безпеки: виклики та перспективи»

Після того як Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила про глобальний режим надзвичайної ситуації у зв'язку з пандемією коронавірусу, в Україні стало актуальним питання щодо готовності вітчизняної системи охорони здоров'я протистояти таким викликам. Проблема набула особливої гостроти у зв'язку з тим, що стан пандемії був оголошений у період проведення найбільш суттєвого реформування системи охорони здоров'я за останні роки.

Саме тому лабораторія дослідження проблем національної безпеки у сфері громадського здоров'я Науково-дослідного інституту вивчення проблем злочинності імені академіка В. В. Сташиса, за підтримки Ради національної безпеки і оборони, ініціювала проведення 29 квітня 2020 року інтернет-конференції «Правові засади епідемічної безпеки: виклики та перспективи».

Захід зібрав понад 160 науковців юридичної, медичної та фармацевтичної галузей з України, Латвії, Німеччини, США, Монако, Польщі.

Конференція була поділена на 6 секцій, модераторами яких були проф. Наталія Гуторова й проф. Віталій Пашков.

На порядку денному були такі питання:

- правове регулювання медичної та фармацевтичної діяльності: управління ризиком і наслідками епідемії;
- кримінально-правові й адміністративно-правові аспекти регулювання епідемічної безпеки;
- криміногенні загрози в умовах епідемічної небезпеки;
- правові й організаційні засади функціонування суб'єктів господарювання в умовах епідемії;
- особливості реалізації цивільних і трудових прав у період пандемії;
- міжнародно-правові стандарти епідемічної безпеки: досвід і виклики.

Із вступним словом виступили Олексій Соловйов, доктор медичних наук, доцент, заступник Секретаря РНБО України; Роман Ісаєнко, голова Державної служби лікарських засобів та контролю за наркотиками; Юрій Баулін, доктор юридичних наук, професор, академік НАПрН України, голова робочої групи з питань

розвитку кримінального права Комісії з питань правової реформи при Президентові України; Олександр Гризодуб, доктор хімічних наук, професор, директор Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; Наталія Останіна, кандидат економічних наук, завідувачка відділу фізико-хімічних, мікробіологічних і токсикогігієнічних досліджень Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»; Наталія Антонюк, кандидат юридичних наук, доцент, суддя Верховного Суду; Владислава Батиргарєєва, доктор юридичних наук, старший науковий співробітник, директор Науково-дослідного інституту вивчення проблем злочинності імені академіка В. В. Сташиса НАПрН України; Наталія Гуторова, доктор юридичних наук, професор, академік НАПрН, завідувачка лабораторії дослідження проблем національної безпеки у сфері громадського здоров'я Науково-дослідного інституту вивчення проблем злочинності імені академіка В. В. Сташиса НАПрН України.

Сандра Кайя, сенаторка Верховного Суду Латвійської Республіки, доктор юридичних наук, професорка (Латвійська Республіка), виступила з доповіддю «Адміністративна та кримінальна відповідальність за недотримання вимог епідемічної безпеки в контексті COVID-19». Каріна Падкова, Ph. D, й Інга Худейкіна, Ph. D., викладач і доцент Ризького університету Rigas Stradiņš University (Латвійська Республіка) відповідно, представили доповідь щодо обмежень основних прав під час надзвичайного стану. Дмитрій Олейнік, науковий співробітник Інституту східного права Університету технології, бізнесу та дизайну (Федеративна Республіка Німеччина), у своїй доповіді торкнувся питань правових підстав забезпечення епідемічних заходів у ФРН. Доповідь Олександра Комарова, Ph. D., магістранта Єльського юридичного факультету Yale Law School (США), була присвячена питанням притягнення до відповідальності за порушення правил карантину, а юрист і керуючий партнер Modelex SARL (Монако) Олена Приходько доповіла про юридичні дії та заходи, вжиті для запобігання COVID-19 у Князівстві Монако.

Цікавою була доповідь Наталії Останіної, кандидата економічних наук, завідувачки відділу фізико-хімічних, мікробіологічних і токсикогігієнічних досліджень Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзеєва НАМН України», в якій авторка порушила питання відповідальності за якість захисних засобів громадян у країні в період світової пандемії. Під час доповіді й наступної дискусії було повідомлено про численні факти підробок гігієнічних антисептиків для обробки рук і дезінфікувальних засобів для обробки робочих поверхонь і про відсутність чітких нормативів щодо їх якості, що нівелює можливість притягнення до відповідальності осіб, які підробляють продукцію.

Її колега, науковий співробітник лабораторії контролю якості продукції Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзеєва НАМН України» Олена Кузнецова проінформувала про випадки реалізації як через мережу аптек, так і загальну торговельну мережу дієтичних добавок, які містять активні фармацевтичні інгредієнти в терапевтичній дозі, що іноді в рази перевищує допустимий вміст.

Доповідь доктора юридичних наук, професора, головного наукового співробітника лабораторії дослідження проблем національної безпеки у

сфері громадського здоров'я Науково-дослідного інституту вивчення проблем злочинності імені академіка В. В. Сташиса НАПрН України Віталія Пашкова була присвячена актуальним питанням нормативно-правового регулювання протидії пандемії H1N1 і COVID-19.

Інші учасники заходу у своїх доповідях порушили питання прав і захисту медичних і фармацевтичних працівників, захисту інтелектуальної власності, формальності «маскового режиму» тощо.

В обговоренні узяв участь директор Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» Олександр Гризодуб, який поставив перед правознавцями питання щодо визнання лікарських засобів, які виробляються будь-яким виробником нелегально, тобто без дозвільних документів, фальсифікованими апріорі.

За результатами проведення заходу був підготовлений проєкт резолюції з пропозиціями щодо потреби підтримки й ухвалення законопроектних ініціатив у сфері реформування протиепідемічного законодавства й патентного законодавства. Зокрема, ідеться про проєкт Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України (щодо реформи патентного законодавства)».

Пашков Віталій Михайлович. Д-р юрид. наук, професор. Голов. наук. співроб. лабораторії дослідження проблем національної безпеки у сфері громадського здоров'я Науково-дослідного інституту вивчення проблем злочинності імені академіка В. В. Сташиса НАПрН України.

Воловик Н. В., Леонтъев Д. А.

Засідання Фармакопейної конвенції США з питань управління у 2020-2025 рр.

Чергове засідання Фармакопейної конвенції США (USP) для ухвалення важливих управлінських рішень, які допоможуть орієнтуватися в наступному п'ятирічному циклі, а також святкування 200-ої річниці з дня заснування USP відбулись із 4 по 6 травня 2020 р., уперше у віртуальному режимі для запобігання поширенню вірусу COVID-19.

Участь у заході взяли представники понад 300 організацій — членів і спостерігачів USP з усього світу, зокрема з України — Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (член), Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (член) і Національний фармацевтичний університет (спостерігач).

На засіданні делегати організацій-членів USP голосуванням обрали Опікунську раду (*Board of Trustees*), яка ухвалює рішення, що визначають політику, фінанси й стратегічний напрям USP, і Раду експертів (*Council of Experts*), яка здійснює нагляд за рішеннями USP, які стосуються науки й встановлення стандартів, затвердили поправки до Статуту, які сприятимуть подальшому розвитку USP, а також 15 резолюцій, якими керуватиметься USP в наступному п'ятирічному циклі.

Генеральний директор USP д-р Ronald T. Piervincenzi у формі інтерв'ю з членом Опікунської ради Tim Franson доповів про досягнення USP у минулому 2015-2020 циклі й разом з іншими представниками керівництва поділився баченням перспектив розвитку організації в наступному циклі (2020-2025).

Д-р Jesse L. Goodman, президент Конвенції 2015-2020, розповів про роботу співробітників, волонтерів й інших членів USP над розробкою рекомендацій щодо загальної стратегії модернізації структури й членства в USP, вдосконалення управління і посилення взаємодії між членами Конвенції в минулому циклі. З огляду на все більшу глобалізацію USP, до розв'язання питань все ширше залучали членів Конвенції, які географічно перебувають поза межами США, й запрошували до членства нові організації, насамперед ті, які працюють у сферах біомедичної технології та інформації в галузі охорони здоров'я.

Одним із пріоритетних напрямів USP в минулому 2015-2020 циклі було зміцнення фінан-

сового стану. USP сконцентрувало ресурси на інвестиціях, які мали найвищу рентабельність, включно із сучасними стандартними зразками й біологічними дослідженнями та інноваціями. Управляючий фінансами USP д-р John E. Courtney зазначив, що завдяки ефективному менеджменту, який був зорієнтований на підвищення продуктивності й збільшення прибутковості організації, USP вдалося значно збільшити річний прибуток — з 123 мільйонів доларів у 2010 р. до понад 300 мільйонів доларів у 2019 р.

Зростання прибутку відбувається насамперед за рахунок стандартних зразків USP, прибуток від продажу яких становить 91 % від основних операційних доходів. Лише у 2019 р. стандартні зразки були поставлені в понад 22 000 закладів у понад 150 країн. Номенклатура стандартних зразків USP стрімко збільшується. У середині 2020 р. вона налічувала понад 3 900 найменувань, а 400 нових стандартних зразків були на різних етапах розробки. За 22 роки USP повністю погасила борг, пов'язаний із будівництвом лабораторій у Китаї та Індії. В останній наразі синтезується переважна кількість домішок стандартних зразків USP. Спостерігається зростаючий дохід від продажів за межами США, який в останні роки удвічі перевищував дохід, отримуваний у США, а в поточному 2020 р. 73 % доходу надходить від продажів і діяльності за межами США.

Ефективним рішенням USP було інвестувати ресурси в модернізацію існуючих і розробку нових критичних монографій Фармакопей США, а також модернізацію самого процесу розробки й затвердження монографій. Експертні комітети USP за участю представників Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA), а також експертів-добровольців із міжнародних регуляторних органів, промисловості, спільноти фахівців у галузі охорони здоров'я та наукових кіл співпрацювали в цьому напрямі. За словами головного наукового співробітника Фармакопей США д-ра Jaap Venema, у 2015 році приблизно 75 % стандартів USP потребували певної форми перегляду, а до 2020 року цей показник був знижений приблизно до 10 %.

За останні п'ять років Експертні комітети USP визначили прогалини, які призвели до створення 400 нових і вилучення 500 монографій з USP-NF. Загалом, з 2015 р. перегляд і модерні-

зачія методик у монографіях становили 38 %, прискорений перегляд монографій (для задоволення потреб FDA, промисловості тощо) — 18 %, розробка нових монографій — 8 %, вилучення застарілих методик — 9 %, серйозний перегляд загальних статей — 2 % від загальної кількості заявок (5 500). І всі ці зусилля були спричинені резолюцією, ухваленою у 2015 році.

Для трансформування способу розробки монографій було започатковано програму «*Adapt. Transform. Progress*, або АТР» — ініціативу USP, спрямовану на підвищення ефективності й результативності процесу розробки стандартів.

На початку минулого циклу було запущено нову експертну групу з дієтичних добавок (*Dietary Supplements Quality Collaborative*), яка охоплює багато зацікавлених сторін, включно із споживачами, пацієнтами й виробниками. Група була дуже активною, брала участь у міжгалузевих дискусіях щодо шляхів підвищення якості й безпеки дієтичних добавок і опублікувала низку ресурсів. Для забезпечення якості дієтичних добавок USP запровадило програму їх верифікації, тобто незалежного тестування для підтвердження наявності інгредієнтів, зазначених на етикетці, в заявленій концентрації та кількості, встановленого часу розпадання і виведення з організму, відсутності небажаних рівнів забруднювачів, а також того, що вони виготовлені відповідно до діючої виробничої практики FDA із використанням санітарних і добре контрольованих, документованих процедур. Перевірені добавки маркуються «Перевірено USP» (*USP Verified*). USP працює над розширенням можливостей цієї програми, продовжуючи співпрацю з міжнародними регуляторними партнерами й зацікавленими сторонами. Одним із прикладів таких партнерських відносин є програма «*Vitamin Angels*» (*Vitamin Angels*), якою передбачено тестування пренатальних вітамінів для захисту здоров'я матерів і дітей.

Також USP активно співпрацює із зацікавленими сторонами щодо розробки стандартів, які допомагають забезпечити якість лікарських засобів, які виготовляються в аптеках. Було запущено *Програму донації монографій для виготовлення критично важливих рецептурних лікарських засобів* (*Compounded Preparation Donation Monograph Program*), яка допомагає фармацевтам, медичним сестрам і лікарям-практикам у складанні рецептур і виготовленні якісних лікарських засобів для задоволення індивідуальних потреб пацієнтів за відсутності відповідних комерційних продуктів. За цією програмою за минулий цикл Фармакопея США отримала

10 донацій рецептур від фахівців-практиків і розробила понад 30 монографій.

Експертний комітет з екстемпоральних лікарських засобів (*Compounding Expert Committee*) після розгляду понад 8 000 коментарів, отриманих від громадськості, суттєво переробив загальні статті, які стосуються нестерильних і стерильних екстемпоральних лікарських засобів (<795> і <797> відповідно). Протягом цього річної пандемії цей комітет працює швидко, щоб допомогти в критичний час. Він розробив рецептури для дезінфекції рук, вказівки щодо засобів індивідуального захисту та ін. ресурси.

Загальна стаття <800> стала першим стандартом USP, який присвячений поводженню з небезпечними лікарськими засобами в медичних закладах, що має допомогти зменшити їх контакт і негативний вплив на пацієнтів і медичних працівників. USP також запустила мобільний додаток <800> *HazRx™*, щоб допомогти медичним працівникам визначити небезпечні лікарські засоби й методи обмеження їх впливу.

Для вирішення ключових проблем, включно з модернізацією монографій, Фармакопея США тісно взаємодіяла з FDA і утворила спільну команду з питань державної політики й регуляторних питань США, результатом чого стало створення *Програми очікуваних монографій* (*Pending Monograph Program*), якою дозволяється розробка нових або перегляд існуючих монографій, які очікують ухвалення від FDA, і публікація відповідних пропозицій у Фармакопейному форумі (*Pharmacopeial Forum*, або *PF*) для ознайомлення і коментарів, що сприяє прискоренню їх введення у Фармакопею США. Також USP підтримала оголошений FDA у 2017 р. план дій, який заохочує конкуренцію лікарських засобів (*Drug Competition Action Plan* або *DCAP*), що сприяє розробці й виходу на ринок ефективних і безпечних дженериків за доступними для споживачів цінами. Окрім того, на скликаннях сторін обговорювались питання зменшення зловживання опіоїдами за допомогою стандартів USP, наприклад вимог USP до маркування та упаковки.

У циклі 2015-2020 дослідження 982 лікарських засобів, ухвалених FDA, за винятком біологічних препаратів, показало, що наявність монографії USP асоціювалася зі збільшенням кількості виробників дженериків на ринку на 50 %.

У 2018 р. USP розгорнуло кампанію «*Ліки, яким можна довіряти*» (*Medicines We Can Trust*) для підвищення обізнаності про масштаби й наслідки впливу ліків низької якості на життя людей. До кампанії долучилися понад 300 учас-

ників (організації та індивідуальні партнери) з 45 країн. Кампанія закликає об'єднуватись, обмінюватись досвідом і ресурсами й інвестувати в якість лікарських засобів.

Для зміцнення регуляторних систем і захисту здоров'я населення було запущено *Програму просування якості ліків (Promoting the Quality of Medicines, або PQM)*. За допомогою PQM USP підтримала розробку або перегляд 22 фармацевтичних законів, політик і нормативних практик у 12 країнах. Після її закриття у вересні 2019 р. розпочалась робота над програмою PQM+, яка продовжує зусилля зі сталого зміцнення систем забезпечення якості лікарських засобів і поліпшення національних і регіональних систем регулювання в країнах із низьким і середнім рівнем доходу і також фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (*U.S. Agency for International Development, або USAID*) і реалізується USP. Ця програма підтримує діяльність із покращення управління системами забезпечення якості медичної продукції, покращення національних і регіональних систем регулювання, забезпечення поставок життєво важливих ліків гарантованої якості, застосовуючи міжнародні стандарти забезпечення якості у фармацевтичній системі, просування глобальної програми навчання із забезпечення якості лікарських засобів і медичної продукції. Програма складається з двох основних компонентів. Перший — створення сильних систем регулювання (для захисту пацієнтів від небезпечних для життя неякісних і фальсифікованих ліків). Другий — сприяння місцевому виробництву якісних лікарських засобів, оскільки без цього триватимуть перебої та нестача в ланцюгу постачання ліків, що є ризиком для пацієнтів.

Обмінюючись науковим досвідом і надаючи технічну підтримку й лідерство, PQM+ допомагає створювати стійкі й надійні локальні системи охорони здоров'я, які стосуються таких захворювань, як ВІЛ/СНІД, туберкульоз, малярія і тропічні захворювання, а також покращують здоров'я матерів, новонароджених і дітей. У жовтні 2019 р. USP керувало програмою PQM+, яка була спрямована на роботу в понад 55 країнах.

У відповідь на пандемію COVID-19 USP запустила нову програму «*Посилена опіка*» (*Trust Accelerated*) для підтримки вчених, розробників і виробників і прискорення створення безпечних й ефективних вакцин проти вірусу й препаратів для лікування його наслідків у всьому світі. Програма пропонує 6-місячний безкоштовний доступ до USP-NF Online для нових абонентів,

75 % знижку на тренінгові й навчальні програми USP і серію безкоштовних вебінарів.

Серед інших нових програм USP слід згадати довідкові документи для цифрової терапії, генної інженерії, терапії на основі мРНК, ініціативи щодо нових технологій виробництва, включно з qNMR тощо.

У 2019 р. Фармакопейна конвенція США (глобально) пройшла сертифікацію систем менеджменту на відповідність вимогам ISO 9001:2015. Того ж року сертифікацію систем менеджменту якості на відповідність вимогам ISO 17025:2017 отримала її лабораторія у м. Роквіль, США, а на початку 2020 р. — її лабораторії у Республіці Гана та Індії.

Як частина зусиль USP щодо просування принципу рівності, розмаїття та інклюзивності в минулому циклі активно набирались члени, робота яких зосереджена на громадах, які являють собою соціально вразливі групи й можуть мати унікальні потреби й перспективи в охороні здоров'я (інваліди, жінки, меншини й ЛГБТ). Як результат спостерігався значний приріст участі. Заклик до пропозицій до резолюцій на 2020-2025 цикл тривав 6 міс. торік, щоб дати можливість усім охочим взяти участь. На цей заклик USP отримала 42 пропозиції від 24 учасників, що втричі більше порівнюючи з 2015 р. (13 і 8 відповідно). Крім того, Рада Конвенції (*Council of Convention*) USP спільно зі співробітниками виробила й ухвалила 12 концепцій резолюцій, які були доступні на порталі резолюцій для обговорення і коментарів і доповнювали відкритий заклик до пропозицій до резолюцій. Концепції резолюцій отримали 198 схвалень від 29 учасників, що також значно більше, ніж у минулому циклі. Загалом, було 240 звернень від 53 учасників. Концепції резолюцій торкалися портфелю стандартів, доступу до біологічних препаратів, взаємодії з FDA, якості роботи, гармонізації, інновацій, діджиталізації у сфері охорони здоров'я й формування політики — створення коаліції, формування доказів, розширення впливу USP і зміцнення регуляторної системи. На їх основі, з урахуванням отриманих пропозицій та відповідно до затвердженої Опікунською радою стратегії, Радою Конвенції (*Council of the Convention*) — комітетом, який складається з представників членів Конвенції, — було розроблено 15 резолюцій, які були запропоновані для обговорення.

Резолюції відіграють важливу роль в управлінні USP. Вони забезпечують механізм членства в Конвенції, яка станом на 17.04.2020 р. налічувала 493 організації-члена й 26 спостерігачів, і формують пріоритети USP на п'ятирічний цикл.

На засіданні Фармакопейної конвенції США заступник голови Ради Конвенції Glen Fine разом із першим віцепрезидентом, секретарем Фармакопейної конвенції USP Anthony Lakavage представили запропоновані на 2020-2025 рр. резолюції. Голови Комітету з висунення кандидатів до Ради експертів (*Council of Experts Nominating Committee*) і Комітету з висунення посадових осіб і попечителів (*Officers and Trustees Nominating Committee*) представили кандидатів у два органи управління USP — Опікунську раду і Раду експертів. Голова Комітету з питань управління Конвенцією (*Convention Governance Committee*) Michael A. Mone поділився запропонованими поправками до Статуту. Після відкритого слухання і коментарів оновлені звіти були направлені затвердженням USP делегатам від організацій-членів Конвенції для ознайомлення й подальшого онлайн-голосування щодо запропонованих резолюцій і змін до Статуту, а також вибору кандидатів до Опікунської ради і Ради експертів, яке було відкрите протягом 18 годин. Шостого травня 2020 р. секретар Фармакопейної конвенції USP Anthony Lakavage оголосив результати голосування та виборів.

Президентом Фармакопейної конвенції США на 2020-2025 цикл був обраний Dennis E. Doherty.

На 2020-2025 цикл були ухвалені такі резолюції (нумерація не означає пріоритетність, всі резолюції мають однакову цінність):

1. Взаємодія з FDA та іншими зацікавленими сторонами щодо пріоритетів у галузі охорони здоров'я (*Collaboration with FDA and Other Stakeholders on Health Priorities*)

USP продовжить співпрацювати з FDA, промисловістю та іншими зацікавленими сторонами через визначення спільних пріоритетів і використання можливостей USP для забезпечення безпеки пацієнтів, громадського здоров'я, інновацій і доступу до якісних лікарських засобів.

2. Ефективність у розробці й перегляді стандартів (*Efficiency in Standards Development and Revision*)

Співпрацюючи з FDA, промисловістю, досвідченими волонтерами й іншими зацікавленими сторонами й використовуючи технології і організаційні знання, USP буде оцінювати й вдосконалювати процес розробки й перегляду монографій та інших стандартів, а також оцінювати свої стандарти й переглядати їх у разі потреби, щоб підтримувати їх актуальність і забезпечувати їх узгодженість із пріоритетами основних зацікавлених сторін.

3. Стандарти якості (*Quality Standards*)

USP прагне залишатися визнаним науковим лідером у галузі стандартів якості й задля цього планує продовжити працювати над виявленням нових тенденцій, узгодженням своїх стандартів з аналітичними, виробничими й іншими технологічними досягненнями, розробкою інноваційних і гнучких підходів для задоволення поточних і майбутніх потреб промисловості, регуляторних органів, працівників охорони здоров'я, споживачів і пацієнтів.

USP буде підтримувати й навіть зміцнювати свій склад експертів-волонтерів, забезпечуючи, щоб вони відображали зацікавлену сторону спільноти. Також, крім класичної п'ятирічної фіксованої моделі, USP збирається винайти інші шляхи для максимізації можливості для залучення волонтерів. Щоб забезпечити своєчасність і відповідність своїх стандартів цілям, USP визначить і впровадить способи прискорення процесу встановлення стандартів. Крім того, USP буде поширювати відповідні наукові результати більш гнучкими способами, ніж у минулому, щоб забезпечити більш ранній і більш широкий доступ до цінної інформації, даних і методів.

4. Доступ до біологічних препаратів (*Access to Biologics*)

USP буде розробляти стандарти й знаходити інші шляхи для підтримки інновацій в ефективній розробці й виробництві якісних біологічних препаратів і передових методів лікування для розширення доступу до цих ліків. Будуть продовжені роботи із забезпечення якості критично важливих біологічних препаратів, таких як інсуліни й певні гормони росту, і застосування нових методів лікування — генної терапії, ДНК-терапії, нуклеотидної терапії тощо.

5. Інновації (*Innovation*)

USP вивчатиме розробку стандартів якості й інші способи розв'язання певних завдань, щоб допомогти зацікавленим сторонам гарантувати якість перспективних інновацій у галузі охорони здоров'я, які відповідають сучасним потребам пацієнтів і громадськості.

6. Цифрова трансформація стандартів (*Digital Transformation of Standards*)

USP створить сумісні основні цифрові рішення, які використовуватимуть дані й стандарти USP для поліпшення громадської охорони здоров'я завдяки глобальному доступу до якісних ліків.

Це не тільки сприятиме ефективному доступу до актуальної інформації, а й дозволить

максимізувати вплив стандартів USP на громадську охорону здоров'я, а також сприятиме позитивному впливу на екосистему.

У межах цього зобов'язання на цикл 2020-2025 рр. USP створила Експертний комітет з ІТ в галузі охорони здоров'я.

Оцифрування стандартів USP охоплює створення цифрових версій існуючих друкованих ресурсів, таких як загальні статті, монографії та інші ресурси даних. Велика частина цієї роботи вже ведеться, а в деяких випадках вона вже закінчена. Прикладом є повний успішний перехід із друкованого на цифровий формат USP-NF.

Крім того, USP пропонує інші рішення в цифрових форматах, які спрямовані на допомогу медичним і фармацевтичним працівникам.

7. Освіта й навчання для професіоналів галузі охорони здоров'я (*Education and Training for Industry and Healthcare Professionals*)

USP буде створювати й зміцнювати можливості, які є основоположними для використання стандартів USP фахівцями галузі охорони здоров'я, за допомогою ефективних, дієвих і вимірних програм навчання і освіти.

8. Зміцнення регуляторних систем (*Regulatory Systems Strengthening*)

USP співпрацюватиме з глобальними регуляторними органами й іншими партнерами для зміцнення регуляторних систем.

Ці зусилля найбільш потрібні для розбудови можливостей регуляторних систем у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де якість лікарських засобів є вразливою через обмежені ресурси, слабе управління або неефективну регуляторну й правозастосовну практику. USP продовжить боротьбу з неякісними й фальсифікованими лікарськими засобами. У сучасному глобалізованому світі співробітництво з глобальними регуляторними органами є ключем до забезпечення якості, безпеки й ефективності ліків.

9. Екстемпоральні лікарські засоби (*Compounding*)

USP продовжуватиме співпрацю із зацікавленими сторонами щодо розробки стандартів, які допомагають забезпечувати якість екстемпоральних лікарських препаратів. Будуть розроблятися нові й переглядатися існуючі стандарти для екстемпоральних лікарських засобів, включно з встановленням дати закінчення терміну придатності, на підставі науково обґрунтованих даних й інформації, отриманої від ви-

знаних фахівців галузі, а також державних і федеральних регуляторів.

10. Канабіс (*Cannabis*)

USP надаватиме підтримку науковим дослідженням канабісу, продуктів на його основі й пов'язаних із ним сполук, а також використовуватиме свій науковий досвід і можливості для співпраці із зацікавленими сторонами й розробки цільових наукових ресурсів і рішень, які допомагатимуть у вирішенні проблем, пов'язаних з їх якістю.

11. Фармакопейне співробітництво й зближення (*Pharmacopeial Cooperation and Convergence*)

USP спрямовуватиме зусилля на зближення наукових підходів провідних фармакопей світу й узгодження стандартів, які мають найбільший вплив на глобальний доступ до якісних ліків. Для реалізації цієї резолюції USP продовжить і розширить співпрацю з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ, або WHO), Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до фармацевтичної продукції для застосування людиною (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, або ICH), Фармакопейною дискусійною групою (*Pharmacopeial Discussion Group*, або PDG) й окремими фармакопеями, а також іншими зацікавленими сторонами, такими як галузеві й регуляторні органи для визначення оптимальних шляхів просування та підтримання глобальних стандартів. Виконанню цієї резолюції також сприятимуть круглі столи, програми обміну USP (*Visiting Scientist Program*, або VSP, й *Executive Exchange Program*, або EEP) і Міжнародні наради Всесвітньої фармакопей ВООЗ (*WHO International Meeting of World Pharmacopoeias*, або IMWP).

USP виступатиме за те, щоб усі фармакопей визнали й приймали такі основні елементи процесу встановлення стандартів: прозорість протягом усього процесу, науково обґрунтоване й неупереджене ухвалення рішень, реальні можливості для промисловості й інших зацікавлених сторін робити внески й пріоритетність доступу до якісних лікарських засобів, безпеки пацієнтів й інновацій. Поширення цих елементів допоможе сприяти зближенню національних фармакопей.

12. Генерація доказів для формування політики (*Evidence Generation to Inform Policy*)

USP буде збирати й поширювати докази, на підставі яких може бути зроблений обґрунто-

ваний вибір щодо інвестицій у системи регулювання та системи якості, а також у регуляторні реформи, які підвищують якість, безпеку пацієнтів і здоров'я населення.

13. Створення коаліції (*Coalition Building*)

USP стимулюватиме й керуватиме рухом зацікавлених сторін за якість для поліпшення громадського здоров'я і безпеки пацієнтів.

14. Культура досконалості (*Culture of Excellence*)

USP буде демонструвати операційну перевагу за рахунок організаційної оптимізації людей, процесів і систем, постійно вдосконалювати свої продукти, послуги й процеси, своєчасно реагувати на потреби зацікавлених сторін і забезпечувати прозорість і доступність інформації.

15. Розширення впливу (*Impact Expansion*)

USP розширюватиме свій вплив на громадську охорону здоров'я, охоплюючи більше людей у більшій кількості регіонів за допомогою стандартів USP, створення можливостей і захисту.

Над виконанням резолюцій у циклі 2020-2025 будуть працювати 29 експертних комітетів Ради експертів, з яких 5 нових: Лікарські препарати для передової терапії (*Advanced therapies*); Методи тестування допоміжних речовин (*Excipient test methods*); Приймання, оцінювання та маркування (*Admission, evaluation and labeling*); IT в галузі охорони здоров'я (*Healthcare information & technology*); Вимірювання та якість даних (*Measurement and data quality*).

Після завершення засідання новообраний президент Конвенції Dennis E. Doherty подякував усім делегатам, які взяли участь у заході, за довіру й підтримку і пообіцяв старанно працювати над реалізацією висвітлених у резолюціях і обговорених на засіданні концепцій і цілей.

Позитивно оцінюючи серію регіональних засідань Фармакопейної конвенції США, які відбулись у Латинській Америці, Південній Азії та Китаї наприкінці 2019 р. і на початку 2020 р., він наголосив на їх доцільності й заявив про намір

проводити подібні засідання для членів USP, волонтерів й інших зацікавлених сторін і надалі, зосереджуючись на певних проблемах регіонів (напр., дженерики, інновації тощо).

На довершення він закликав зацікавлені сторони до дискусій і співробітництва щодо розробки або перегляду стандартів USP і додав: «Якщо час — це питання, не потрібно брати на себе зобов'язання протягом п'яти років [працювати волонтером в] Експертному комітеті. Ваш досвід може бути використаний протягом коротшого терміну в Експертній панелі, або навіть ще коротшого, якщо ви братимете участь як консультант-експерт».

Підсумовуючи, хочеться зазначити, що Фармакопея США є визнаним світовим лідером у встановленні стандартів і впровадженні програм, які допомагають забезпечувати якість, безпеку й ефективність лікарських засобів, дієтичних і харчових добавок. Вона постійно розвивається разом із наукою і адаптується до змін, посилюючи свій глобальний вплив на охорону здоров'я. 200-річний досвід USP у розв'язанні нагальних проблем, наукові підходи, політика щодо створення і просування стандартів якості й взаємодії з головними зацікавленими сторонами, а також визначені в резолюціях пріоритетні напрями роботи є надзвичайно корисними для фармацевтичного сектора України й інших країн і можуть бути використані як орієнтир для подальшого розвитку.

Слід зазначити, що ДП «Фармакопейний центр» успішно застосовує досвід побудови й розвитку Фармакопей США для розвитку Державної Фармакопей України. Тому аналіз діяльності в минулих циклах й перспективи подальшого розвитку USP становлять величезний інтерес для ДП «Фармакопейний центр». Крім суто наукових питань, дуже цікавим, зокрема, є 10-річний досвід фінансової стабілізації Фармакопейної конвенції США.

(При підготовці повідомлення використувались ресурси, розміщені на веб-сайті Фармакопей США — <https://www.usp.org/>)

Воловик Наталя Валеріївна. Канд. фарм. наук. Заст. начальника відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Заступник головного редактора журналу «Фармаком».

Леонтьєв Дмитро Анатолійович. Д-р фарм. наук, ст. наук. співроб. Начальник відділу валідації та стандартних зразків, заступник директора з наукової роботи ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Головний редактор журналу «Фармаком».

До введення у Державну Фармакопею України

УДК 615.07:615.26

Тимченко О. В., Суворова І. М., Котов А. Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, Київ, Україна

Перспективи законодавчих змін у сфері обігу косметичної продукції в Україні

Ринок косметичних засобів в Україні характеризується динамічним зростанням, що відповідає світовим тенденціям. Зроблено огляд чинного нормативного законодавства України щодо обігу косметичної продукції, який виявив застарілість діючих регуляторних норм у цій сфері. Наразі однією з найважливіших проблем косметичної галузі є маніпулювання законодавчими актами з боку виробника, порушення законодавства щодо маркування, хаотична реалізація продукції та введення споживача в оману. Для підвищення якості косметичної продукції Міністерством охорони здоров'я України розроблений проєкт Технічного регламенту на косметичну продукцію, гармонізований із відповідними нормами Європейського Союзу (ЄС), а саме з Регламентом (ЄС) № 1223/2009. Згідно з проєктом Технічного регламенту косметична продукція визначається як «будь-яка речовина або суміш, призначена для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи, зовнішні статеві органи), зуби, слизову оболонку ротової порожнини виключно або переважно з метою їх очищення, ароматизування, зміни зовнішнього вигляду, захисту, збереження в задовільному стані або коригування запаху тіла». Проєкт Технічного регламенту передбачає оновлення основних вимог щодо розробки, виробництва, оцінювання безпечності й ефективності косметичної продукції. Видається актуально розробка й введення в Державну Фармакопею України нової статті «Косметичні засоби», яка б містила вимоги щодо якості інгредієнтів косметичної продукції, показників її безпечності й умов виробництва. Крім того, актуальним є посилення ринкового контролю з боку Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками за обігом так званих косметичних засобів, які за визначенням не є такими, а саме засобів із заявленим лікувальним ефектом і/або засобів, що містять активні фармацевтичні субстанції та/або виготовлені в лікарських формах, неприйнятних для продукції, яка визначається як косметична (ін'єкції, супозиторії тощо).

Ключові слова: косметичні засоби, якість, законодавство України, Державна Фармакопея України.

UDC 615.07:615.26

Summary

Tymchenko O. V., Suvorova I. M., Kotov A. G.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

State Service of Ukraine on Medicines and Drugs control, Kyiv, Ukraine

Prospects for changes to Ukrainian legislation in cosmetics turnover

The Ukrainian cosmetics market is characterised by dynamic growth, thus corresponding to the global trend. The review of the current legislation of Ukraine on cosmetics turnover was carried out, and the obsolescence of the national regulatory system was revealed. Nowadays, the most critical issues are manufacturers' manipulations with laws, law violation in cosmetics labelling, a chaotic realization of cosmetic products, and misleading of consumers. To improve quality of cosmetics, a draft of the Technical Regulation for cosmetic products harmonized with the relevant regulations of the European Union (EU), such as Regulation (EC) № 1223/2009, has been developed by the Ministry of Health of Ukraine. According to the Technical Regulation draft, cosmetics are defined as «any substance or mixture intended for administration on the external parts of the human body (epidermis, hair, nails, lips and external genital organs) or teeth and mucous membranes of the oral cavity exclusively or mainly for their cleaning, perfuming, appearance changing, protecting, keeping in good condition, or correcting body odours». The Technical Regulation draft provides for updating the basic requirements for the development, production, safety assessment, and effectiveness of cosmetic products. The development and inclusion in the State Pharmacopoeia of Ukraine of a new article «Cosmetics», which would contain the requirements for the quality of ingredients of cosmetic products, their safety parameters, and manufacturing environment seem to be an issue of great importance. Besides, it is relevant for the State Service of Ukraine on Medicines and Drug Control to strengthen the control over turnover on the market of so-called «cosmetic» products, which are wrongly defined as cosmetics, such as products with claimed therapeutic effect and/or cosmetics containing active pharmaceutical ingredients and/or those manufactured in dosage forms unacceptable for cosmetic products (injections, suppositories, etc.).

Keywords: cosmetics, quality, legislation of Ukraine, State Pharmacopoeia of Ukraine.

УДК 615.07:615.26

Резюме

Тимченко О. В., Суворова І. М., Котов А. Г.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Государственная служба Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками, Киев, Украина

Перспективы законодательных изменений в сфере оборота косметической продукции в Украине

Рынок косметических средств в Украине характеризуется динамичным ростом, что соответствует мировым тенденциям. Проведен обзор действующего нормативного законодательства Украины в сфере оборота косметической продукции, который выявил устарелость действующих регуляторных норм. В настоящее время одной из важнейших проблем

косметической отрасли является манипулирование законодательными актами со стороны производителя, нарушения законодательства о маркировке, хаотичная реализация продукции и введение потребителя в заблуждение. С целью повышения качества косметической продукции Министерством здравоохранения Украины разработан проект Технического регламента на косметическую продукцию, гармонизованный с соответствующими нормами Европейского Союза (ЕС), а именно с Регламентом (ЕС) № 1223/2009. Проект Технического регламента предусматривает обновление основных требований по разработке, производству, оценке безопасности и эффективности косметической продукции. Согласно проекту Технического регламента косметическая продукция определяется как «любое вещество или смесь, предназначенная для нанесения на различные внешние участки тела человека (эпидермис, волосы, ногти, губы, внешние половые органы), зубы, слизистую оболочку полости рта исключительно или преимущественно с целью их очистки, ароматизации, изменения внешнего вида, защиты, сохранения в удовлетворительном состоянии или коррекции запаха тела». Представляется актуальной разработка и введение в Государственную Фармакопею Украины новой статьи «Косметические средства», которая содержала бы требования к качеству ингредиентов косметической продукции, показатели безопасности и требования к условиям производства. Кроме того, актуальным является усиление рыночного контроля со стороны Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками за оборотом так называемых косметических средств, которые по определению таковыми не являются, а именно средств с заявленным лечебным эффектом, и/или содержащих активные фармацевтические субстанции, и/или изготовленных в лекарственных формах, неприемлемых для продукции, которая определяется как косметическая (инъекции, суппозитории, проч.).

Ключевые слова: косметические средства, качество, законодательство Украины, Государственная Фармакопея Украины.

Останніми роками ринок косметичних засобів в Україні характеризується динамічним зростанням, що відповідає світовим тенденціям. Темпи зростання глобального ринку косметики становлять 6.4 % на рік й у 2020 р., за оцінками експертів, становитимуть 675 млрд доларів [1, 2]. Це свідчить про збільшення використання цих товарів широкого вжитку, що зі свого боку зумовлює актуальність проблем забезпечення їх якості й безпечності.

У низці робіт останніх років проведено вивчення структури ринку косметичних засобів в Україні [3-6], наведений аналіз діючого законодавства України у сфері косметичних засобів [7-9], проведений огляд термінології [3, 10-13].

Метою цієї роботи був огляд сучасного стану й регуляторних змін у сфері обігу косметичних засобів в Україні, зумовлених гармонізацією законодавства України і Європейського Союзу (ЄС).

Основні законодавчі акти й регуляторні органи України у сфері обігу косметичної продукції

Наразі основним документом, який регулює склад й обіг косметичної продукції в Україні, є Державні санітарні правила та норми (ДержСанПіН) 2.2.9.027-99 «Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» (Постанова Головного державного санітарного лікаря України № 27 від 01.07.1999 р.) [14].

Деякі аспекти обігу косметичних засобів регулюються також:

1) Законом України № 4004-XII «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 р.;

2) Законом України «Про державний ринковий нагляд і контроль нехарчової продукції» № 2735-VI від 02.12.2010 р.;

3) Законом України № 2736-VI «Про загальну безпечність нехарчової продукції» від 02.12.2010 р.;

4) Законом України № 1315-VII «Про стандартизацію» від 05.06.2014 р.;

5) Законом України № 270/96-вр «Про рекламу» від 28.12.2015 р.;

6) Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України «Про затвердження Тимчасового порядку проведення державної санітарно-гігієнічної експертизи» від 09.10.2000 р. № 247 (зі змінами) [3, 7].

Також існує низка нормативних документів (ДСТУ, ГОСТ, стандарти ISO) у сфері косметичних засобів, проте значна частина їх є застарілою і потребує оновлення [7, 15], а частина у 2019 р. втратила чинність.

Згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 1069 від 28.12.2016 р., якою затверджено «Перелік видів продукції, щодо яких органи державного ринкового нагляду здійснюють державний ринковий нагляд» (п. 44), ринковий контроль косметичної продукції зараз здійснює Держпродспоживслужба, бо у сфері косметичної продукції Технічним регламентом досі не встановлено спеціальних вимог щодо забезпечення безпечності й щодо неї не здійснюється державний ринковий нагляд іншими органами державного ринкового нагляду.

Аналіз нормативно-правових документів, які регулюють обіг косметичної продукції в Україні, який підтверджується оцінкою МОЗ України, викладеною в Пояснювальній записці до проекту постанови щодо ухвалення Технічного регламенту, свідчить, що вітчизняна законодавча база потребує системного удосконалення, але необхідні зміни відбуваються дуже повільно [3, 16]. Для більшості косметичних засобів продовжують діяти застарілі нормативно-технічні

документи, тому вимоги до якості й безпеки косметичної продукції не відповідають міжнародним стандартам [3].

У національних документах не враховані норми чинного законодавства ЄС щодо забезпечення безпечності косметичної продукції, а саме [7]:

- не гармонізований перелік заборонених інгредієнтів;
- не встановлене обмеження використання певних інгредієнтів, барвників, УФ-фільтрів і консервантів із вимогою обов'язкового нанесення інформації для споживачів щодо застережних заходів;
- вимоги до даних щодо оцінювання безпечності косметичної продукції не відповідають європейським директивам і регламентам;
- не конкретизовані вимоги до інформації для споживачів.

Для підвищення якості косметичної продукції через гармонізацію технічного регулювання косметичної продукції в Україні з європейським законодавством, відповідно до Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу, затвердженої Законом України від 18 березня 2004 р. № 1629-IV, і на виконання зобов'язань України щодо імплементації положень актів законодавства ЄС до національного законодавства до положень статті 56 Угоди про Асоціацію з ЄС Міністерством охорони здоров'я України розроблено проєкт постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію» [16].

З ухваленням постанови Кабінету Міністрів України, яка затвердить Технічний регламент на косметичну продукцію, передбачено одночасне внесення змін у згаданий вище «Перелік видів продукції...» з передаванням ринкового контролю за косметичною продукцією Державній службі України з лікарських засобів та контролю за наркотиками [16].

Постанова має затвердити Технічний регламент на косметичну продукцію, який максимально гармонізований із відповідними нормами ЄС, а саме з Регламентом (ЄС) № 1223/2009 Європейського Парламенту й Ради ЄС (Брюссель, 30.11.2009) на косметичну продукцію [17], який застосовується в повному обсязі з 11.07.2013 р. з одночасним скасуванням попередньої Косметичної директиви Ради ЄС 76/768/СЕС.

Передбачається оновлення основних вимог щодо розробки, виробництва, оцінювання безпечності й ефективності косметичної продукції та введення її в обіг, а саме:

- визначаються повноваження призначених компетентних органів із зазначених питань;
- визначаються принципи й умови виробництва косметичної продукції із запровадження системи Належної виробничої практики (GMP). Зокрема, згідно з п. 31 Технічного регламенту, відбір проб й аналіз косметичної продукції мають здійснюватися надійними й відтворюваними методами, визначеними національними стандартами, ідентичними міжнародним і європейським стандартам;
- визначається порядок введення косметичної продукції в обіг, зокрема подання «відповідальними особами» передпродажного повідомлення про косметичну продукцію (нотифікацію), яка розміщується на ринку. Передпродажне повідомлення (в електронному вигляді) робить доступною інформацію для компетентних органів (для контролю, аналізу оцінювання ринку, для поінформованості споживача) і для токсикологічних центрів або аналогічних органів, створених державами-членами (для цілей медичного лікування);
- визначаються процедури оцінювання безпечності косметичної продукції;
- регламентується контроль і нагляд за вже виготовленою продукцією;
- запроваджується максимально тісна взаємодія між суб'єктами господарювання та органами регулювання;
- на виробників, імпортерів і розповсюджувачів покладається обов'язок у разі виявлення небезпечності власної продукції повідомити відповідні органи й вжити усіх можливих заходів для зменшення негативних наслідків від поширення та використання таких косметичних засобів;
- серед плану заходів із впровадження Технічного регламенту окремо зазначено «вилучення із законодавства України термінів "лікувальна косметика" й "лікарські косметичні засоби"».

Технічний регламент відповідає потребам технічного регулювання та принципам державної регуляторної політики. У ньому чітко встановлено права й обов'язки суб'єктів господарювання, повноваження призначених компетентних органів щодо контролю за обігом косметичної продукції в Україні, упорядковано відносини між державними органами й суб'єктами господарювання з питань впровадження косметичної продукції в обіг [15]. Додаток IX Технічного регламенту містить таблицю відповідності положенням Регламенту (ЄС) № 1223/2009 [17].

Згідно з позицією МОЗ України, викладеною в Пояснювальній записці до проекту постанови щодо ухвалення Технічного регламенту, це удосконалення регуляції забезпечить погодження національного законодавства в секторі косметичної продукції з нормами законодавства ЄС, що так само сприятиме створенню умов для виготовлення національними виробниками конкурентоспроможної продукції через ідентичність вимог щодо безпеки й буде сприяти усуненню юридичних, адміністративних і технічних бар'єрів у торгівлі з країнами ЄС [16].

Уперше проект постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію» був оприлюднений ще у 2013 р., проте його так і не було затверджено [15, 16]. З того часу були підготовлені ще кілька редакцій проекту Технічного регламенту й було декілька спроб його затвердження. Черговий доопрацьований проект постанови КМУ «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію», оприлюднений на сайті МОЗ України 23.01.2020 р. для громадського обговорення, доповнений аналізом його регуляторного впливу на суб'єктів мікро- й малого підприємництва [16].

Поряд із державними регуляторними органами в Україні існує асоціація «Парфумерія та Косметика України» (APCU; Association of perfumery and cosmetics of Ukraine; <http://apcu.ua/kosmetichni-zasobi/tehnichnij-reglament.html>), яка офіційно розпочала роботу у 2011 р. Асоціація об'єднує підприємства, які працюють на ринку парфумерно-косметичної продукції (виробники ефірних олій, виробники парфумерно-косметичних й ароматичних засобів, виробники мила й мийних засобів, постачальники сировини, комплектування та упаковки, постачальники сумішей ароматизаторів тощо).

Визначення терміна «косметичний засіб»

У країнах ЄС в питаннях термінології у сфері косметики керуються вимогами Регламенту № 1223/2009 Європейського Парламенту й Ради ЄС на косметичну продукцію (Брюссель, 30 листопада 2009 р.) [17].

В Україні, згідно з діючими «Санітарними правилами...» [14], косметичні засоби — «засоби, які застосовуються для догляду за шкірою, волоссям, ротовою порожниною; виконують гігієнічні, профілактичні та естетичні функції».

За стандартом ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять» (введений в дію 01.01.2008, скасований із 01.11.2017) термін «косметичний

засіб» визначався як «засіб, призначений для нанесення безпосередньо на різні частини тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи і зовнішні статеві органи) або на зуби і слизову оболонку порожнини рота з єдиною або головною метою їх очищення, нагання приємного запаху, зміни зовнішнього вигляду і (або) корекції запаху тіла, і (або) їх захисту або збереження в хорошому стані».

Це визначення аналогічне визначенню Косметичної директиви ЄС й Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA, США) [10].

Згідно з доопрацьованим проектом постанови КМУ «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію», оприлюдненим на сайті МОЗ України 23.01.2020 [16], «косметична продукція — це будь-яка речовина або суміш, призначена для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи, зовнішні статеві органи), зуби, слизову оболонку ротової порожнини виключно або переважно з метою їх очищення, ароматизування, зміни зовнішнього вигляду, захисту, збереження у задовільному стані або коригування запаху тіла».

Отже, запропоноване визначення терміна «косметичний засіб» в Україні після набрання чинності Технічним регламентом на косметичну продукцію [16] буде відповідати його визначенню в Регламенті (ЄС) № 1223/2009 щодо косметичної продукції, згідно з яким «косметичний засіб — будь-яка речовина або суміш речовин, призначена для контакту з поверхневими частинами тіла людини (епідерміс, система волосяного покриву, нігті, губи й зовнішні статеві органи) або із зубами й слизовою оболонкою ротової порожнини для, винятково або переважно, їх очищення, ароматизації, зміни зовнішнього вигляду, захисту, підтримання в хорошому стані або корекції запахів тіла» [17].

Отже, після набуття чинності Технічним регламентом визначення терміна «косметичний засіб» в Україні буде відповідати такому в ЄС і США.

Як зазначено в Пояснювальній записці до проекту постанови щодо ухвалення Технічного регламенту, наразі однією з найважливіших проблем косметичної галузі є маніпулювання законодавчими актами з боку виробника, порушення законодавства щодо маркування, хаотична реалізація продукції, а отже, введення в оману споживача [16]. Попри те, що декларування лікувального ефекту для косметичного засобу є неприпустимим [18, 19, 20], на ринку існує велика кількість так званих косметичних засобів,

які містять різноманітні активні фармацевтичні інгредієнти (нестероїдні протизапальні засоби, протигрибкові засоби тощо), маркування яких містить відомості щодо їх фармакологічної дії, проте ці засоби не зареєстровані як лікарські препарати. Прикладом таких засобів, які розміщені на ринку як «косметичні» з очевидними порушеннями, зокрема є:

- «Диклофенак 5%», крем косметичний (<https://apteka911.com.ua/shop/diklofenak-5-krem-kosm-50ml-p73849>);
- «Диклогель "Сила лошади"», гель (http://lekopro.com/store/products/cream-gels/sila_loshadi_diklogel);
- Крем для суглобів протизапальний, крем косметичний (<https://eliksir.ua/krem-dlja-sustavov-protivovospalitelnyj>);
- «Еспол», крем косметичний (<https://apteka911.com.ua/shop/espol-krem-kosmeticheskij-tuba-30-g-p127537>);
- «Акрустал», крем косметичний (<https://fito.ua.market/product/1680908-akrustal-krem-protiv.html>), та багато інших.

Очевидно, що подібні засоби, які за своєю спрямованістю є суто лікарськими засобами із заявленим лікувальним ефектом, мають стати предметом уваги з боку МОЗ України, а саме Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Проект Технічного регламенту [16], як і законодавство США і ЄС, не передбачає регламентування поняття «лікувальна косметика», яке наразі вживається в низці наукових робіт для визначення «окремої категорії продукції» [3, 9, 10, 21]. У разі згадування терміна «лікувальна косметика» зазвичай посилаються на «Положення про реєстрацію і порядок видачі дозволу на ввезення та використання зарубіжних і вітчизняних засобів лікувальної косметики», розроблене Фармакологічним комітетом МОЗ України (Положення № 3 від 23.05.1996 р.), яке визначало термін «засіб лікувальної косметики» як «лікарські засоби, призначені для профілактики та лікування захворювань шкіри, її придатків (нігті, волосся, вії), які містять окремі речовини або суміші речовин, що використовуються у терапевтичних чи профілактичних цілях, та випускаються у формі косметичних засобів» [22]. Крім того, у це визначення зазвичай помилково додають також і лікарські засоби, призначені для профілактики й лікування захворювань слизових оболонок, проте в зазначеному Положенні [22] ця категорія лікарських засобів не згадується.

Аналіз сучасного діючого законодавства України свідчить, що наказ, на підставі якого

свого часу було розроблене й затверджене зазначене положення [22], скасований більше 20 років тому Наказом МОЗ України № 248 від 11.08.1998 р. «Про затвердження Інструкції про порядок здійснення спеціалізованої оцінки та експертизи матеріалів на лікарські засоби у Фармакологічному комітеті МОЗУ». Подальші зміни процедури експертизи й реєстрації лікарських засобів супроводжувалися рядом послідовних нововведень, що призвели до скасування як Наказу МОЗ України № 248 від 11.08.1998 р., так і подальших наказів МОЗ України — № 246 від 08.10.1999 р. і № 220 від 19.09.2000 р. — і затвердження Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р., який наразі є чинним (зі змінами). Треба наголосити, що Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р., як і чинна редакція Закону «Про лікарські засоби» (постанова № 124.96-ВР від 04.04.1996 р. зі змінами), не містить поняття «лікувальна косметика» й «лікарські косметичні засоби».

Поряд із термінами «лікувальна косметика» й «лікарські косметичні засоби» в наукових роботах часто вживаються дещо інші визначення: «лікарські засоби, що випускаються у косметичних формах» [10], «косметичні засоби з лікувальним ефектом» [10], «лікувально-косметичні засоби» [13, 23], «космецевтика» [10, 24], «косметичний препарат» [11, 12], «дерматокосметика» [5]. Часто підґрунтям до зарахування лікарського засобу до цих категорій є його випуск «у формі косметичних засобів», проте не існує законодавчо затвердженого визначення, які саме лікарські форми можуть вважатися «косметичними»; зазвичай під цим розуміють лікарські форми для нашкірного застосування (креми, гелі тощо). Крім того, з розвитком ринку косметики до таких форм можуть бути зараховані також і капсули, ампули тощо, які раніше не вважалися формами випуску косметичних засобів. Проте зазначені терміни («лікарські засоби, що випускаються у косметичних формах», «лікувально-косметичні засоби», «косметичні засоби з лікувальним ефектом», «космецевтика», «дерматокосметика» тощо) офіційно не закріплені.

Спроби пропонування нових термінів на кшталт «косметичний препарат» («комплекс активних та допоміжних речовин, дозволених у встановленому порядку до використання, у вигляді косметичної форми з установленим косметичним ефектом у відповідній споживчій тарі») [11, 12], «лікувально-косметичні засоби» [13], «косметичний ефект» («позитивна реакція з боку шкіри та її похідних у відповідь на застосування косметичних засобів і косме-

тичних процедур, що виражається в нормалізації й активізації фізіологічних властивостей шкірних покривів і/або корекції їх зовнішнього вигляду») [3, 11, 12], на нашу думку, не лише не сприяють чіткому розмежуванню термінів «лікарський засіб» і «косметичний засіб», а вносять додаткову невизначеність у критерії зарахування продукту до певної категорії.

За нормативно-правовими актами ЄС і FDA «косметика не може бути одночасно косметикою і ліками» [10]. Категорія засобів, які містять речовини, що використовуються в терапевтичних або профілактичних цілях (що якраз і призводить до «нормалізації й активізації фізіологічних властивостей шкірних покривів»), належить до лікарських засобів, для яких визначені чіткі вимоги для доведення ефективності й безпеки, реєстрації і розміщення на ринку, що закріплені в Законі «Про лікарські засоби» (№ 123-96-ВР від 04.04.1996 р.) і Наказі МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. (зі змінами).

Згідно з проектом Технічного регламенту [16] його дія не поширюється на лікарські засоби, медичні вироби й біоцидну продукцію, тобто його дія чітко обмежується лише косметичними засобами. Крім того, згідно з проектом Технічного регламенту (п. 5 розділу «Визначення термінів») не вважається косметичною продукцією «речовина або суміш, яка підпадає під визначення косметичної продукції, але призначена для прийому всередину, вдихання, ін'єкцій або імплантації в тіло людини». Отже, набуття чинності Технічним регламентом унеможливує, зокрема, обіг так званої косметичної продукції у вигляді супозиторіїв, яка наразі вельми широко представлена на ринку України, й «ін'єкційної косметики», частка якої на сучасному косметичному ринку, за оцінками фахівців [25], у світі взагалі й в Україні зокрема стрімко зростає.

Склад косметичних засобів

Питання визначення термінів тісно пов'язане з можливим складом косметичних засобів.

Наразі чинні ДержСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» [14] містять Перелік речовин, які забороняються для застосування як сировина косметична та не повинні входити до складу косметичних засобів (Додаток 3). Перелік складений відповідно до Директиви 76/768/ЄЕС (станом на березень 1989 р.), яка вже є застарілою, та містить 412 речовин.

За інформацією МОЗ України, наведеною в Пояснювальній записці до постанови щодо

ухвалення Технічного регламенту [16], наразі значну частину світового ринку косметичної продукції займає виробництво на основі штучних сполук, що дозволяє здешевити кінцевий продукт і зробити його більш доступним для споживача. Проте для отримання дешевих замінників натуральних косметичних речовин створено цілу низку синтетичних субстанцій, розроблено абсолютно нові молекули, яких не існує в природі і які можуть стимулювати ріст ракових клітин, викликати алергію та запалення, накопичуватися в тканинах [16]. Це не може не викликати занепокоєння з боку системи охорони здоров'я.

У цих умовах є актуальною розробка й введення в Державну Фармакопею України нової загальної статті «Косметичні засоби», яка б містила вимоги щодо якості інгредієнтів косметичних продуктів, показників безпечності й умов виробництва.

Підготовлений МОЗ України проект Технічного регламенту містить переліки інгредієнтів, які дозволені й заборонені до використання в складі косметичних засобів [16]. Треба зазначити, що в проекті Технічного регламенту значно розширений (з 412 до 1379 позицій) перелік речовин, заборонених для використання в косметичній продукції [16]. Загалом Технічний регламент на косметичну продукцію містить 5 переліків:

1) перелік речовин, заборонених для використання в косметичній продукції (Додаток II Технічного регламенту). Перелік містить 1379 найменувань;

2) перелік речовин, дозволених для використання в косметичній продукції з урахуванням встановлених обмежень (Додаток III Технічного регламенту). Перелік містить 296 найменувань; для них зазначені: максимально допустима концентрація (%) у готовій продукції, умови застосування та попередження, які мають бути надруковані на етикетці;

3) перелік барвників, дозволених для використання в косметичній продукції (Додаток IV Технічного регламенту). Перелік містить 153 найменування, для яких зазначена максимальна концентрація в готовій для використання продукції, умови використання та попередження;

4) перелік консервантів, дозволених для використання в косметичній продукції (59 найменувань; Додаток V Технічного регламенту);

5) перелік УФ-фільтрів, дозволених для використання в косметичній продукції (30 найменувань; Додаток VI Технічного регламенту).

Речовини, зазначені в Додатках II-VI Технічного регламенту, не стосуються наноматеріалів, якщо спеціально не вказано інше [16].

Заборонено використання в косметичній продукції речовин, що класифікуються як речовини CMR (канцерогенні, мутагенні або токсичні для репродукції), категорії 1A, 1B і 2. Однак речовина CMR, яка належить до зазначених категорій, може бути використана в косметичних продуктах, якщо ця речовина буде визнана безпечною для використання в косметичній продукції відповідно до цього Технічного регламенту [16].

Проектом Технічного регламенту передбачено складання «рамки рецептури» — документа, який перераховує категорії або функції інгредієнтів і їх максимальну концентрацію в косметичній продукції або дає відповідну кількісну і якісну інформацію в разі повної або часткової відповідності існуючій рамці рецептури [16].

Існує міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, INCI) [26], відповідно до якої мають зазначатися інгредієнти косметичного засобу на маркуванні.

Умови виробництва косметичних засобів

Згідно з ДержСанПіН 2.2.9.027-99 проби (зразки) продукції парфумерно-косметичної промисловості відбирають відповідно до вимог ГОСТ 29188.0 або інших чинних в Україні нормативних документів на конкретні асортиментні групи (види) продукції, проте наразі зазначений ГОСТ в Україні вже не є дійсним.

Згідно із законодавством ЄС косметична продукція, яка надходить на європейський ринок, зобов'язана відповідати вимогам і нормам відповідних стандартів: з питань безпеки — Регламенту № 1223/2009 Європейського парламенту й Ради ЄС про косметичну продукцію; в частині виробництва — вимогам Міжнародного стандарту ISO 22716:2007 «Косметика. Належна виробнича практика (GMP)» [4].

Згідно з проектом Технічного регламенту [16] однією з вимог безпечності парфумерно-косметичної продукції є відповідність виробництва принципам належної виробничої практики GMP (Good Manufacturing Practice). Так, згідно з пп. 22 і 23 Технічного регламенту «виробництво косметичної продукції повинне відповідати належній виробничій практиці з метою забезпечення дотримання цілей пункту 1 цього Технічного регламенту. Належна виробнича практика вважається дотриманою, якщо виробництво здійснюється шляхом застосування національних стандартів, ідентичних гармонізованим європейським стандартам» [16].

Принципи GMP передбачають: чітку регламентацію всіх виробничих процесів і контроль

за процесом випуску готової продукції; перевірку тих стадій виробництва, які можуть впливати на якість; наявність потрібних приміщень й обладнання; забезпечення сировиною, пакувальними й іншими матеріалами потрібної якості, їх правильне зберігання і транспортування; наявність чіткої та однозначної нормативної документації для кожного конкретного виробництва; навчений персонал. Також практика GMP регламентує реєстрацію всіх етапів виробництва й зберігання поточної виробничої документації, зокрема документації з реалізації готового продукту [15].

Фахівці зазначають зростаючий інтерес виробників косметичної продукції до впровадження у виробництво стандартів управління якістю відповідно до ISO 9001, проте рівень застосування цих стандартів ще не відповідає світовому досвіду ефективного управління [4].

У разі затвердження Технічного регламенту відбір проб й аналіз косметичної продукції повинні будуть здійснюватися надійними й відтворюваними методами, визначеними національними стандартами, ідентичними міжнародним і європейським стандартам [16].

Проект Технічного регламенту не передбачає таких процедур [7, 15, 16]:

- отримання Висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи;
- застосування процедур оцінки відповідності;
- складання, зберігання та надання органам державного ринкового нагляду декларації про відповідність;
- нанесення знака відповідності Технічному регламенту;
- участі «третьої сторони», зокрема органів виконавчої влади, щодо оцінювання безпечності косметичної продукції.

Отже, Технічний регламент передбачає, що відповідальність за якість косметичної продукції повністю покладена на виробника, а Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками здійснює ринковий контроль.

Якість косметичних засобів

Наразі в Україні головним документом, який регламентує безпеку косметичних засобів, є ДержСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» [14].

Дозволом на виробництво й застосування парфумерно-косметичної продукції на території України є позитивний Гігієнічний висновок на рецептуру й технічні умови з подальшою їх

реєстрацією і затвердженням [18]. Крім того, обов'язковим є отримання висновку санітарно-епідеміологічної експертизи на саму косметичну продукцію. Токсиколого-гігієнічні показники безпеки для здоров'я людини продукції парфумерно-косметичної промисловості гарантують відсутність у готовій продукції токсичної, подразнювальної, сенсibiliзувальної, фотосенсибилізувальної, дисхромічної або іншої несприятливої дії на здоров'я людини за умов застосування згідно з призначенням протягом гарантійного терміну зберігання [14].

До обов'язкових показників безпеки належать токсиколого-гігієнічні показники безпеки: індекси «гострої» та «хронічної» токсичності в разі нанесення на шкіру, індекси шкірно-подразнювальної дії, подразнювальної дії на слизову оболонку очей, сенсibiliзувальної та фотосенсибилізувальної дії, індекси «гострої» та «хронічної» токсичності в разі введення в шлунок, індекс негативної дії на стан шкіри людини, її придатків і слизових оболонок в умовах практичного використання парфумерно-косметичних засобів [14].

Обов'язковим також є встановлення мікробіологічних показників безпеки косметичної продукції, які базуються на відсутності чи обмеженні рівня вмісту патогенних, потенційно патогенних для здоров'я людини й санітарно-показових мікроорганізмів. Обов'язковим є також визначення мікробіологічних показників безпеки, а саме кількості мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів, кількості дріжджів роду *Candida* й плісневих грибів, вмісту бактерій роду *Enterobacteriaceae*, вмісту *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* [14].

Проте в частині визначення класу безпеки під час оцінювання індексів «гострої» токсичності в разі нанесення на шкіру й введення в шлунок ДержСанПіН 2.2.9.027-99 посилається на ГОСТ 12.1.007 «Система стандартів безпеки праці. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки», чинність якого в Україні спливла 01.01.2019 р., що ставить під сумнів легітимність документа загалом. Крім того, існуючий порядок дослідження зазначених вище показників безпеки косметичної продукції передбачає використання лабораторних тварин, що суперечить практиці ЄС, де з 2013 р. заборонено продаж і ввезення косметичних засобів, які тестовані на тваринах будь-де у світі [6, 16]. Це зумовлює актуальність пошуку альтернативних методів визначення показників безпеки косметичних засобів.

Щодо інших випробувань, то система технічного регулювання в Україні не передбачає ніяких законодавчих обов'язків для виробників стосовно проведення додаткових випробувань, окрім тих, які потрібні для отримання гігієнічного сертифіката. Існуючі регламентовані методи випробувань, зокрема фізико-хімічні, уведено в дію понад 30 років тому, є обмеженими й застарілими й не враховують сучасний стан науки, техніки й перспективи розвитку косметичної галузі [27]. З огляду на те, що косметична продукція не може мати лікувального ефекту, дослідження ефективності косметичної продукції не проводиться.

На сьогодні видача санітарно-гігієнічних висновків на косметичну продукцію проводиться лабораторіями Управління державного нагляду за дотриманням санітарного законодавства Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту прав споживачів (Держпродспоживслужба, <http://www.consumer.gov.ua>), яка була створена на базі ветеринарної і фітосанітарної служби, Інспекції з захисту прав споживачів і Санітарно-епідеміологічної служби.

Державна реєстрація косметичних засобів, які не містять ГМО, не проводиться. Існує реєстр санітарно-гігієнічних висновків, що видає Держпродспоживслужба, зокрема і на косметичну продукцію. Державна реєстрація косметичних засобів, які містять ГМО або виготовлені з їх використанням, яка існувала раніше, також скасована (згідно із Законом України № 1602-VII від 22.07.2014 р. «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів»).

Як зазначено в Пояснювальній записці до проекту постанови щодо ухвалення Технічного регламенту, наразі в Україні відсутні регламентовані вимоги до інгредієнтів косметичної продукції (заборона, обмеження, дозвіл на використання барвників, консервантів, УФ-фільтрів і наноматеріалів), хімічний склад косметичної продукції важко дослідити й проаналізувати через велику кількість компонентів, складність хімічних процесів і застарілість методів і приладів випробувань, що викликає обґрунтоване занепокоєння МОЗ України [16].

Отже, існуючі вимоги до безпеки косметичної продукції в Україні не відповідають сучасним міжнародним вимогам, проте проєкт Технічного регламенту на косметичну продукцію враховує сучасні вимоги до її безпечності. Так, згідно з проєктом Технічного регламенту [16] і Регламенту (ЄС) № 1223/2009 [17] документація на косметичну продукцію повинна містити:

1) опис косметичної продукції, який дозволяє однозначно встановити, що документація стосується певної косметичної продукції;

2) звіт про безпечність косметичної продукції;

3) опис методів виробництва й заяву про відповідність виробництва належній виробничій практиці;

4) підтвердження заявленої ефективності косметичної продукції, де це виправдано характером впливу косметичної продукції;

5) відомості про будь-які випробування на тваринах, проведені виробником, або уповноваженими особами виробника, або постачальниками, що стосуються розробки або оцінки безпечності косметичної продукції або її інгредієнтів, включно з будь-якими випробуваннями на тваринах, що здійснювалися для виконання законодавчих або регуляторних вимог інших країн.

Забороняється проведення випробувань на тваринах кінцевої косметичної продукції на території України, а також проведення випробувань інгредієнтів, їх комбінацій або кінцевого косметичного продукту з використанням методу, відмінного від альтернативного методу, після того, як такий метод був обґрунтований і прийнятий в Україні або прийнятий іншою державою з належним урахуванням розробки обґрунтувань OECD (Організація економічного співробітництва та розвитку) [16, 17].

Проте в разі наявності обґрунтованого занепокоєння щодо безпечності певного косметичного інгредієнта або комбінацій інгредієнтів випробування на тваринах з використанням методу, відмінного від альтернативного, може проводитися у випадках, якщо:

(а) інгредієнт або комбінація інгредієнтів широко використовуються й не можуть бути замінені іншими, що здатні виконувати аналогічну функцію,

(б) певні проблеми зі здоров'ям населення є обґрунтованими, потреба проведення випробувань на тваринах є виправданою і можна підтвердити або спростувати взаємозв'язок дії інгредієнта або комбінації інгредієнтів із погіршенням стану здоров'я кінцевого користувача косметичної продукції.

На кожен косметичний засіб має бути складений Звіт про безпечність косметичного продукту, який має бути підготовлений експертом-фахівцем у галузі медицини або фармації і повинен містити як мінімум таке [16, 17]:

1) якісний і кількісний склад косметичного продукту, включно з хімічною ідентифікацією речовин — хімічна назва, INCI, CAS (Chemical

Abstracts Service), EINECS (Existing Commercial Chemical Substances), ELINCS (European List of Notified Chemical Substances), де це можливо, і їх передбачуваними функціями. Щодо ароматичних і парфумерних композицій зазначається назва й кодовий номер суміші й назва постачальника;

2) фізико-хімічні характеристики речовин і сумішей, а також косметичного продукту. Стабільність косметичного продукту за стандартних умов зберігання;

3) показники мікробіологічної якості, а саме мікробіологічну характеристику речовин або сумішей і косметичного продукту;

4) домішки, сліди, інформацію про пакувальний матеріал. Чистота речовин і сумішей. У разі слідів заборонених речовин — докази щодо їх технічної неминучості. Характеристики пакувального матеріалу, зокрема чистота і стабільність;

5) умови застосування або умови, які можна обґрунтовано передбачити. Нормальне й розумно передбачуване використання продукту. Аргументація має бути обґрунтована, зокрема щодо попереджень і пояснень на маркуванні продукції;

6) дані щодо впливу косметичного продукту, враховуючи умови його застосування, стосовно місця та площі поверхні застосування, кількості продукту, що використовується, тривалості й частоти його використання, нормальних і передбачуваних шляхів впливу косметичного продукту, його цільового призначення або впливу на певну групу споживачів;

7) дані про вплив інгредієнтів, що містяться в косметичному продукті, на важливі токсикологічні показники;

8) токсикологічний профіль речовин, що містяться в косметичному продукті. Особлива увага має приділятися оцінюванню місцевої токсичності (подразненню шкіри й очей), підвищенню сенсibiliзації шкіри, а в разі УФ-поглинання має бути проведена оцінка фототоксичної дії. Мають бути взяті до уваги всі значущі шляхи абсорбції, системна дія та ступінь безпечності (MoS, Margin of Safety), побудовані на неспостережуваному рівні шкідливого впливу (NOAEL, no-observed-adverse-effect-level). Звертають увагу на розміри частинок (зокрема, наноматеріалів), наявність домішок речовин у сировині, взаємодію речовин;

9) небажані ефекти й серйозні небажані ефекти щодо косметичного продукту або в разі потреби інших косметичних продуктів, включно зі статистичними даними;

10) іншу інформацію про косметичну продукцію, наприклад наявні дані щодо оцінювання ефективності косметичного продукту із залученням людей або належним чином підтверджені й обґрунтовані результати щодо оцінювання ризиків, проведеного в інших відповідних галузях.

Отже, проєкт Технічного регламенту, підготовлений МОЗ України, значно розширює перелік документації, зокрема щодо безпеки продукції, яка має бути складена на кожен косметичний продукт. Загалом, погодження законодавства України у сфері обігу косметичної продукції з нормами законодавства ЄС буде створювати умови для виготовлення більш безпечної та конкурентоспроможної продукції та сприяти усуненню бар'єрів у торгівлі з країнами ЄС.

Висновки

Аналіз чинного законодавства України у сфері обігу косметичної продукції виявив нагальну потребу удосконалення нормативно-правової бази щодо регулювання обігу косметичної продукції відповідно до вимог міжнародних стандартів і європейських директив. Головною першочерговою зміною є затвердження проєкту Технічного регламенту на косметичну продукцію, який наразі оприлюднений на сайті МОЗ України й проходить громадське обговорення. Є актуальною розробка й введення в Державну Фармакопею України нової загальної статті «Косметичні засоби», яка б містила вимоги щодо якості інгредієнтів косметичних продуктів, показників безпечності й умов виробництва. Актуальним також є посилення ринкового контролю з боку Держлікслужби України за обігом так званих косметичних засобів, які за визначенням не є такими (із заявленим лікувальним ефектом, і/або виготовлених із використанням активних фармацевтичних субстанцій, і/або виготовлених у лікарських формах, неприйнятних для продукції, яка визначається як косметична (ін'єкції, супозиторії тощо).

ЛІТЕРАТУРА

1. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальні тенденції розвитку ринку косметичної продукції в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. праць. Харків: Вид-во НФаУ, 2017. С. 125-128.
2. Поліненко М. М. Управління асортиментною політикою підприємства ТОВ «Ельфа Лабораторія». *Актуальні проблеми економіки та управління*: зб. наук. праць молодих вчених. 2018. Вип. 12. URL: http://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/24633/1/2018-12_3-03.pdf.
3. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальність стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: зб. наук. праць. Вип. 4. Харків: НФаУ, 2018. С. 132-137.
4. Лебединець В. О., Казакова І. С. Тенденції реформування косметичної галузі України на сучасному етапі. *Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога*: матеріали Міжнарод. наук.-практ. конф. (Харків, 19 жовтня 2018 р.). Харків: НФаУ, 2018. С. 84-88.
5. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальні питання законодавчого регулювання обігу косметичних засобів в умовах аптеки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали VIII Міжнарод. наук.-практ. конф. (Харків, 7-8 листопада 2019 р.). Харків: НФаУ, 2019. С. 288-290.
6. Лебединець В. О., Казакова І. С. Сучасні проблеми питання стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали V Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф. (Харків, 25-26 квітня 2019 р.). Харків: НФаУ, 2019. С. 46-54.
7. Безпека косметичних товарів в Україні. Медико-правові аспекти та сучасна кон'юнктура на внутрішньому ринку / Ковальова О. М. та ін.; Київ: ФОП «Клименко», 2016. 447 с.
8. Лебединець В. О., Казакова В. С., Казакова І. С. Актуальність впровадження національного технічного регламенту на косметичну продукцію в Україні. *Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє*: матеріали Міжнарод. наук.-практ. конф. Харків: Вид-во НФаУ, 2018. С. 75-77.
9. Лебединець В. О., Казакова І. С. Аналіз стану технічного регулювання обігу косметичних засобів в Україні. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VII Міжнарод. наук.-практ. дистанційної конф. (Харків, 21 березня 2019 р.). Харків: НФаУ, 2019. С. 257-268.
10. Бурд Н. Б., Георгіянц В. А., Половко Н. П., Гризодуб О. І. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 6. С. 41-44.
11. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальність стандартизації термінології та класифікації лікарських косметичних засобів. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали III Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф. (Харків, 25-28 квітня 2017 р.). Харків: НФаУ, 2017. С. 105-107.
12. Лебединець В. О., Казакова І. С. Підходи до стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні. *Управління якістю в фармації*: матеріали XI наук.-практ. конф. (Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 202-207.
13. Посилкіна О. В., Котлярова В. Г. Дослідження сутності й основних характеристик лікувально-косметичних засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4. С. 21-28.
14. Постанова Головного державного санітарного лікаря України «Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» від 01.07.1999 № 27. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4261>.
15. Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі. Львів, 2015. 6 с.
16. Проєкт постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію». URL: <https://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-pro-zatverdzhennja-tehnichnogo-reglamentu-na-kosmetichnu-produkciju>.
17. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 (with amendments). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&from=EN>.
18. Кордіяка Ю. М. Вдосконалення нормативно-технічного забезпечення випробувань та якості косметичних засобів. Дис. ... канд. техн. наук. Львів, 2016. 201 с. URL: http://www.lp.edu.ua/sites/default/files/dissertation/2017/4753/dis_kordiiaka_y.m.pdf.
19. Медичне і фармацевтичне товарознавство. Товари аптечного асортименту: навч. посіб. для вищих навч. закл. / Б. П. Громовик та інші. Вінниця: Нова книга, 2011. 496 с.

20. Закон України «Про рекламу» № 270/96-вр від 28.12.2015 р. (зі змінами) / URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96-вр>.

21. Гудзь О. В., Башура О. Г. Косметичні засоби та засоби лікувальної косметики. Спільність форми і розбіжності у складі та показаннях до застосування. *Клінічна фармація*. 2000. Т. 4. № 1. С. 41-43.

22. Положення № 3 від 23.05.96 р. «Про реєстрацію і порядок видачі дозволу на ввезення та використання зарубіжних і вітчизняних засобів лікувальної косметики». URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1454>.

23. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальність термінології та класифікації лікарських косметичних засобів. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (Харків, 25-28 квітня 2017 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2017. С. 106-108.

24. Сметанина Е. И., Климишина С. А. Современные лечебные косметические средства – космецевтики – как составляющая украинского фармацевтического рынка. *Innovate solutions in modern science*. 2017. № 1 (10). URL: <https://naukajournal.org/index.php/ISMSD>.

25. Лебединець В. О., Казакова І. С. Державне регулювання обігу лікарських косметичних препаратів в Україні. *Управління якістю в фармації*: матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 19 травня 2017 р.). Харків: НФаУ, 2017. С. 100-101.

26. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI). URL: <http://cirdf.ru/wp-content/uploads/2015/11/Mezhdunarodnaya-nomenklatura-kosmeticheskikh-ingredientov.pdf>.

27. Кордіяка Ю. М., Байцар Р. І. Проблеми технічного регулювання косметичної галузі. *Стандартизація, сертифікація, якість*. 2016. № 2. С. 38-44.

Тимченко Ольга Володимирівна. Канд. фарм. наук (2016). Ст. наук. співроб. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Тимченко Ольга Володимирівна. Ph. D. in Pharmacy (2016). Senior Researcher of the Department of the State

Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Тимченко Ольга Владимировна. Канд. фарм. наук (2016). Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Суворова Ирина Николаевна. Канд. биол. наук (2005). Директор Департаменту контролю якості лікарських засобів Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Suvorova Iryna Mykolajivna. Ph. D. in Biology (2005). Director of the Department of the Medicines Quality Control at State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control.

Суворова Ирина Николаевна. Канд. биол. наук (2005). Директор Департамента контроля качества лекарственных средств Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками.

Котов Андрій Георгійович. Д-р фарм. наук (2014). Ст. наук. співроб. (2004). Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Kotov Andrii Georgiiovych. Sc. D. in Pharmacy (2014). Senior Researcher (2004). Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Котов Андрей Георгиевич. Д-р. фарм. наук (2014). Ст. науч. сотр. (2004). Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.453.6+615.074

Гризодуб А. И., Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев, Украина

Применение дисперсионного и регрессионного анализа для оценки технологического варьирования при производстве таблеток дипиридамола

Используя 9 лабораторных серий таблеток дипиридамола, при наработке которых варьировали скорость и силу прессования, провели оценку риска несоответствия спецификациям по показателям «Количественное определение» (КО) и «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ) при промышленном производстве таблеток дипиридамола. Для выявления статистической значимости факторов, влияющих на несоответствие спецификациям, использовали дисперсионный и регрессионный анализ. Обнаружено, что варьирование скорости и силы прессования приводит к статистически значимому различию серий по показателю КО. Показано, что ОДЕ практически полностью определяется варьированием массы таблетки, т.е. неоднородность таблеточной массы является статистически незначимой. Используемая технология обеспечивает однородность таблеточной массы, что, в свою очередь, гарантирует выполнение требований к тесту ОДЕ по разбросу между единицами лекарственного средства (ЛС) исходя из требований к «гарантирующему» относительному стандартному отклонению (RSD) для ОДЕ. Результаты дисперсионного и регрессионного анализа выявили влияние неизвестных факторов на среднее содержание активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в серии. Предполагив, что эти факторы связаны с корректировкой средней массы таблетки в начале производства, а также корректировкой закладки АФИ на результат КО, и скорректировав результаты анализа с учетом указанных факторов, нам удалось снизить риск несоответствия спецификациям по КО и ОДЕ до приемлемо низкого уровня. Однако средний для всех серий результат КО остался завышенным на 1.9 %, т.е. больше, чем максимально допустимая неопределенность для КО (1.6 %) и фактическая неопределенность методики КО по результатам валидации (0.63 %). По-видимому, имеется еще один статистически значимый, но неучтенный фактор, который, однако, не вносит существенного вклада в риск несоответствия спецификациям.

Ключевые слова: дипиридамола, твердые дозированные лекарственные формы, технологическое варьирование, количественное определение, однородность дозированных единиц, регрессионный анализ, дисперсионный анализ, риск несоответствия спецификациям.

UDC 615.453.6 + 615.074

Summary

Gryzodub O. I., Petrus V. V., Leontiev D. A., Volovyk N. V.
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Kyiv, Ukraine

Application of analysis of variance and regression for the assessment of technological variability in the manufacture of dipyridamole tablets

The risk of non-compliance with specifications by attributes of assay and uniformity of dosage units (UDU) for the industrial production of dipyridamole tablets was assessed using nine laboratory batches of dipyridamole tablets, during the manufacture of which the pressing speed and pressing force were varied. Analysis of variance and regression was applied for the identification of statistical significance of the factors having an impact on the specification non-compliance. Varying the pressing speed and pressing force was found to result in a statistically significant difference between the batches in terms of assay. The UDU is shown to be primarily determined by the tablet mass variation, i.e. heterogeneity of the tablet mass is statistically insignificant. The employed technology ensures the homogeneity of the tablet mass, which guarantees the fulfilment of the requirements for the UDU test by the scatter between the medicine units based on the requirements for the «guaranteeing» relative standard deviation (RSD) for UDU. The results of the analysis of variance and regression revealed the influence of unknown factors on the average content of the active pharmaceutical ingredient (API) in the batch. Having adjusted the analysis results to the factors associated with the adjustment of the average tablet mass at the beginning of manufacture and the adjustment of the API mass to the assay result, we managed to reduce the risk of non-compliance with the specifications for assay and UDU to an acceptably low level. However, the average assay result for all batches remained overestimated by 1.9 %, which is more than the maximum permissible uncertainty for assay (1.6 %) and the actual uncertainty of the assay method according to the validation results (0.63 %). Apparently, there is another statistically significant but unaccounted for factor, yet which does not significantly contribute to the risk of non-compliance with specifications.

Keywords: dipyridamole, solid dosage forms, technological variability, assay, uniformity of dosage units, regression analysis, variance analysis, specification non-compliance risk.

УДК 615.453.6 + 615.074

Резюме

Гризодуб О. І., Петрус В. В., Леонтьєв Д. А., Воловик Н. В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ, Україна

Застосування дисперсійного й регресійного аналізу для оцінки технологічного варіювання під час виробництва таблеток дипіридамолу

Провели оцінювання ризику невідповідності специфікаціям за показниками «Кількісне визначення» (КВ) і «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) під час промислового виробництва таблеток дипіридамолу, використовуючи 9 лабораторних серій таблеток дипіридамолу, під час напрацювання яких варіювали швидкість і силу пресування. Для виявлення статистичної значущості факторів, що впливають на невідповідність специфікаціям, використовували дисперсійний та регресійний аналіз. Виявлено, що варіювання швидкості й сили пресування призводить до статистично значущої відмінності серій за показником КВ. Показано, що ОДО практично повністю визначається варіюванням маси таблетки, тобто неоднорідність таблетмаси є статистично незначущою. Застосована технологія забезпечує однорідність таблетмаси, що, у свою чергу, гарантує виконання вимог до тесту ОДО за розкидом між одиницями лікарського засобу (ЛЗ) з огляду на вимоги до «гарантуючого» відносного стандартного відхилення (RSD) для ОДО. Результати дисперсійного й регресійного аналізу виявили вплив невідомих факторів на середній вміст активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у серії. Припустивши, що ці фактори пов'язані з коригуванням середньої маси таблетки на початку виробництва, а також коригуванням закладки АФІ на результат КВ, і скоригувавши результати аналізу з урахуванням зазначених факторів, нам вдалося знизити ризик невідповідності специфікаціям за КВ і ОДО до прийнятного рівня. Однак середній для всіх серій результат КВ залишився завищеним на 1.9 %, тобто більше, ніж максимально допустима невизначеність для КВ (1.6 %) і фактична невизначеність методики КВ за результатами валідації (0.63 %). Вочевидь, є ще один статистично значущий, але неврахований фактор, який, однак, не впливає суттєво на ризик невідповідності специфікаціям.

Ключові слова: дипіридамолу, тверді дозовані лікарські форми, технологічне варіювання, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, регресійний аналіз, дисперсійний аналіз, ризик невідповідності специфікаціям.

Введение

Эффективность лекарственного средства (ЛС) в первую очередь определяется корректной доставкой терапевтической дозы активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Для дозированных ЛС этот аспект эффективности контролируется показателями «Количественное определение» (КО) и «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ). Данные показатели связаны друг с другом, а также с показателем «Средняя масса» (СМ) [1]. Показатели КО и ОДЕ обязательно включаются в спецификации на ЛС — при выпуске и для всего срока годности; показатель СМ является обязательным для внутрипроизводственного контроля. Без адекватного контроля СМ невозможно обеспечивать надежное соответствие ЛС показателям КО и ОДЕ.

В соответствии с современной концепцией обеспечения качества QbD (от англ. Quality by Design — качество, встроенное в дизайн) качество ЛС обеспечивается в процессе его разработки. Данный подход является системным, отталкивается от заранее заданных целей и подчеркивает важность понимания продукта — ЛС и процесса его производства, что обеспечивает возможность адекватно контролировать процесс производства. Этот подход должен опираться на надежное научное обоснование и на управление рисками как на инструмент принятия решений [2]. Преимущества интегрированных подходов, ориентированных на понимание, контроль и уменьшение влияния источников варьирования, широко признаны

промышленностью и регуляторными органами как ключевые факторы обеспечения робастности процессов и высокого качества продукции [3]. Применение этих принципов раскрыто в руководствах ICH Q8, Q9, Q10 и Q11.

В соответствии с концепцией QbD для показателей качества КО, ОДЕ и СМ надежное соответствие спецификациям должно обеспечиваться тем, что все факторы, влияющие на варьирование оценки содержания АФИ (связанные с технологией, анализом ЛС и его стабильностью), находятся под контролем. Нами была сформулирована концепция трансфера аналитической методики (ТАП) [4], которая опирается на современные концепции обеспечения качества, в частности QbD и концепцию жизненного цикла методики, использует метрологическую систему Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) как систему критериев и ориентирована на оценку рисков применения методики в последующем рутинном анализе — такая оценка проводится начиная с самых ранних стадий разработки методики. В соответствии с предложенной концепцией в рамках ТАП рекомендуется рассматривать влияние технологических факторов, т.к. они могут быть важными для корректного дизайна пробоотбора для методики (минимальное число таблеток для усреднения результата анализа) и оценки рисков несоответствия по показателям качества, связанным с данной методикой (КО, ОДЕ). Предложенная нами концепция была применена на этапе разработки методики КО в таблетках дезлоратадина, покрытых пленочной

оболочкой (таблетки «Алердез» производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев) [5]. В качестве статистического инструмента для выявления значимости факторов варьирования этапа таблетирования был использован регрессионный анализ [6, 5.3.N.1, раздел 12.9.1]. Результаты статистического анализа были интерпретированы исходя из концепции неопределенности результатов анализа ГФУ с использованием в качестве критериев рекомендации к максимально допустимой неопределенности [6, 5.3.N.2].

Предложенный подход к оценке источников варьирования и их влияния может быть достаточно универсальным для любых твердых дозированных ЛС (ТДЛС). Поэтому представляет научный и практический интерес возможность применить его к другому объекту, для которого соотношение вклада от технологических источников варьирования может отличаться. В качестве объекта для изучения были выбраны таблетки дипиридамола, в которых содержание АФИ в таблеточной массе гораздо выше по сравнению с таблетками «Алердез» (25 % и 5 % соответственно) и для получения которых используется технология, отличная от используемой при приготовлении ядер таблеток «Алердез» (влажная грануляция и прямое прессование соответственно). Для оценки источников технологического варьирования представляет интерес применение дисперсионного и регрессионного анализа, который позволяет исследовать следующие статистические гипотезы и интерпретировать полученные результаты с позиции оценки рисков несоответствия спецификациям по показателям КО и ОДЕ:

1. Насколько значимым является влияние вариаций в технологии получения таблеток на среднюю массу, количественное определение, однородность массы (ОМ) и однородность содержания (ОС)?
2. Существует ли для данной технологии производства препарата зависимость между количественным содержанием и средней массой?
3. Существует ли для данной технологии производства препарата зависимость между однородностью массы и однородностью содержания?

Одна из особенностей применения в данном случае дисперсионного и регрессионного анализа состоит в том, что он применяется к таблеткам дипиридамола как к «черному ящику» — на этапе статистического анализа мы не используем какую-либо априорную ин-

формацию об источниках варьирования. Статистический анализ позволяет подтвердить или не подтвердить наличие значимых влияющих факторов, которые затем необходимо идентифицировать. Это придает дополнительную эффективность такому подходу.

Целью нашей работы являлась апробация разработанного подхода к идентификации и анализу источников технологического варьирования в таблетках дипиридамола.

Для этого необходимо было выполнить следующие задачи:

- 1) экспериментально наработать лабораторные серии таблеток дипиридамола, варьируя при таблетировании технологические факторы, потенциально влияющие на распределение АФИ между единицами ЛС;
- 2) определить массу и содержание АФИ в индивидуальных таблетках наработанных серий и провести анализ источников варьирования, используя регрессионный и дисперсионный анализ;
- 3) оценить риск несоответствия спецификациям по показателям КО и ОДЕ в последующем промышленном производстве и сравнить полученные результаты с таковыми для ядер таблеток дезлоратадина.

Материалы и методы

Объект исследования

Таблетки дипиридамола, по 25 мг, изготовленные в лаборатории ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина, следующего состава:

АФИ: дипиридамола, в перерасчете на 100 % вещество ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) — 25 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал картофельный, кальция стеарат.

Технология получения таблеточной массы — влажная грануляция.

Для эксперимента использовали девять лабораторных серий.

Объект сравнения

Ядра таблеток дезлоратадина, по 5 мг, изготовленные в лаборатории ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина (девять лабораторных серий) [5].

Технология получения таблеточной массы — смешивание компонентов без предварительной грануляции.

Эксперимент проводили в соответствии с предложенным нами алгоритмом оценки технологического варьирования при промышленном производстве по результатам анализа лабораторных серий ТДЛС [1]. На стадии таблетиро-

вания варьировали технологические параметры — силу и скорость прессования.

Сила прессования. Для эксперимента была выбрана минимальная, номинальная и максимальная сила прессования, при которой таблетка соответствует фармако-технологическим требованиям ГФУ / Ph. Eur (3, 12 и 20 кН соответственно).

Скорость прессования. Для эксперимента была выбрана минимальная, номинальная и максимальная продуктивность (10, 35 и 60 табл./мин, соответственно).

Дизайн эксперимента представлен в Табл. 1.

Стандартные образцы и реактивы

Рабочий стандартный образец (PCO) дипиридамола с сертифицированным значением для спектрофотометрического анализа — 99.16 %.

0.1 М раствор хлористоводородной кислоты Р, вода очищенная Р.

Аналитическое оборудование и приборы

Спектрофотометр Lambda 25 (Perkin Elmer), кюветы с толщиной слоя 1 см. Аналитические весы XP 205DR (Mettler Toledo), pH-метр (Metrohm). Мерная посуда ISO класса А, верифицированная в лаборатории. Таблетпресс XP-1 KORSCH.

Методика КО дипиридамола

Раствор сравнения. 25 мг PCO дипиридамола растворяют в 100 мл *0.1 М раствора хлористоводородной кислоты Р*, выдерживая в ультразвуковой бане в течение 15 мин. 5.0 мл полученного раствора разводят в 100 мл *0.1 М раствора хлористоводородной кислоты Р*.

Испытуемый раствор. 1 таблетку растворяют в 100 мл *0.1 М раствора хлористоводородной кислоты Р*, выдерживая в ультразвуковой бане в течение 15 мин. 5.0 мл полученного раствора разводят в 100 мл *0.1 М раствора хлористо-*

водородной кислоты Р. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (PTFE, размер пор 0.45 мкм).

Длина волны детектирования — 283 нм.

Длина оптического пути — 1 см.

Компенсационный раствор — *0.1 М раствор хлористоводородной кислоты Р*.

Фактическая неопределенность результатов анализа испытуемых образцов (варьирование результата определения содержания АФИ в единице ТДАС, выраженное как односторонний доверительный интервал для уровня надежности 95 %) составила $\Delta_{val} = 0.63 \%$.

Все расчеты проводили с использованием таблицы Excel с максимальной точностью. В статье в таблицах приведены округленные результаты расчетов.

Результаты и их обсуждение

1. Производство и анализ лабораторных серий

Критические стадии, которые вносят вклад в технологическое варьирование (отвешивание компонентов (1), получение таблеточной массы (2), таблетирование (3)), являются идентичными для обоих препаратов с той лишь разницей, что при производстве дипиридамола получение таблеточной массы происходит методом влажной грануляции [5]. Вклад от первых двух этапов в варьирование содержания АФИ мы считаем незначимым, т.к. отвешивание проводится с избыточным запасом по точности и, по предварительным данным, используемая технология обеспечивает выполнение «гарантирующего» RSD для ОДЕ [7]. Технологические факторы, которые влияют на варьирование АФИ между единицами ТДАС на стадии таблетирования, также совпадают. Поэтому для таблеток дипиридамола использовалась та же схема варьирования технологических факторов, что и для ядер таблеток дезлоратадина.

В соответствии с предложенным алгоритмом и дизайном эксперимента было разработано

Таблица 1

Дизайн эксперимента по варьированию технологических факторов

№ серии	Сила прессования, кН	Скорость прессования, табл./мин
1	3	10
2	3	35
3	3	60
4	12	10
5	12	35
6	12	60
7	20	10
8	20	35
9	20	60

9 лабораторных серий, каждая из которых нарабатывалась при взаимном варьировании выбранных параметров процесса таблетирования. Из каждой серии отбирали по 10 таблеток, в каждой из которых определяли массу (UM_{ij}) и количественное содержание (UC_{ij}) в процентах относительно номинального значения, средние значения для серии (групповые средние, SM_i) для массы таблетки и содержания АФИ, а также отношения $100 \times UC_{ij} / UM_{ij} \%$. Из полученных величин рассчитывали среднее для каждой серии ($100 \times UC_{ij} / UM_{ij}$) и стандартное отклонение (SD_i), а также общее среднее для всех серий и общее стандартное отклонение. Здесь индекс « i » относится к серии таблеток, а индекс « j » относится к разным таблеткам в пределах серии. Результаты исследований представлены в Табл. 2.

Ответ на вопрос, насколько значимым является влияние вариаций в технологии получения таблеток на среднюю массу, количественное определение, однородность массы и однородность содержания, позволяет дать дисперсионный анализ [8]. Для ответа на вопросы, существует ли для данной технологии производства препарата зависимость между количественным содержанием и средней массой, а также зависимость между однородностью массы и однородностью содержания, удобно применить регрессионный анализ, используя линейный метод наименьших квадратов (ЛМНК) [6, 5.3.N.1, раздел 12.9.1].

Таблица 2

Результаты исследования экспериментальных серий таблеток на однородность массы и содержания

№ серии (выборки, группы)	Однородность массы, UM , %		Однородность содержания, UC , %		$100 \times UC_{ij} / UM_{ij}$, %	
	SM_i	SD_i	SM_i	SD_i	SM_i	SD_i
1	102.28	2.14	106.20	2.38	103.83	0.63
2	100.28	1.31	103.27	1.51	102.98	0.73
3	101.41	1.19	103.42	1.42	101.98	0.33
4	102.43	1.50	105.85	1.80	103.34	0.44
5	100.34	1.44	103.77	1.50	103.42	0.36
6	100.12	0.95	102.20	0.94	102.08	0.26
7	102.04	1.54	105.50	1.90	103.39	0.40
8	100.25	1.09	102.81	1.02	102.56	0.40
9	100.90	1.32	103.53	1.54	102.60	0.41
Общие средние, SM	101.12		104.06		102.91	
Общее стандартное отклонение, SD_{tot}	1.63		2.06		0.75	
Объединенное внутригрупповое стандартное отклонение, SD_{wg}		1.42		1.61		0.46
Стандартные отклонения групповых средних, SD_{SM}	0.94		1.43		0.64	
Стандартные отклонения групповых дисперсий*		1.07		1.45		0.15

Примечание.

* — стандартное отклонение групповых дисперсий рассчитывают по формуле $[(\sum SD_i^2) / (9 - 1)]^{0.5}$.

2. Основные соотношения однофакторного дисперсионного анализа

Основное соотношение дисперсионного анализа имеет вид [8]:

$$SS_{tot} = SS_{bg} + SS_{wg} = SS_{effect} + SS_{error}. \quad (1)$$

Здесь:

SS_{tot} — общая сумма квадратов;
 SS_{wg} (ее обозначают также SS_{error}) — внутригрупповая сумма квадратов;
 SS_{bg} (ее обозначают также SS_{effect}) — межгрупповая сумма квадратов.

Степени свободы для однофакторного дисперсионного анализа находят из соотношений (n_i — объем i -ой выборки, N — суммарный объем всех k выборок):

$$N = \sum_{i=1}^{i=k} n_i,$$

$$v_{tot} = v_{bg} + v_{wg} = N - 1, \quad (2)$$

$$v_{wg} = N - k,$$

$$v_{bg} = v_{tot} - v_{wg} = k - 1.$$

С учетом соотношений (1–2) внутригрупповую и межгрупповую дисперсии (в дисперсионном анализе их принято называть «средними суммами квадратов» — MS) рассчитывают по соотношениям:

$$MS_{tot} = SS_{tot} / v_{tot},$$

$$MS_{wg} = MS_{error} = SS_{wg} / v_{wg}, \quad (3)$$

$$MS_{bg} = MS_{effect} = SS_{bg} / v_{bg} = (SS_{tot} - SS_{wg}) / v_{bg}.$$

F -соотношение и соответствующую ему вероятность рассчитывают по уравнениям:

$$F_{bg/wg} = \frac{MS_{bg}}{MS_{wg}} = \frac{MS_{effect}}{MS_{error}}. \quad (4)$$

$$P(> F_{bg/wg}, v_{bg}, v_{wg}) \leq \alpha.$$

Величина $P(> F_{bg/wg}, v_{bg}, v_{wg})$ представляет собой вероятность того, что все выборочные средние принадлежат одной и той же генеральной совокупности. Значение $P(> F_{bg/wg}, v_{bg}, v_{wg}) < \alpha = 5.0\%$ говорит о значимом, а $P(> F_{bg/wg}, v_{bg}, v_{wg}) < \alpha = 1.0\%$ — о высокозначимом различии групповых средних. Можно использовать заранее рассчитанные величины F_{crit} для заданного уровня значимости (вероятности) α и степеней свободы v_{bg} и v_{wg} , но удобнее и информативнее использовать значения $P(> F_{bg/wg}, v_{bg}, v_{wg})$.

Для оценки различий групповых средних в дисперсионном анализе используют коэффициент детерминации η^2 (называемый также корреляционным соотношением Пирсона). Он показывает, какая доля общей суммы квадратов связана с межгрупповой вариацией, вызванной данным фактором. Выражение для η^2 имеет вид:

$$\eta^2 = 100 \times \frac{SS_{bg}}{SS_{tot}}. \quad (5)$$

В случае однофакторного дисперсионного анализа $\eta^2 = 0$ свидетельствует о том, что этот фактор не влияет на u и общая вариация u связана исключительно с внутригрупповой вариацией. Если $\eta^2 = 1$, то внутригрупповая вариация отсутствует и общая вариация u связана исключительно с межгрупповой вариацией.

В отличие от общего индекса корреляции R_c^2 [6, 5.3.N.1] коэффициент детерминации η^2 не может быть использован для проверки гипотез, поскольку он не включает число степеней свободы. Поэтому для него не существует критических значений для заданной вероятности. Величина η^2 носит информационный характер.

3. Дисперсионный анализ однородности массы

Для дисперсионного анализа однородности массы используем подход, описанный в [8, Табл. 13.П-1].

Количество групп (уровней, серий):

$$k = 9.$$

Объемы выборок:

$$n_i = n = 10.$$

Общий объем всех выборок (соотношение (2)):

$$N = k \times n = 9 \times 10 = 90.$$

Степени свободы (соотношение (2)):

$$v_{bg} = k - 1 = 9 - 1 = 8.$$

$$v_{wg} = N - k = 90 - 9 = 81.$$

$$v_{tot} = N - 1 = 90 - 1 = 89.$$

Проверка однородности групповых дисперсий

Данная проверка является обязательной перед проведением дисперсионного анализа. Поскольку объемы выборок одинаковы ($n_i = n = 10$), то удобно применить простой критерий Кокрена [6, 5.3.N.1]. Это соотношение в терминах Табл. 2 имеет вид:

$$G = \frac{SD_{max}^2}{\sum_{i=1}^{k=9} SD_i^2}. \quad (6)$$

Из Табл. 2 видно, что $SD_{max} = 2.14$. Используя данные Табл. 2, из соотношения (6) получим:

$$G = 0.25.$$

В соответствии с ГФУ [6, 5.3.N.1, Табл. 10.4] величина G не должна превышать $G(95\%, 9, 9) = 0.27$. Как видно $0.25 < 0.27$, поэтому групповые дисперсии можно считать однородными.

Используя данные Табл. 2, из соотношения (3) находим дисперсионные характеристики:

Внутригрупповая изменчивость:

Средняя сумма квадратов (дисперсия):

$$MS_{wg} = (SD_{wg})^2.$$

Сумма квадратов:

$$SS_{wg} = MS_{wg} \times v_{wg}.$$

Общая изменчивость:

Средняя сумма квадратов (дисперсия):

$$MS_{tot} = (SD_{tot})^2.$$

Сумма квадратов:

$$SS_{tot} = MS_{tot} \times v_{tot}.$$

Межгрупповая изменчивость:

Сумма квадратов:

$$SS_{bg} = SS_{tot} - SS_{wg}.$$

Средняя сумма квадратов (дисперсия):

$$MS_{bg} = SS_{bg} / v_{bg}.$$

Соотношение Фишера находим из соотношения (4):

$$F = MS_{bg} / MS_{wg}.$$

Вероятность быть выборками из одной и той же генеральной совокупности:

$$P(> F = 4.50, \nu_{bg} = 8, \nu_{wg} = 81).$$

Коэффициент детерминации находим из соотношения (5):

$$\eta^2 = 100 \times SS_{bg}/SS_{tot}.$$

Результаты расчетов суммированы в Табл. 3.

Как видно, межгрупповые различия высокозначимо ($P(> F) < 1.0\%$) больше, чем внутригрупповые. Различия эти настолько велики, что нет необходимости проводить апостериорный анализ с целью выяснения их причин.

Таким образом, вариация технологических параметров приводит к высокозначимому различию серий по показателю средней массы таблеток.

4. Дисперсионный анализ однородности содержания

В дисперсионном анализе однородности содержания также используем подход, описанный в [8, Табл. 13.П-1]).

Проверка однородности групповых дисперсий

Из Табл. 2 видно, что $SD_{max} = 2.38$. Используя соотношение (6) и данные Табл. 2, получим:

$$G = 0.24 < 0.27.$$

Условие $G \leq G(95\%, 9, 9)$ выполняется. Следовательно, групповые дисперсии можно считать однородными.

Дисперсионные характеристики рассчитываем аналогично п. 3. Результаты расчетов суммированы в Табл. 4.

Как видно, межгрупповые различия высокозначимо ($P(> F) < 1.0\%$) больше, чем внутригрупповые. Так же как и для однородности массы, эти различия настолько велики, что нет необходимости проводить апостериорный анализ с целью выяснения их причин.

Таким образом, вариация технологических параметров приводит к высокозначимому различию серий по показателю «Количественное определение».

5. Дисперсионный анализ величины $100 \times UC_{ij} / UM_{ij} \%$

Используем подход, описанный в [8, Табл. 13.П-1]).

Проверка однородности групповых дисперсий

Из Табл. 2 видно, что $SD_{max} = 0.73$. Используя соотношение (6) и данные Табл. 2, получим:

$$G = 0.27.$$

Таблица 3

Данные дисперсионного анализа для однородности массы

	Главный эффект				
	ν	SS	MS	F	$P(> F), \%$
Межгрупповая (bg) изменчивость ($effect$)	8	72.95	9.12	4.50	0.015
Внутригрупповая (wg) изменчивость ($error$)	81	164.03	2.03		
В целом (tot)	89	236.98	2.66		
Коэффициент детерминации η^2					30.8

Таблица 4

Данные дисперсионного анализа для однородности содержания

	Главный эффект				
	ν	SS	MS	F	$P(> F), \%$
Межгрупповая (bg) изменчивость ($effect$)	8	166.69	20.84	8.02	6.7×10^{-6}
Внутригрупповая (wg) изменчивость ($error$)	81	210.56	2.60		
В целом (tot)	89	377.25	4.24		
Коэффициент детерминации η^2					44.2

Таблица 5

Данные дисперсионного анализа для величины $100 \times UC_{ij} / UM_{ij} \%$

	Главный эффект				
	ν	SS	MS	F	$P(> F), \%$
Межгрупповая (bg) изменчивость ($effect$)	8	33.34	4.17	19.53	0.00
Внутригрупповая (wg) изменчивость ($error$)	81	17.28	0.21		
В целом (tot)	89	50.63	0.57		
Коэффициент детерминации η^2					65.9

Условие $G \leq G$ (95 %, 9, 9) выполняется. Следовательно, групповые дисперсии можно считать однородными.

Дисперсионные характеристики рассчитываем аналогично п. 3. Результаты расчетов суммированы в Табл. 5.

Как видно, межгрупповые различия высокозначимо ($P(> F) < 1.0\%$) больше, чем внутригрупповые. Как и в двух предыдущих случаях, различия эти настолько велики, что нет необходимости проводить апостериорный анализ с целью выяснения их причин.

Таким образом, использование отношения результата количественного определения в одной таблетке к ее массе не уменьшает влияния технологических параметров. Различия между сериями остаются высокозначимыми.

6. Регрессионный анализ взаимосвязи между однородностью содержания и однородностью массы

6.1. Исходные положения

Изучаемые групповые средние варьируют в достаточно узких пределах, поэтому можно ожидать, что корреляция между ними, если она существует, должна носить линейный характер, т.е.

$$y = b \times x + a. \tag{7}$$

В результате обработки экспериментальных данных с помощью ЛМНК по схеме, описанной в ГФУ [6, 5.3.N.1, раздел 12.9.1], мы получаем величины b и a , их стандартные отклонения s_b и s_a , остаточное стандартное отклонение s_0 и общий индекс (коэффициент) корреляции R_c . Данные метрологические величины позволяют оценить статистическую значимость линейной зависимости (7).

В зависимости от поставленной задачи величины y и x могут быть различными. В данном случае нас интересует следующее.

Исследование зависимости групповых средних результатов количественного определения в одной таблетке в рамках проведения фармакопейного испытания [6, 2.9.40] однородности содержания ($SM(UC)$) от средней массы этих же таблеток $SM(UM)$ — см. Табл. 2.

Учитывая небольшие отклонения от 100 % изучаемых величин, целесообразно исследовать взаимосвязь не между самими величинами, а между их отклонениями от 100 %. На абсолютных метрологических характеристиках прямой это не сказывается (поскольку это просто выбор системы координат), но существенно упрощает расчеты и делает их более наглядными.

Таким образом, в этом случае в уравнении (7) имеем:

$$y = SM(UC) - 100; x = SM(UM) - 100.$$

Зависимость дисперсии однородности содержания в рамках проведения фармакопейного испытания [6, 2.9.40] однородности содержания ($SD^2(UC)$) от дисперсии массы этих же таблеток ($SD^2(UM)$) — см. Табл. 2.

В этом случае в уравнении (7) имеем:

$$y = SD^2(UC); x = SD^2(UM).$$

Зависимость отношения количественного содержания в одной таблетке к массе этой же таблетки ($100 \times UC_{ij} / UM_{ij}$) от средней массы этих же таблеток ($100 \times SM(UM)$) — см. Табл. 2. Данная корреляция позволяет подтвердить (или не подтвердить), что между количественным содержанием в одной таблетке и ее массой существует линейная зависимость.

По аналогии с п. 1 целесообразно использовать не сами величины, а их отклонения от 100 %.

Таким образом, в этом случае в уравнении (7) имеем:

$$y = \overline{100 \times UC_{ij} / UM_{ij}} - 100; \\ x = 100 \times SM(UM) - 100.$$

По аналогии с п. 2 нас интересует зависимость дисперсий величин $100 \times UC_{ij} / UM_{ij}$ от дисперсии массы этих же таблеток, т.е. в этом случае в уравнении (7) имеем:

$$SD^2(\overline{100 \times UC_{ij} / UM_{ij}}); x = SD^2(UM).$$

Данная зависимость позволяет подтвердить (или не подтвердить), что однородность содержания определяется однородностью массы.

Оценка статистической значимости полученных метрологических величин проводится по t -критерию (вероятность того, что величины b и a равны нулю) и по F -критерию (вероятность того, что общий индекс корреляции R_c равен нулю) [6, 5.3.N.1].

Значимость коэффициентов a и b

Для оценки значимости отличия величин b и a от нуля рассчитывают t -значения по соотношениям:

$$t_b = b / s_b, \\ t_a = b / s_a. \tag{8}$$

На основе этих t -значений рассчитываем вероятности $P(> t_b, v) \%$ и $P(> t_a, v) \%$ того, что величины a или b равны нулю. Число степеней свободы для t -критерия равно $v = k - 2 = 9 - 2 = 7$.

Вероятность $P(> t_b, v) < \alpha = 5.0\%$ говорит о значимом, а $P(> t_b, v) < \alpha = 1.0\%$ — высокозначимом отличии коэффициента b от нуля. Аналогично для коэффициента a .

Значимость общего индекса корреляции R_c

Выражение для квадрата общего индекса корреляции R_c^2 [6, 5.3.N.1, раздел 12.5] можно представить в виде:

$$R_c^2 = 1 - \frac{s_{SM}^2}{s_0^2} = 1 - \frac{1}{F_{s(SM)/s_0}}, \quad (9)$$

$$F_{s(SM)/s_0} = \frac{1}{1 - R_c^2}.$$

Из соотношений (9) видно, что квадрат общего индекса корреляции R_c^2 является нормированной на единицу (или 100%) формой F -критерия. Это позволяет оценить статистическую значимость общего индекса корреляции для любого уровня значимости α по соотношениям:

$$P(< F, v_y, v_{s_0}) \% < \alpha. \quad (10)$$

$$v_y = k - 1.$$

$$v_{s_0} = k - 2.$$

Величина $P(> F, v_y, v_{s_0})$ представляет собой вероятность того, что общий индекс корреляции R_c равен нулю.

Вероятность $P(> F, v_y, v_{s_0}) < \alpha = 5.0\%$ означает значимое, а $P(> F, v_y, v_{s_0}) < \alpha = 1.0\%$ — высокозначимое отличие R_c от нуля.

В нашем случае числа степеней свободы равны:

$$v_y = k - 1 = 9 - 1 = 8, v_{s_0} = k - 2 = 7.$$

Продемонстрируем применение регрессионного анализа на примере зависимости количественного содержания от средней массы таблеток. Остальные зависимости получают по той же схеме.

6.2. Зависимость количественного содержания от средней массы таблеток

Как уже упоминалось выше, в этом случае в уравнении (7) имеем:

$$y = SM(UC) - 100; \quad x = SM(UM) - 100.$$

Обработав по уравнению (7) значения $SM_i(UC)$ и $SM_i(UM)$, представленные в Табл. 2, с помощью ЛМНК по схеме, описанной в ГФУ [6, 5.3.N.1, раздел 12.9.1], и используя соотношения (8), получим следующие метрологические характеристики этой прямой ($k = 9, v = k - 2 = 7$):

$$b = 1.40, s_b = 0.22, t_b = 1.40 / 0.22 = 6.36,$$

$$P(> t_b = 6.36, v = 7) = 0.02 < 1.0\%.$$

$$a = 2.50, s_a = 0.32, t_a = 2.50 / 0.32 = 7.81,$$

$$P(> t_a = 7.81, v = 7) = 0.00 < 1.0\%.$$

$$s_0 = 0.59, R_c = 0.91.$$

Как видно, коэффициенты b и a высокозначимо отличаются от нуля — вероятность того, что они равны нулю, меньше 1.0%.

Проверка значимости коэффициента корреляции

Используя соотношения (9-10), рассчитаем F -значение и соответствующую ему вероятность:

$$F\text{-значение} = 1 \times (1 - 0.91^2) = 5.82.$$

$$P(> F = 5.82, v_y = 9 - 1,$$

$$v_{s_0} = 9 - 2) = 1.57\% < \alpha = 5.0\%.$$

Как видно, вероятность того, что коэффициент корреляции равен нулю, меньше $\alpha = 5.0\%$, т.е. он значимо отличается от нуля.

Таким образом, можно сделать вывод, что количественное содержание в одной таблетке статистически значимо линейно зависит от массы этой таблетки. При этом коэффициенты b и a этой линейной зависимости (7) высокозначимо отличаются от нуля.

Расчеты для других регрессий проведены по этой же схеме. Результаты регрессионного анализа суммированы в Табл. 6.

6.3. Обсуждение результатов регрессионного анализа

Как видно из Табл. 6, между количественным содержанием и массой таблеток (тестируемая зависимость № 1) наблюдается значимая линейная зависимость ($R_c = 0.91$). Вероятность того, что R_c равен нулю, равна $1.57 < \alpha = 5.0\%$, т.е. R_c значимо отличается от нуля. При этом коэффициенты b и a высокозначимо отличаются от нуля: вероятность, что они равны нулю, меньше $\alpha = 1.0\%$. Высокая значимость свободного члена a свидетельствует о том, что количественное содержание определяется не только массой таблеток, но и другими факторами.

Дисперсии SD^2 характеризуют однородность результатов. Как видно из Табл. 6, между однородностью содержания и однородностью массы (тестируемая зависимость № 2) наблюдается высокозначимая линейная зависимость ($R_c = 0.96$). Вероятность того, что R_c равен нулю, составляет $0.01 < \alpha = 1.0\%$, т.е. он высокозначимо отличается от нуля. Это подтверждается и высокой значимостью угла наклона b . В то же время свободный член a является статистически незначимым. Это говорит о том, что

однородность содержания в данном случае практически полностью определяется однородностью массы. Этот важный вывод позволяет контролировать однородность содержания по гораздо более простому испытанию на однородность массы.

Как видно из Табл. 6, для отношения количественного содержания к массе таблеток (тестируемая зависимость № 3) линейная зависимость отсутствует — общий индекс корреляции $R_c = 0.42$ и незначимо отличается от нуля (вероятность того, что он равен нулю, составляет $40.7\% > \alpha = 5.0\%$). Это подтверждает, что зависимость № 1 (Табл. 6) содержания от массы является линейной. Незначимым является также угол наклона b . В то же время свободный член $a = 2.51$ является высокозначимым и совпадает со свободным членом уравнения для зависимости № 1 из Табл. 6 ($a = 2.5$). Это подтверждает вывод пункта 1 о том, что количественное содержание определяется не только массой таблеток, но и другими факторами.

Все параметры уравнения для зависимости № 4 из Табл. 6 незначимо отличаются от нуля. Это подтверждает вывод пункта 2 о том, что однородность содержания практически полностью определяется однородностью массы, поскольку дисперсия их отношения не зависит от дисперсии массы.

7. Обсуждение результатов с позиции оценки риска несоответствия спецификациям

Таким образом, ожидаемое различие между таблетками дипиридамола и ядрами таблеток «Алердез» в соотношении источников варьирования АФИ между таблетками подтвердилось. Гораздо более высокое содержание АФИ в таблетках дипиридамола по сравнению с таблетками-ядрами «Алердез» потенциально уменьшает риски получения неоднородной таблеточной массы [9]. Кроме того, применение влажной грануляции обеспечивает отсутствие риска расслоения таблеточной массы из-за укрупнения частиц разного размера и плотности в грануле, что, как следствие, потенциально

Таблица 6

Результаты регрессионного анализа экспериментальных данных для прямой $y = b \times x + a$

Величина	Значение	SD	t	F	P(> t, v) %	Вывод
(1) $y = SM(UC) - 100; x = SM(UM) - 100$						
<i>b</i>	1.40	0.22	6.29		0.02	< 1.0 % высокозначим
<i>a</i>	2.50	0.32	7.90		0.00	< 1.0 % высокозначим
R_c	0.91	0.59*		5.82	1.57**	< 5.0 % значим
(2) $y = SD^2(UC); x = SD^2(UM)$						
<i>b</i>	1.31	0.13	10.17		0.00	< 1.0 % высокозначим
<i>a</i>	-0.060	0.29	0.19		43.0	> 5.0 % незначим
R_c	0.96	0.39*		13.8	0.01**	< 1.0 % высокозначим
(3) $y = 100 \times UC / UM - 100; x = SM(UM) - 100$						
<i>b</i>	0.36	0.22	1.64		7.27	> 5.0 %, незначим
<i>a</i>	2.51	0.31	8.01		0.00	< 1.0 % высокозначим
R_c	0.42	0.58		1.21	40.7**	> 5.0 %, незначим
(4) $y = SD^2(100 \times UC / UM); x = SD^2(UM)$						
<i>b</i>	0.069	0.046	1.51		8.75	> 5.0 %, незначим
<i>a</i>	0.073	0.104	0.70		25.35	> 5.0 %, незначим
R_c	0.37	0.14		1.160	42.9**	> 5.0 %, незначим

Примечания.

* — s_{0i}

** — $P(> F, v_y = 8, v_{s0} = 7)$.

может обеспечивать более высокую однородность по сравнению с технологией, используемой при производстве таблеток «Алердез» (прямое прессование) [10, 11]. Таким образом, оба эти различия в технологии влияют на однородность таблеточной массы однонаправленно. Для таблеток «Алердез» варьирование содержания АФИ было статистически значимо по отношению к варьированию веса ядер, то есть неоднородность таблетмассы являлась основным источником варьирования содержания АФИ между таблетками. Однако риск невыполнения теста ОДЕ из-за неоднородности таблетмассы был классифицирован как «низкий», поскольку выполнялись требования к «гарантирующему» RSD для ОДЕ [7]. Такой риск не требует корректирующих действий на этапе фармразработки, но информация о его наличии должна быть включена в процесс передачи знаний при трансфере методики.

Для таблеток дипиридамола наоборот — неоднородность таблеточной массы является статистически незначимой и однородность содержания АФИ практически полностью определяется варьированием массы таблетки. Несколько большее значение объединенного RSD для содержания АФИ по сравнению с RSD для массы таблеток (1.61 % вместо 1.42 %, Табл. 2) объясняется тем, что на результаты определения содержания АФИ оказывает влияние дополнительный фактор — неопределенность методики анализа. Таким образом, используемая технология обеспечивает однородность таблеточной массы, которая гарантирует выполнение требований к тесту ОДЕ по разбросу между единицами ЛС («гарантирующее» RSD = 4.07 %) [7].

Однако выполнение требований к ОДЕ и КО определяется также отклонением среднего значения содержания АФИ в серии от номинального значения. Для ядер таблеток «Алердез» на основании полученных результатов и исходя из знания продукта и процесса производства был сделан вывод о важности контроля отклонения средней массы от номинального значения для возможности применения «гарантирующих» допусков для КО при выпуске.

Полученные результаты дисперсионного и регрессионного анализа для таблеток дипиридамола показывают, что на среднее содержание АФИ в серии влияют неизвестные факторы. Логично предположить, что, как и в случае с дезлоратадином, одним из таких факторов является отсутствие научно обоснованного контроля за установкой средней массы, осуществляемой оператором в начале производства

серии. Отметим, что серия № 1 имеет среднее содержание АФИ 106 %, т.е. выходит за пределы $\pm 5\%$. В то же время скорректированное на номинальную массу таблетки содержание АФИ для этой же серии составляет 103.8 %, т.е. находится в пределах $\pm 5\%$.

Надежное соответствие спецификациям обеспечивается для КО использованием «гарантирующих» допусков, которые учитывают, что в другой лаборатории результаты анализа могут быть «сдвинуты» на максимально допустимую неопределенность методики [12]. В соответствии с концепцией ГФУ для допусков содержания КО $\pm 5\%$ «гарантирующие» допуски должны составлять от 96.6 % до 103.4 %. Можно видеть, что без коррекции на массу таблетки только для четырех серий из девяти результаты КО находятся в пределах «гарантирующих» допусков содержания, в то время как после коррекции только для одной серии результаты КО выходят за их пределы. Таким образом, контроль за отклонением СМ является критическим элементом для обеспечения соответствия «гарантирующим» допускам, без чего их использование может оказаться невозможным.

Ранее нами было предложено нормировать максимально допустимое отклонение СМ исходя из специфики теста ОДЕ. Поскольку при отклонении результатов КО более чем на 1.5 % от номинального значения при оценке качества по показателю ОДЕ необходимо использовать корректировку результатов на такое отклонение, разумно предложить, что при производстве отклонение СМ не должно превышать те же 1.5 % [1]. Необходимо отметить, что нам неизвестны научно обоснованные критерии для допустимого отклонения СМ от номинального значения при производстве, установленные исходя из риска несоответствия спецификациям для КО и ОДЕ. Такое научное обоснование является задачей наших дальнейших исследований.

Однако результаты регрессионного анализа показывают, что помимо средней массы имеется другой фактор, влияющий на результаты КО. Важно отметить, что результаты определения среднего содержания АФИ в каждой серии завышены и среднее содержание АФИ по всем сериям составляет 104.1 % (без корректировки на номинальное значение массы таблетки) и 102.9 % (после корректировки на номинальную массу таблетки). Такой сдвиг существенно превышает фактическую неопределенность методики КО для таблеток и является однонаправленным («систематическим»), что означает, что он может быть обусловлен дей-

ствием одного или нескольких факторов (а не большого числа факторов, действующих разнонаправленно).

Нами было сделано предположение, что потенциальной причиной такого сдвига может быть принятая на отечественных и зарубежных фармацевтических предприятиях практика корректировки закладки АФИ в готовом лекарственном средстве (ГЛС) по результатам КО при входном контроле субстанции. Данная практика является метрологически некорректной, поскольку для субстанций максимально допустимая неопределенность результатов анализа равна разности (верхний допуск содержания минус 100 %), и результат КО в случае симметричных допусков содержания не несет информации об истинном содержании АФИ, а только подтверждает, что оно находится в пределах спецификаций. Вместе с тем, благодаря принципу прозрачности монографий Ph. Eur. (все примеси известны и контролируются монографией), содержание АФИ может быть корректно рассчитано вычитанием примесей из 100 %.

Результаты расследования показали, что для субстанции дипиридамола при входном контроле методом титрования было получено значение 99 % (допуски содержания от 98.5 % до 101.5 %). При этом было найдено 0.25 % примеси А (титруется в условиях КО на субстанцию как дипиридамола и определяется спектрофотометрически в таблетках с фактором отклика 1.0). Таким образом, использование результатов КО для данной субстанции дипиридамола при корректировке закладки АФИ приводит к завышению содержания АФИ в таблетках на 1 %. Корректировки полученных результатов КО на отклонение средней массы от номинального значения и на избыточную закладку АФИ по результатам КО для субстанции достаточно для того, чтобы скорректированные результаты КО для всех серий находились в пределах «гарантирующих» допусков.

Необходимо отметить, что после коррекции результатов КО с учетом всех выявленных факторов, средний результат КО для всех серий отклоняется от номинального значения на 1.9 %. Это отклонение больше, чем максимально допустимая неопределенность результатов анализа для КО (1.6 %), и существенно больше, чем фактическая неопределенность методики КО, оцененная по результатам валидации ($\Delta_{val} = 0.63\%$). Это означает, что остается не выявленным фактор, который статистически значимо смещает результаты КО. Тот факт, что скорректированное значение КО, среднее для

серии, остается в пределах «гарантирующих» допусков содержания для КО для всех лабораторных серий, позволяет классифицировать риск несоответствия ГЛС допускам содержания по КО как низкий. Однако в последующем рутинном анализе амплитуда данных источников варьирования может потенциально критически увеличиться, поскольку они находятся не под контролем. Поэтому на данном этапе не предпринимаются какие-либо дополнительные действия по идентификации этих источников варьирования, однако информация об их наличии должна войти в процесс передачи знаний — в документацию по трансферу аналитической методики. В таком случае оценка влияния и идентификация других влияющих факторов проводятся при последующем рутинном производстве в рамках процедуры непрерывной верификации процесса (Ongoing verification) [13].

Выводы

Применение дисперсионного и регрессионного анализа позволило проанализировать факторы, обуславливающие варьирование содержания АФИ между таблетками дипиридамола лабораторных серий, наработанных при взаимном варьировании технологических параметров таблетирования.

Дисперсионный анализ показал, что варьирование технологических параметров приводит к статистически значимому различию серий по показателю КО. Результаты регрессионного анализа показали, что ОДЕ практически полностью определяется однородностью массы.

Знание продукта и процесса производства позволило идентифицировать критические факторы (регулировка отклонения веса таблетки от номинального значения; корректировка закладки субстанции на результаты количественного определения для субстанции) и провести коррекцию по исключению их влияния. В результате для показателей КО и ОДЕ результаты анализа для всех серий соответствуют «гарантирующим» спецификациям, что свидетельствует о наличии адекватного контроля за процессом и достижении низких значений рисков несоответствия спецификациям, которые не требуют дальнейших корректирующих действий на этапе фармразработки. В соответствии с предложенной концепцией трансфера аналитической методики информацию об идентифицированных источниках варьирования и о наличии статистически значимых неидентифицированных источников включают в процесс передачи знаний в рамках трансфера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества / Леонтьев Д. А. и др. *Фармаком*. 2018. № 2. С. 45-55.
 2. Evaluating Progress in Analytical Quality by Design / Mark Argentine et al. *Pharmaceutical Technology*. 2017. Vol. 41, Issue 4, P. 52-59.
 3. Technical Review of MHRA Analytical Quality by Design Project / Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Gov UK. June 2019. Доступ по ссылке: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/807416/AQbD_Technical_Document_-_Final_04_June_2019.pdf (дата обращения 14.05.2020).
 4. Розробка концепції трансферу аналітичної процедури / Петрус В. В. та ін. Управління якістю в фармації : зб. матеріалів XIV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 126-129.
 5. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину / Петрус В. В. та ін. *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 37-47.
 6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.
 7. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств / Гризодуб А. И. и др. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2004. Т. 2, вип. 1(5). С. 24-34; Там же. 2005. Т. 3, вип. 1(9). С. 60-64.
 8. Bolton S., Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. 4th Ed. / Sanford Bolton, Charles Bon. New York: Marcel Dekker, Inc. 2004. 776 p.
 9. Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: учет факторов неоднородности / Гризодуб А. И. и др. *Фармаком*. 2003. № 3. С. 5-19.
 10. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. Вид. 2-е, випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 526 с.
 11. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology / edited by Dilip M. Parikh. 3rd ed. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences series, V. 198), Informa Healthcare USA, Inc. 2010. 659 p.
 12. Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И. Метрологический контроль результатов анализа: требования к максимально допустимой неопределенности для количественного определения и гарантия качества продукции. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014. № 3(8). С. 10-17.
 13. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices / Food and Drug Administration. CDER January 2011.
- Гризодуб Александр Иванович.** Д-р хим. наук (1990), профессор (1996). Гл. науч. сотр. Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.
- Gryzodub Oleksandr Ivanovych.** Sc. D. in Chemistry (1990). Full Professor (1996). Chief Scientific Officer, Director at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.
- Гризодуб Александр Иванович.** Д-р хим. наук (1990). Професор (1996). Головний наук. співроб. Директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.
- Петрус Василий Васильевич.** Аспирант Национального фармацевтического университета (2016). Инженер опытно-внедренческой лаборатории ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (2015).
- Petrus Vasyly Vasyliovych.** Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy (2016). Engineer of the research and implementation laboratory at PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP» (2015).
- Петрус Василь Васильович.** Аспирант Національного фармацевтичного університету (2016). Інженер дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (2015).
- Леонтьев Дмитрий Анатольевич.** Д-р фарм. наук (2016). Ст. науч. сотр. (2002). Начальник отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.
- Leontiev Dmytro Anatoliiovych.** Sc. D. in Pharmacy (2016). Senior Researcher (2002). Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.
- Леонтьев Димитро Анатолійович.** Д-р фарм. наук (2016). Ст. науч. співроб. (2002). Начальник відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.
- Воловик Наталья Валерьевна.** Канд. фарм. наук (2008). Зам. начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.
- Volovyk Natalia Valeriivna.** Ph. D. in Pharmacy (2008). Deputy Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.
- Воловик Наталя Валеріївна.** Канд. фарм. наук (2008). Заст. начальника відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

УДК 615.2/3.07

Леонтьев Д. А., Терно И. С., Комарова Ю. А.,
Никишина Л. Е., Тиманюк В. А., Гризодуб А. И.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Валидация методики определения содержания сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в субстанции фенсукцинала

В нашей предыдущей работе была разработана методика определения сопутствующих примесей в субстанции фенсукцинала методом обращенно-фазовой жидкостной хроматографии в изократических условиях с детектированием в УФ-области спектра, обосновано нормирование содержания сопутствующих примесей и предложен проект теста на пригодность хроматографической системы. Целью данной работы является валидация разработанной методики в полном объеме в соответствии с требованиями ГФУ/ЕФ, за исключением специфичности, которая была изучена ранее. Для валидации методики были синтезированы и охарактеризованы как стандартные образцы примеси (технологические и продукты деградации) по показателям «Подлинность» и «Чистота». Для их характеристики использовали ВЭЖХ, протонный ядерно-магнитный резонанс (ЯМР ^1H) и термогравиметрический анализ. Неопределенность присвоенных значений стандартных образцов примесей не превышала 0.32 от максимально допустимой неопределенности результатов анализа методики 5 % (т.е. ≤ 1.6 %). Валидационные характеристики оценивали исходя из требований к максимально допустимой неопределенности методики. В рамках изучения робастности была подтверждена стабильность через 24 ч для раствора сравнения и испытуемого раствора. Также продемонстрирована устойчивость методики при небольших изменениях условий анализа, задаваемых аналитиком, и при использовании другой аналогичной колонки (эксперимент совмещен с подтверждением внутрिलाбораторной прецизионности). В соответствии с подходом ГФУ в одном эксперименте подтверждены линейность, правильность и прецизионность методики для диапазона 25-130 % от предельно допустимого содержания примесей на 9 модельных растворах с концентрацией примесей, равномерно охватывающей данный диапазон. Предел количественного определения был рассчитан из результатов изучения линейности и подтвержден экспериментально для концентрации 25 %.

Валидационные исследования подтвердили корректность предложенного при разработке методики теста на пригодность хроматографической системы по степени разделения для критической пары пиков, коэффициенту симметрии и эффективности колонки. Показано, что при последующем рутинном анализе требования к схожимости площадей пиков, обеспечивающие достижение требуемой неопределенности результатов анализа, будут с большой надежностью выполняться уже для двух параллельных хроматограмм.

Ключевые слова: валидация аналитической методики, сопутствующие примеси, фенсукцинал, характеристика стандартных образцов примесей, максимально допустимая неопределенность результатов анализа, высокоэффективная жидкостная хроматография, термогравиметрия, ядерный магнитный резонанс.

UDC 615.2/3.07

Summary

Leontiev D. A., Terno I. S., Komarova Ju. A., Nikishyna L. Ye., Timanyuk V. O., Gryzodub O. I.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Validation of an HPLC method for the determination of related impurities in the substance of fensuccinal

In our previous work, a method for determining related impurities in the substance of fensuccinal by reversed-phase liquid chromatography under isocratic conditions with detection in the UV region was developed, limits on contents for related impurities were substantiated, and a design test for the system suitability was proposed. This work aimed to validate the developed procedure in full following the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU)/Ph. Eur. except for the specificity that has been studied earlier. For validation, the reference standards of impurities (technological and degradation products) were synthesized and characterized for *Identification* and *Purity* by HPLC, proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) and thermogravimetry. The uncertainty of the assigned values of impurity reference standards did not exceed 0.32 of the target measurement uncertainty of 5 % (i.e. ≤ 1.6 %). Validation characteristics were evaluated based on the requirements for the target uncertainty of the method. As part of the robustness study, stability after 24 hours was confirmed for the reference and test solutions. The method has also shown to be stable when making small changes in the analysis conditions set by analysts and using another similar column (the experiment was combined with the confirmation of intralaboratory precision). By the SPhU approach, the linearity, accuracy, and precision of the method were confirmed in a single experiment for a range of 25 % - 130 % of the maximum permissible impurity content using nine model solutions with an impurity concentration uniformly covering the range. The limit of detection was calculated from the results of the linearity study and experimentally confirmed for the concentration of 25 %. The validation studies confirmed the correctness of the system suitability test proposed in the method development for the degree of separation for the critical pair of peaks, the symmetry coefficient, and the column efficiency. It was shown that in the subsequent routine analysis, the requirements for the convergence of the peak areas that ensure reaching of the required uncertainty could be fulfilled, with high reliability, for two parallel chromatograms.

Keywords: method validation, related impurities, fensuccinal, impurity reference standards characterisation, maximum permissible measurement uncertainty, high-performance liquid chromatography, thermogravimetry, nuclear magnetic resonance.

УДК 615.2/3.07

Резюме

Леонтьев Д. А., Терно І. С., Комарова Ю. А., Нікішина Л. Є., Тіманюк В. О., Гризодуб О. І.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна
Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Валідація методики визначення вмісту супровідних домішок методом ВЕРХ в субстанції фенсукцинала

У нашій попередній роботі була розроблена методика визначення супровідних домішок у субстанції фенсукцинала методом оберненофазової рідинної хроматографії в ізократичних умовах із детектуванням в УФ-діапазоні спектра, обґрунтоване нормування вмісту супровідних домішок і запропонований проєкт тесту на придатність хроматографічної системи. Метою цієї роботи є валідація розробленої методики в повному обсязі відповідно до вимог ДФУ/ЄФ, за винятком специфічності, яка була вивчена раніше. Для валідації методики були синтезовані й охарактеризовані як стандартні зразки домішки (технологічні й продукти деградації) за показниками «Ідентифікація» і «Чистота». Для їх характеристики використовували ВЕРХ, протонний ядерно-магнітний резонанс (ЯМР ^1H) і термогравіметричний аналіз. Невизначеність привласнених значень стандартних зразків домішок не перевищувала 0.32 від максимально допустимої невизначеності результатів аналізу методики 5 % (тобто ≤ 1.6 %). Валідаційні характеристики оцінювали на підставі вимог до максимально допустимої невизначеності методики. У межах вивчення робастності була підтверджена стабільність через 24 год для розчину порівняння і випробовуваного розчину. Також продемонстрована стійкість методики в разі невеликих змін умов аналізу, що задаються аналітиком, і в разі використання іншої аналогічної колонки (експеримент суміщений із підтвердженням внутрішньолaborаторної прецизійності). Відповідно до підходу ДФУ в одному експерименті підтвержені лінійність, правильність і прецизійність методики для діапазону 25-130 % від гранично допустимого вмісту домішок на 9 модельних розчинах із концентрацією домішок, що рівномірно охоплює цей діапазон. Межа кількісного визначення була розрахована з результатів вивчення лінійності й підтверджена експериментально для концентрації 25 %.

Валідаційні дослідження підтвердили коректність запропонованого під час розробки методики тесту на придатність хроматографічної системи за ступенем розділення для критичної пари піків, коефіцієнтом симетрії та ефективністю колонки. Показано, що під час подальшого рутинного аналізу вимоги до збіжності площ піків, що забезпечують досягнення потрібної невизначеності результатів аналізу, будуть із чималою надійністю виконуватися вже для двох паралельних хроматограм.

Ключові слова: валідація аналітичної методики, супровідні домішки, фенсукцинал, характеристика стандартних зразків домішок, максимально допустима невизначеність результатів аналізу, високоефективна рідинна хроматографія, термогравіметрія, ядерний магнітний резонанс.

Введение

Субстанция фенсукцинал — β -фенилэтил-амид-2-оксисукцинаниловой кислоты. Данная субстанция была синтезирована в лаборатории синтеза антидиабетических соединений ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины» [1].

Ранее была разработана методика определения сопутствующих примесей в субстанции фенсукцинала [2]. Субстанция фенсукцинал не описана в фармакопеях, поэтому все разработанные методики контроля качества субстанции должны быть валидированы в полном объеме в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [3].

Для проведения контроля качества по спецификации, а также для проведения валидации необходимо использовать фармакопейные или рабочие стандартные образцы примесей с известными характеристиками, подтвержденными документально [3]. Спецификой данной работы является то, что субстанция и все технологические примеси / продукты деградации (кроме примеси Е — коммерчески доступный реактив) были синтезированы разработчиком препарата.

В связи с этим основными задачами данной работы были:

1) проведение характеристики примесей, используемых для разработки и валидации методики, в требуемом объеме;

2) проведение валидации методики в полном соответствии с требованиями ГФУ, международных руководящих документов [4-6], а также с учетом научных рекомендаций [7];

3) на основании результатов, полученных в процессе валидации, подтверждение корректности требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы», которые были предложены в процессе разработки методики.

Теоретическая часть**Валидационные характеристики, изучение которых необходимо**

Контроль содержания примесей в лекарственном средстве (ЛС) сочетает в себе признаки предельного и количественного испытаний [7], поскольку методики определения сопутствующих примесей становятся количественными испытаниями при исследованиях стабильности ЛС в процессе хранения при установлении допусков содержания примесей. Валидационными характеристиками количественных хроматографических методик являются: специфичность; линейность, правильность и прецизионность в диапазоне применения методики;

предел количественного определения (ПКО). Также обязательной для исследования валидационной характеристикой методики является робастность. В результате изучения валидационных характеристик разрабатывается или подтверждается корректность теста на пригодность хроматографической системы.

Основными задачами изучения робастности для хроматографических испытаний являются:

- подтверждение стабильности растворов во времени, которое необходимо для выполнения анализа, и в случае необходимости, для проведения изучения причины получения результатов, не соответствующих спецификации (OOS). Для метода жидкостной хроматографии обычно стабильность подтверждают для времени 24 ч (с учетом возможности работы с автосамплером);
- подтверждение воспроизводимости методики на аналогичной колонке;
- подтверждение устойчивости методики при небольших изменениях условий анализа, задаваемых аналитиком. Обычно такие изменения задают с учетом максимально допустимых изменений в методике, при которых она остается валидированной [8].

Доказательства специфичности методики с применением стрессовых воздействий приведены в статье [2].

Диапазон исследуемых концентраций в нормализованных координатах для методики количественного контроля примесей [3, 7] можно принять следующим: не менее 25 % и не более 125 % от предельно допустимого содержания примеси Δ_{Imp} . При валидации использовали требования к неопределенности методики контроля примесей как к количественному испытанию в соответствии с требованиями ГФУ: $\Delta_{Imp} \leq 5\%$.

Для количественных испытаний в соответствии с рекомендациями ГФУ рационально совместить изучение линейности, правильности и прецизионности и проводить исследования на 9 различных концентрациях.

В соответствии с требованиями ГФУ ПКО рассчитывают из данных по линейности и подтверждают анализом раствора с концентрацией, близкой к ПКО.

Характеризация веществ сравнения — примесей, используемых для валидации методики

Если для идентифицированных примесей установлены индивидуальные пределы содержания [9, 10], рекомендуется использовать стан-

дартные образцы примесей, прилагать типичную хроматограмму или указывать относительные времена удерживания примесей. В данном случае сопутствующие примеси элюируются достаточно близко друг к другу (см. хроматограмму для идентификации примесей [2]), при этом фактор отклика для различных примесей выходит за диапазон $\pm 20\%$ от отклика субстанции. Поэтому было принято решение использовать стандарты примесей, а не описание хроматограммы. Однако использование стандартных образцов возможно лишь при условии, что они достаточно хорошо охарактеризованы для данного применения ([3], Раздел В.1).

По требованиям ГФУ/ЕФ [11] стандартный образец примеси специфицируют по подлинности и чистоте. Подтверждение подлинности стандартного образца рекомендуется проводить спектральными методами. Определение чистоты обычно проводят методами хроматографического разделения (для сопутствующих примесей), а также проводят определение содержания летучих примесей — определение потери в массе при высушивании может при определенных обстоятельствах заменить отдельное определение воды и остаточных количеств органических растворителей. Для характеристики синтезированных образцов примесей, для которых отсутствует спецификация, целесообразно использовать термический анализ [12], позволяющий проводить исследования с использованием небольших навесок анализируемого вещества и одновременно получить информацию о природе воды в веществе (физически сорбированная или химически связанная и т. п.), а также оценить диапазон температуры плавления вещества. Такая информация представляет интерес при дальнейшей разработке спецификаций на данную примесь при ее разработке в качестве официального стандартного образца. Это позволяет также изучить проблемы, связанные с возможной неоднородностью образцов примесей.

Неопределенность присвоенного значения стандартного образца примеси (Δ_{Co}) в соответствии с принципом незначимости [3] не должна превышать 0.32 от максимально допустимой неопределенности результатов анализа методики (Δ_{Imp}), т. е. для фенсукцинала: $\Delta_{Co} \leq 1.6\%$.

Пригодность хроматографической системы

Если критерии пригодности хроматографической системы предложены в процессе разработки методики, результаты, полученные при валидации методики, должны подтвердить их корректность. Занижение уровня требований

может привести к невозможности определения примесей с необходимым пределом обнаружения. Чрезмерное приближение требований к фактическим результатам (ужесточение требований) может привести к необоснованной браковке хроматографической системы, которая вполне корректно позволяет контролировать примеси. Поэтому при разработке теста «Пригодность хроматографической системы» желательно использовать статистические подходы, а также научные данные.

Пригодность хроматографической системы обычно контролируют следующим набором показателей [8]:

- коэффициент разделения (для критической пары пиков);
- коэффициент симметрии пика примеси;
- эффективность (число теоретических тарелок).

Также обязательным требованием пригодности хроматографической системы является сходимость площадей пиков при параллельных измерениях.

Экспериментальная часть

Приборы и материалы

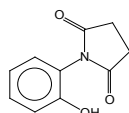
Регистрацию ЯМР-спектров проводили на базе Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (Харьков) с использованием ЯМР-спектрометра Varian Mercury VX-200 фирмы Varian, Inc.

Регистрацию термограмм проводили на базе Национального фармацевтического университета (Харьков) с использованием дериватографа Q-1500 D фирмы F. Paulik.

Работы методом жидкостной хроматографии проводили на базе Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный

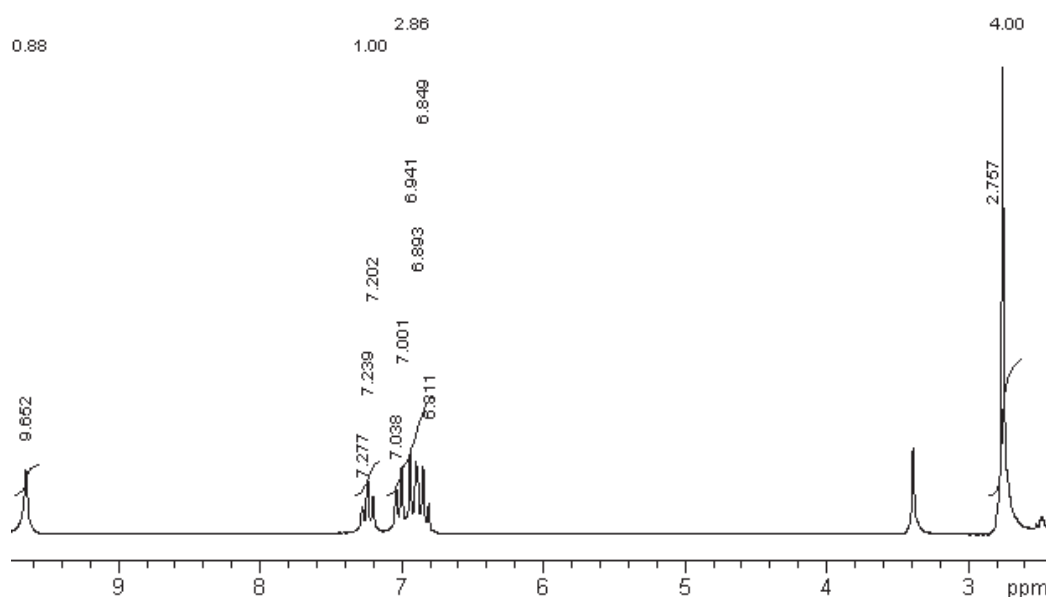
Таблица 1

Данные ЯМР-спектрометрии примеси А фенсукцинала



¹ H-химический сдвиг (ppm)	Мультиплетность	Интегрированные значения	Интерпретация
9.65	BS	1	ОН
От 7.28 до 6.81	M	4	Ar-H
2.76	S	4	2 CH ₂
		Суммарно: 9	
Растворитель: DMSO — d₆ 2.48 ppm			

Рисунок 1



ЯМР-спектр примеси А

центр качества лекарственных средств» (Харьков) с использованием жидкостного хроматографа Waters 2690 Alliance с диодно-матричным детектором, модель 996, программное обеспечение Millenium®, версия 3.15.

Использовали мерную посуду класса А; весы аналитические AG 204 фирмы Mettler Toledo с погрешностью взвешивания менее 0.2 мг.

Методику валидировали на ее пригодность детектировать следующие специфицированные примеси фенсукцинала:

- А. N-(*o*-гидроксифенил)-сукцинимид (2-оксифенил-N-сукцинимид);
- В. N-(фенилэтил)-сукцинимид (β-фенилэтилсукцинамид);
- С. (*o*-гидроксифенил)-амид янтарной кислоты (2-оксисукцинаниловая кислота);
- Д. фенилэтиламид янтарной кислоты;
- Е. *o*-аминофенол.

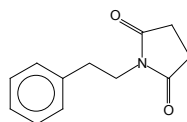
Примеси А – Д синтезированы в лаборатории. Примесь Е является коммерчески доступным реактивом.

Методика анализа

Определение сопутствующих примесей субстанции фенсукцинала проводили методом обращенно-фазовой жидкостной хроматографии в изократических условиях с детектированием в УФ-области спектра при длине волны 210 нм. Использовали колонку размером 250 мм × 4.6 мм, заполненную силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы использована смесь растворов натрия октансульфоната в фосфатном буферном растворе pH 2.5 – метанол P2 – ацетонитрил для хроматографии P (54:26:20).

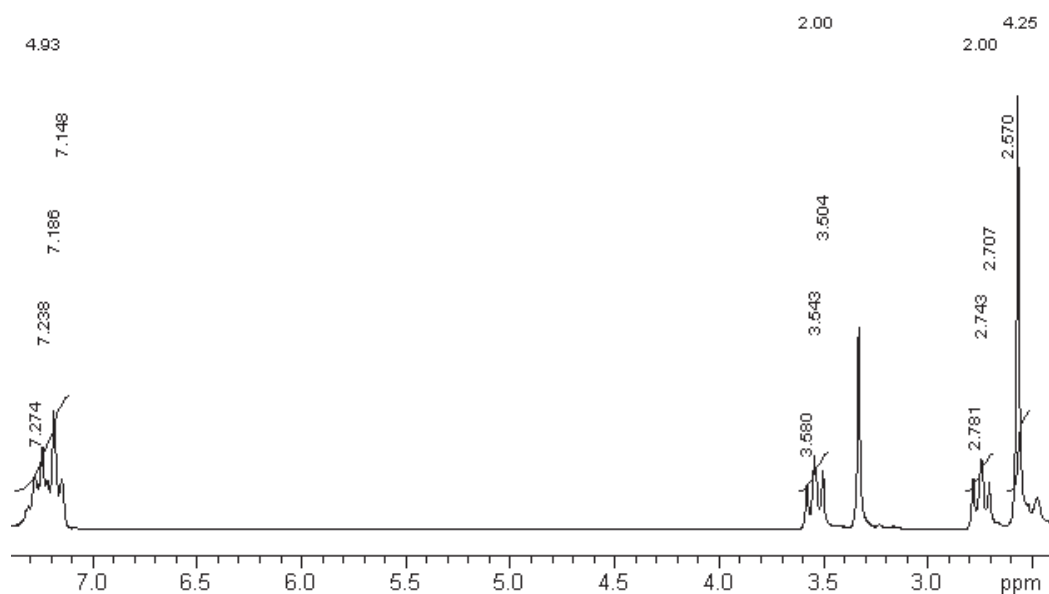
Таблица 2

Данные ЯМР-спектроскопии примеси В фенсукцинала



¹ H-химический сдвиг (ppm)	Мультиплетность	Интегрированные значения	Интерпретация
От 7.27 до 7.15	M	5	Ar-H
От 3.58 до 3.50	T	2	CH ₂
От 2.78 до 2.71	T	2	CH ₂
2.57	S	4	2CH ₂
		Суммарно: 13	
Растворитель: DMSO — d ₆ 2.48 ppm			

Рисунок 2



ЯМР-спектр примеси В

Характеризация стандартных образцов — примесей

Идентификацию стандартных образцов специфицированных примесей заявленной структуры проводили методом ядерно-магнитного резонанса на протонах (ЯМР ^1H). Полученные спектры и их интерпретация для образцов примесей А, В, С и D представлены в Табл. 1-4 соответственно.

Спектры ЯМР ^1H примесей А, В, С и D содержат сигналы всех имеющихся в их структуре протон-содержащих фрагментов и полностью подтверждают их строение.

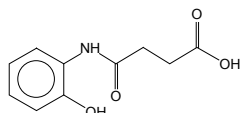
Определение хроматографической чистоты стандартных образцов специфицированных примесей субстанции фенсукцинала проводили в условиях анализа сопутствующих примесей

этой субстанции. Результаты исследований приведены в Табл. 6 и представлены на Рис. 5-9.

Термический анализ проводили в неизотермических условиях со следующими параметрами: на воздухе при атмосферном давлении в интервале температур от 25 °С до 130 °С при линейном повышении температуры со скоростью 5 °С/мин ($n = 2$) с одновременной регистрацией интегральных (ТГ) и дифференциальных (ДТГ) кривых изменений массы изучаемого образца и дифференциального изменения температуры (ДТА). Указанная скорость нагрева обеспечивает идентичность температур по всему объему изучаемого образца в процессе испытания. Значения потери в массе Δm для образцов примесей А, В, С и D приведены в Табл. 6. При дальнейшем повышении температуры на

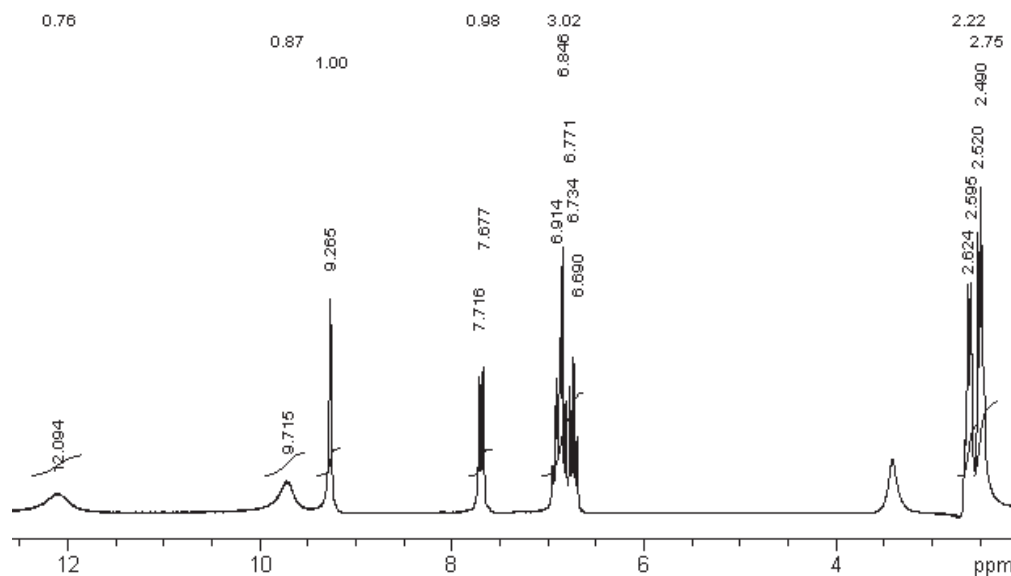
Таблица 3

Данные ЯМР-спектроскопии примеси С фенсукцинала



^1H -химический сдвиг (ppm)	Мультиплетность	Интегрированные значения	Интерпретация
12.09	BS	1	COOH
9.72	BS	1	OH
9.27	S	1	NH
От 7.72 до 7.69	M	4	Ar-H
От 2.62 до 2.59	d	2	CH ₂
От 2.52 до 4.49	d	2	CH ₂
		Суммарно: 11	
Растворитель: DMSO — d₆ 2.48 ppm			

Рисунок 3



ЯМР-спектр примеси С

полученной термограмме по эндотермическим экстремумам на кривой ДТА проводили оценку температуры плавления стандартных образцов А, В и С и подтверждение данных по температуре плавления образца Е.

Результаты исследований, проведенных методами ЯМР-спектроскопии, жидкостной хроматографии и термического анализа, позволяют охарактеризовать образцы примесей по подлинности и чистоте с присвоенным значением содержания по основному веществу [11] (Табл. 1-6).

Неопределенность присвоенных значений стандартных образцов примесей (Табл. 6) не превышает 0.32 от максимально допустимой неопределенности результатов анализа методики (Δ_{Imp}): $\Delta_{CO} \leq 1.6 \%$, т. е. выполняется соответствие

принципу незначимости [3, 11]. Стандартные образцы примесей фенсукцинала могут использоваться в количественных испытаниях на содержание сопутствующих примесей.

Валидация методики анализа

Специфичность методики доказана в предыдущей публикации [2].

Робастность

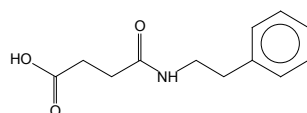
1) Подтверждение стабильности растворов во времени

При изучении стабильности необходимо выполнение следующих требований:

— для раствора сравнения значения «найдено/введено» (Z_i) для каждой примеси на хрома-

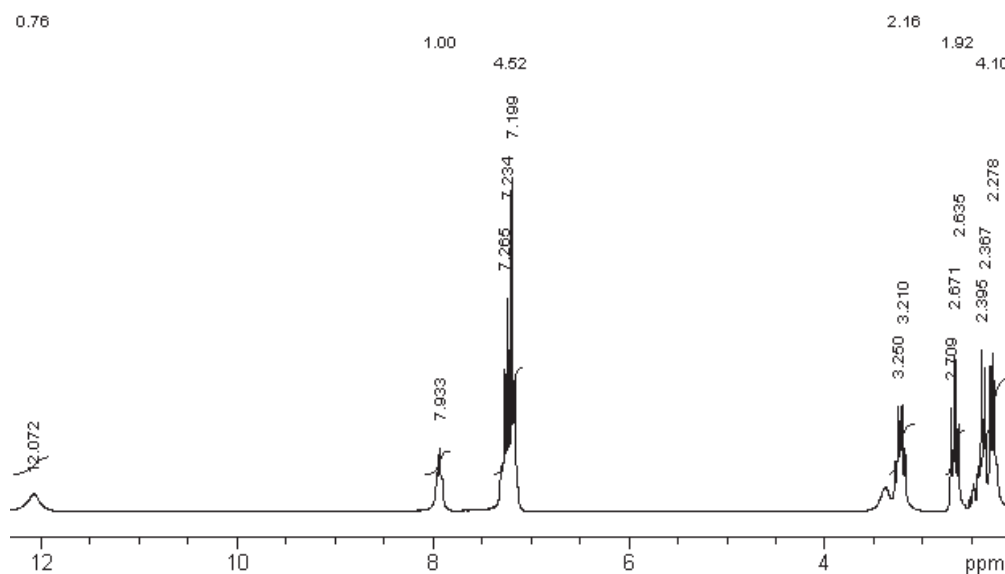
Таблица 4

Данные ЯМР-спектрометрии примеси D фенсукцинала



¹ H-химический сдвиг (ppm)	Мультиплетность	Интегрированные значения	Интерпретация
12.07	BS	1	COOH
7.93	T	1	NH
От 7.23 до 7.19	M	5	Ar-H
От 3.25 до 3.21	M	2	CH ₂
От 2.71 до 2.67	T	2	CH ₂
От 2.39 до 2.28	dd	4	2CH ₂
		Суммарно: 15	
Растворитель: DMSO — d ₆ 2.48 ppm			

Рисунок 4



ЯМР-спектр примеси D

тограммах свежеприготовленного раствора сравнения и раствора сравнения через 24 ч после приготовления не должны отличаться от 100 % более чем на ($\Delta_{Imp} \times 0.32 = 1.6\%$); — значения найденного содержания каждой примеси на хроматограммах испытуемого раствора субстанции через 24 ч после приготовления не должны отличаться от значений для свежеприготовленного испытуемого раствора субстанции ($\Delta|Z_i|$) более чем на $\sqrt{2} \times \Delta_{Imp} \times 0.32$ (2.3 % для каждой примеси).

Расчет содержания примесей в свежеприготовленном растворе сравнения и через 24 ч после приготовления представлен в Табл. 7.

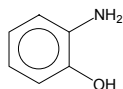
Расчет содержания примесей в свежеприготовленном испытуемом растворе и через 24 ч после приготовления представлен в Табл. 8. Как видно из этой таблицы, полученные результаты отвечают требованиям к стабильности растворов.

2) *Подтверждение устойчивости методики при небольших изменениях условий анализа, задаваемых аналитиком*

Хроматографировали модельный раствор, содержащий все характеризующие примеси в концентрации, близкой к предельно допусти-

Таблица 5

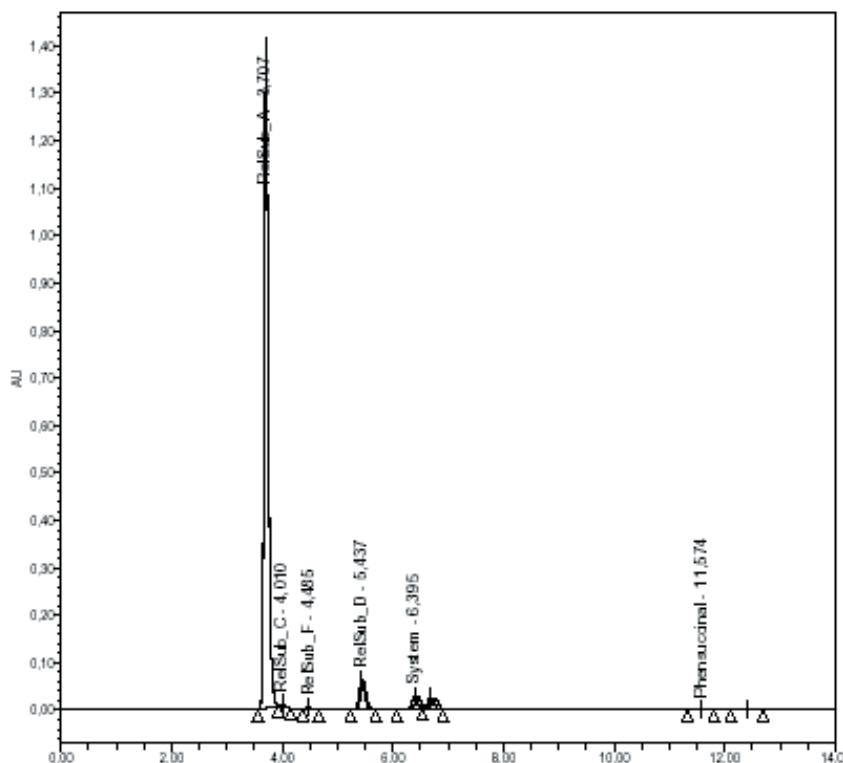
Физико-химические характеристики примеси Е фенсукцинала (коммерчески доступный реактив)*



Показатель качества	Требования	Соответствие
Массовая доля диазотирующихся веществ в расчете на 2-аминофенол в сухом продукте	не менее 97.5 %	98.0 %
Массовая доля воды	не более 0.5 %	0.34 %
Температура начала плавления, °C	не менее 170.5	170.5
Заключение:		соответствует ТУ 6-14-64-76

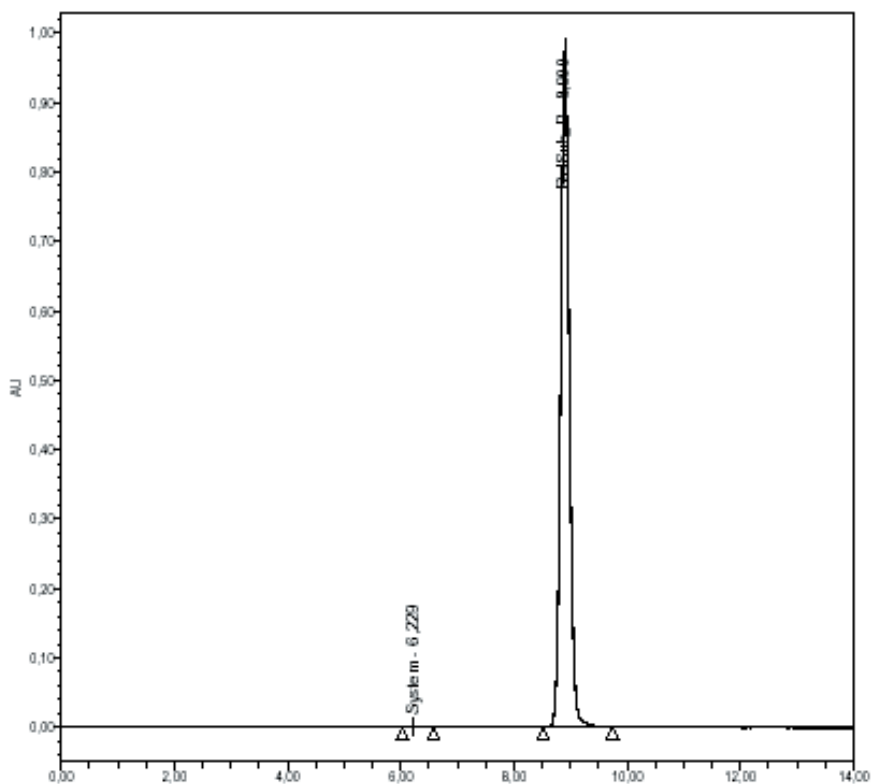
* Данные спецификации на 2-аминофенол, производитель — рубежанское ПО «Краситель», Украина, паспорт № 4226.

Рисунок 5



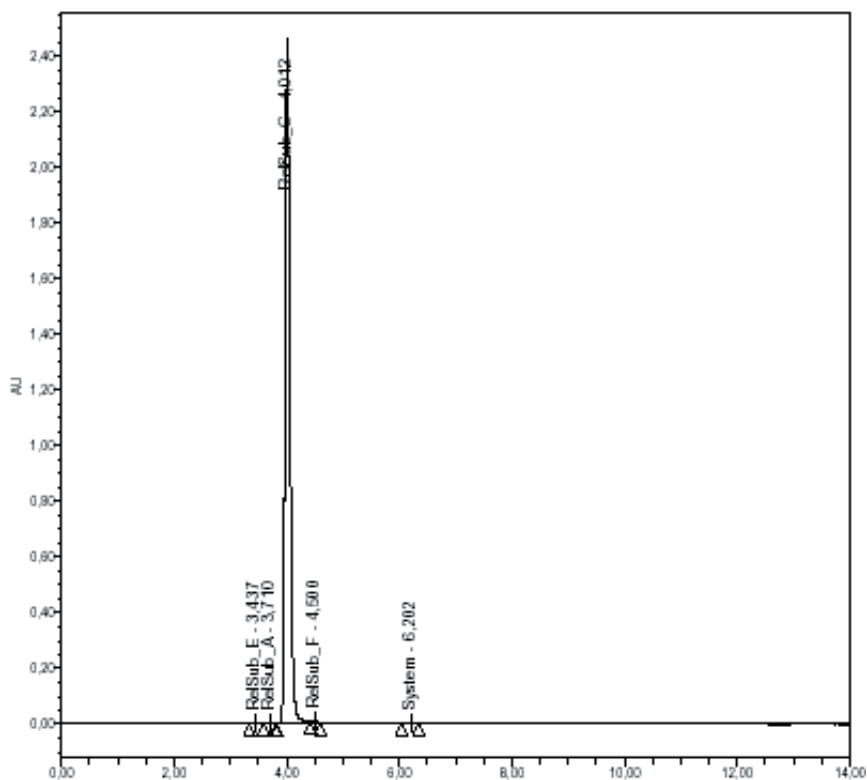
Хроматограмма примеси А фенсукцинала с содержанием примеси 0.1 % относительно субстанции фенсукцинала

Рисунок 6



Хроматограмма примеси В фенсукцинала с содержанием примеси 0.1 % относительно субстанции фенсукцинала

Рисунок 7



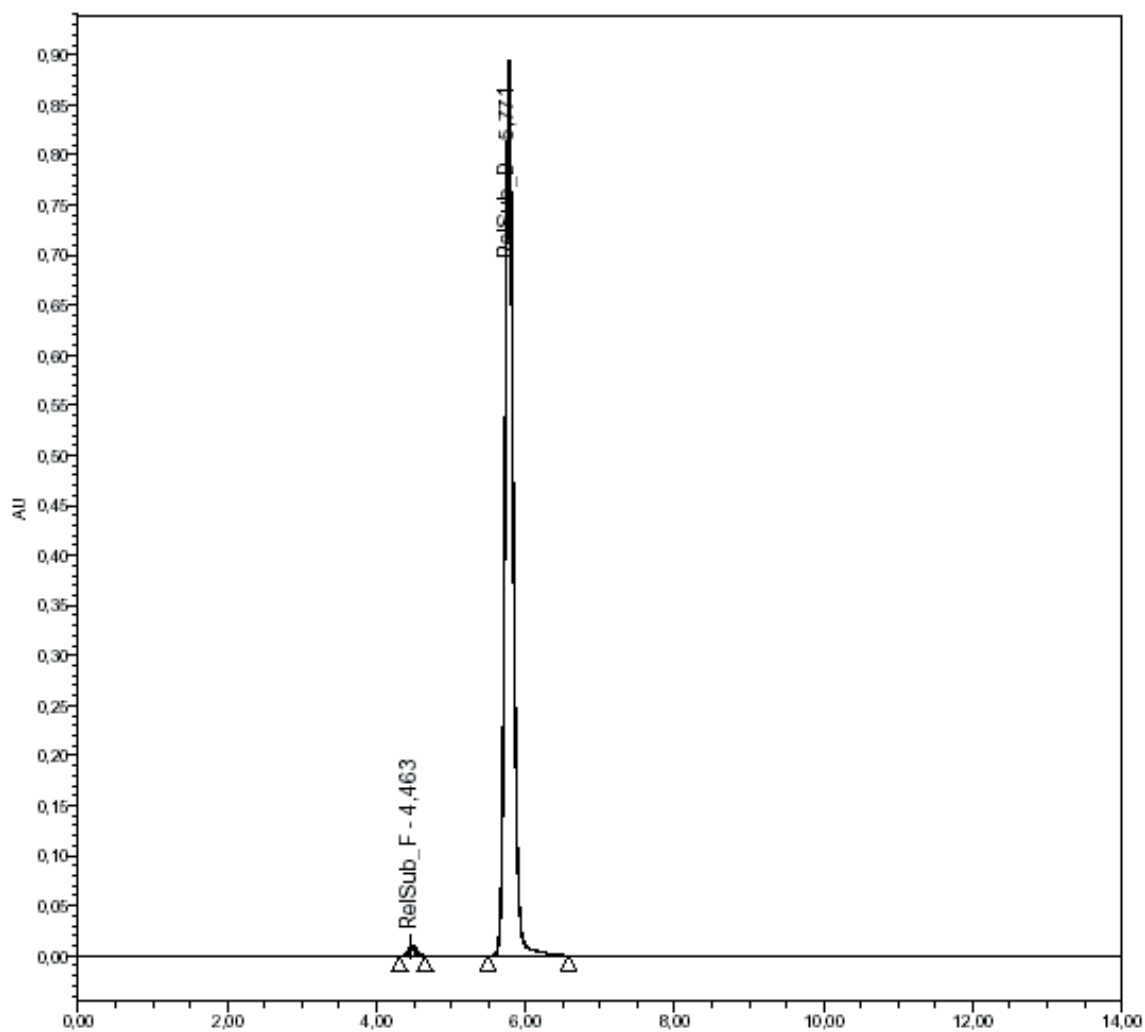
Хроматограмма примеси С фенсукцинала с содержанием примеси 0.1 % относительно субстанции фенсукцинала

Таблица 6

Результаты испытаний стандартных образцов примесей фенсукцинала на подлинность и чистоту

Испытание/спецификация	Примеси				
	А	В	С	Д	Е
Идентификация (ЯМР)	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует	—
Температура плавления, °С (ДТА)	173-174	136-138	132-134	—	170-172
Потеря в массе при высушивании, Δm, % (ТГ)	3.0	1.6	1.2	2.1	—
Хроматографическая чистота (ВЭЖХ), %	93.71	99.84	99.73	99.22	99.91
Содержание основного вещества вычитанием примесей из 100 %	90.71	98.2	98.5	97.1	99.9
Неопределенность аттестованного значения (Δ _{с0}), %	0.32	0.32	0.03	0.63	—

Рисунок 8



Хроматограмма примеси D фенсукцинала с содержанием примеси 0.1 % относительно субстанции фенсукцинала

Таблица 7

Результаты проверки стабильности раствора сравнения

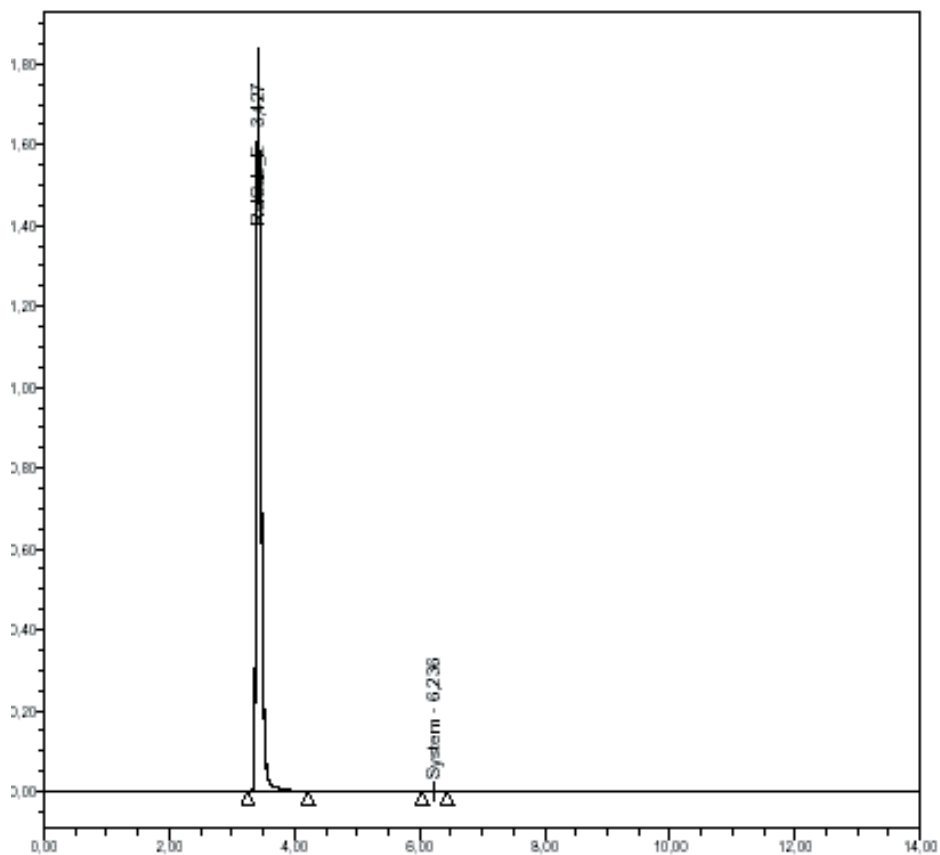
Значение	Примесь				
	A	B	C	D	E
Содержание примеси через 24 ч относительно свежеприготовленного раствора, %	100.01	100.37	99.27	100.35	100.07
Разница содержания от 100 %	0.01	0.37	0.73	0.35	0.07
Критерий приемлемости: $\leq 1.6\%$	выполняется	выполняется	выполняется	выполняется	выполняется

Таблица 8

Результаты проверки стабильности испытуемого раствора

Значение	Примесь				
	A	B	C	D	E
Отношение «найдено/введено» в свежеприготовленном модельном растворе, Z_1 , %	99.29	100.64	101.20	99.85	100.80
Отношение «найдено/введено» в модельном растворе через 24 ч, Z_2 , %	100.91	102.18	100.21	101.03	98.67
Разница содержания примесей, $ \Delta Z_i $	1.63	1.54	0.99	1.18	2.12
Критерий приемлемости: $ \Delta Z_i \leq 2.3\%$	выполняется	выполняется	выполняется	выполняется	выполняется

Рисунок 9



Хроматограмма примеси Е фенсуцинала с содержанием примеси 0.1 % относительно субстанции фенсуцинала

мой, в условиях методики (программа «0/0/0»), получая по три параллельные хроматограммы. Затем этот же раствор хроматографировали, варьируя условия анализа, и сравнивали полученные результаты определения содержания каждой примеси с таковыми, полученными в условиях методики. Концентрацию буферного раствора варьировали в пределах 2 % абс. от

указанной в методике ((54 ± 1) %), концентрацию метанола варьировали в пределах 1.6 % ((26 ± 0.8) %), концентрацию ацетонитрила варьировали в пределах 1.2 % ((20 ± 0.6) %).

Варьирование состава подвижной фазы представлено в Табл. 9.

По описанным программам варьирования состава подвижной фазы получали хромато-

Таблица 9

Варьирование состава подвижной фазы

Программа	Концентрация буферного раствора, %	Концентрация метанола, %	Концентрация ацетонитрила, %
0/0/0	54.0	26.0	20.0
+ / + / -	54.4	26.2	19.4
+ / - / -	55.0	25.4	19.6
+ / - / +	54.6	25.2	20.2
- / - / +	53.6	25.8	20.6
- / + / +	53.0	26.6	20.4
- / + / -	53.4	26.8	19.8

Таблица 10

Результаты исследования устойчивости аналитической системы (температура термостата колонки 37 °С)

Программа	Примесь									
	E		A		C		D		B	
	S* _{cp}	ΔS/S**, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %
0/0/0	176277	—	183498	—	239257	—	132081	—	214393	—
+ / + / -	170066	-3.52	174909	-4.68	236684	-1.08	130339	-1.32	207920	-3.02
+ / - / -	171277	-2.84	177124	-3.47	237286	-0.82	130553	-1.16	205009	-4.38
+ / - / +	174970	-0.74	178438	-2.76	238110	-0.48	129642	-1.85	207785	-3.08
- / - / +	177664	0.79	178279	-2.84	239031	-0.09	130210	-1.42	209328	-2.36
- / + / +	177287	0.57	176794	-3.65	236096	-1.32	129443	-2.00	208151	-2.91
- / + / -	176426	0.08	177579	-3.23	237707	-0.65	129921	-1.64	210277	-1.92
Требования	ΔS/S 100 % ≤ Δ _{Imp} = 5 %									

S*_{cp} — средняя площадь пика (n = 3);

**ΔS/S, % — изменение площади пика относительно номинального варианта, в процентах.

Таблица 11

Результаты исследования устойчивости аналитической системы (температура термостата колонки 43 °С)

Программа	Примесь									
	E		A		C		D		B	
	S* _{cp}	ΔS/S**, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %	S _{cp}	ΔS/S, %
0/0/0	176277	—	183498	—	239257	—	132081	—	214393	—
+ / + / -	173273	-1.70	181905	-0.87	238939	-0.13	131398	-0.52	214396	0.00
+ / - / -	173873	-1.36	179417	-2.22	237865	-0.58	130944	-0.86	212841	-0.72
+ / - / +	177045	0.44	179688	-2.08	237620	-0.68	131625	-0.35	211530	-1.34
- / - / +	179860	2.03	178970	-2.47	237782	-0.62	131203	-0.66	210506	-1.81
- / + / +	180197	2.22	177706	-3.16	237044	-0.92	131826	-0.19	210101	-2.00
- / + / -	177092	0.46	177099	-3.49	237336	-0.80	131162	-0.70	211161	-1.51
Требования	ΔS/S 100 % ≤ Δ _{Imp} = 5 %									

S*_{cp} — средняя площадь пика (n = 3);

**ΔS/S, % — изменение площади пика относительно номинального варианта, в процентах.

граммы при температуре 37 °С и 43 °С (т. е. $(40 \pm 3) \text{ }^\circ\text{C}$ от указанной в методике).

Результаты хроматографирования испытуемого раствора согласно выбранной программе варьирования состава подвижной фазы при температуре 37 °С приведены в Табл. 10, при температуре 43 °С — в Табл. 11.

Полученные результаты подтверждают, что методика робастна в данных пределах варьирования условий хроматографирования.

Линейность, прецизионность, правильность

Требования к линейности были установлены в соответствии с рекомендациями ГФУ [3].

Исследование проводилось на 9 уровнях

концентраций, в области от 25 % до 130 % от предельно допустимого содержания примеси в субстанции (Табл. 12).

Как видно из данных Табл. 12, требования к линейности выполняются для каждой примеси фенсукцинала в диапазоне концентраций от 25 % до 130 %.

Правильность и прецизионность оценивали по результатам, полученным в разделе «Линейность», оценивая значение «найденно-введено».

Как видно из данных Табл. 13, методика анализа характеризуется приемлемой правильностью и прецизионностью.

Таблица 12

Метрологические характеристики линейной зависимости

Наименование	<i>b</i>	<i>s_b</i>	<i>a</i>	<i>s_a</i>	<i>s₀/b</i>	<i>r</i>
Примесь А	0.9972	0.0171	0.41	1.4516	1.74	0.9993
Примесь В	1.0102	0.0087	0.61	0.7380	0.87	0.9998
Примесь С	1.0168	0.0077	0.69	0.6574	0.77	0.9999
Примесь D	0.9925	0.0054	0.39	0.4545	0.55	0.9999
Примесь E	0.9885	0.0118	0.73	1.0034	1.21	0.9997
Критерии (для диапазона (25.0-130.0) %, число точек 9)	—		1) $\leq 1.8946 s_{ai}$ $\leq 0.86^*$; 2) если не выполняется 1), то ≤ 2.1	—	≤ 2.6	≥ 0.9984

* Критерий к свободному члену *a* указан для примеси D (наиболее жесткий для фактически используемых концентраций).

Таблица 13

Результаты проверки правильности и прецизионности

Параметры	Примеси фенсукцинала				
	Примесь А	Примесь В	Примесь С	Примесь D	Примесь E
Требования к δ 1) статистическая незначимость	≤ 1.03	≤ 0.56	≤ 0.86	≤ 0.49	≤ 0.90
Требования к δ 2) практическая незначимость	≤ 1.6	≤ 1.6	≤ 1.6	≤ 1.6	≤ 1.6
Значение	0.41	0.10	0.54	0.09	0.06
Требования к Δ_z	≤ 5.0	≤ 5.0	≤ 5.0	≤ 5.0	≤ 5.0
Значение	3.1	1.67	2.57	1.46	2.69
Вывод	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует

Таблица 14

Результаты исследования внутрилабораторной прецизионности

Содержание примесей, найденное в модельном растворе, %				
А	В	С	D	Е
<i>День 1, аналитик 1, колонка 1</i>				
99.29	100.64	101.20	99.85	100.80
<i>День 2, аналитик 2, колонка 2</i>				
99.57	99.60	101.39	101.82	99.69
Разница между найденным содержанием примесей, %				
0.29	1.04	0.19	1.91	1.11
Критерий приемлемости: разница между содержанием примесей Δ_{intra} %, ≤ 7.07				< 7.07

Внутрилабораторная прецизионность

Для оценки внутрилабораторной прецизионности проводили анализ модельного раствора разные аналитики, в разные дни и на разных аналитических колонках. Результаты представлены в Табл. 14.

Предел количественного определения и предел обнаружения

Рассчитанные значения ПО и ПКО значительно ниже критических значений ПО и ПКО,

что является доказательством устойчивости результатов анализа при определении примесей согласно данной методики (Табл. 15).

Пригодность хроматографической системы

Требования к критериям пригодности хроматографической системы установлены при разработке методики в соответствии с требованиями ГФУ [8], а также исходя из специфики методики [2]:

Таблица 15

Результаты расчета ПО и ПКО

Примесь фенсукцинала	s_a	b	ПКО, %	Критическое значение для ПКО, %	ПО, %	Критическое значение для ПО, %
Примесь А	0.0171	0.997	0.170	32	0.057	10
Примесь В	0.0087	1.010	0.085		0.028	
Примесь С	0.0077	1.017	0.075		0.025	
Примесь D	0.0054	0.993	0.054		0.018	
Примесь E	0.0118	0.989	0.118		0.039	

Таблица 16

Сходимость площадей пиков примесей для хроматограмм, полученных в процессе валидации

Раздел	n	RSD				
		Примесь А	Примесь В	Примесь С	Примесь D	Примесь E
Робастность	3	0.08	0.15	0.83	0.32	0.29
	3	0.01	0.07	0.06	0.01	0.05
	3	0.45	0.33	0.4	0.24	0.36
	3	0.12	0.15	0.03	0.08	0.07
	3	0.72	0.22	0.23	0.11	0.04
Линейность	3	0.19	0.49	0.07	0.14	0.14
	3	0.14	0.32	0.86	0.28	0.14
	3	0.65	0.44	0.2	0.32	0.81
	3	0.54	0.08	0.64	0.8	0.27
	3	0.17	0.07	0.36	0.33	0.02
	3	0.25	0.77	0.36	0.68	0.38
	3	0.08	0.69	0.05	0.54	0.58
	3	0.43	0.54	0.19	0.37	0.39
	3	0.05	0.32	0.12	0.81	0.6
	3	0.14	0.3	0.29	0.14	0.37
Внутрилабораторная прецизионность	3	0.08	0.15	0.83	0.32	0.29
	3	0.01	0.07	0.06	0.01	0.05
	3	0.15	0.2	0.04	0.06	0.2
	3	0.22	0.07	0.07	0.03	0.14
$v_t = 38$		$RSD_p = 0.32 \%$	$RSD_p = 0.35 \%$	$RSD_p = 0.41 \%$	$RSD_p = 0.38 \%$	$RSD_p = 0.35 \%$

Таблица 17

Результаты расчета RSD_{max} и «гарантирующего» RSD

n	F 5 %, n - 1, v_t	Требования к RSD_{max}	«Гарантирующее» RSD
2	3.316	0.792	0.575
3	2.922	2.097	0.540
4	2.69	3.005	0.518
Требование: «гарантирующее» $RSD \leq$ требования к RSD_{max}			

- степень разделения для пиков примесей E и A или примесей A и C должна быть не менее 1.8 (критические пары примесей);
- коэффициент симметрии пика каждой примеси должен быть не более 1.5;
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику каждой примеси, должна быть не менее 10000 т. т.

Для подтверждения корректности данных требований к пригодности аналитической системы использовали хроматограммы испытуемых растворов, модельных растворов и растворов сравнения из разделов «Специфичность», «Линейность», «Робастность» и «Внутрилабораторная прецизионность».

В процессе валидации для всех вышеупомянутых хроматограмм было подтверждено выполнение требований к разделению, коэффициенту симметрии и эффективности.

Исходя из полученных экспериментальных данных оценивали потенциально необходимое минимальное число параллельных хроматограмм, которое может потребоваться при выполнении рутинного анализа для достижения требований к неопределенности результата анализа [13]. Доказательство незначимости пробоподготовки приведено в [2].

Требования к RSD_{max} для n параллельных хроматограмм были оценены как:

$$RSD \leq \frac{\sqrt{n} \times \Delta_{As}}{\sqrt{2} \times t(95\%, n-1)},$$

где $t(95\%, n-1)$ — односторонний критерий Стьюдента для числа степеней свободы $(n-1)$;

n — количество параллельных хроматограмм;

$\sqrt{2}$ — коэффициент, который учитывает использование испытуемого раствора и раствора сравнения;

Δ_{As} — требования к максимально допустимой неопределенности результатов анализа (5 %).

Исходя из полученных экспериментальных данных с использованием статистики Фишера рассчитывали «гарантирующее» значение RSD (т. е. максимальное значение RSD), которое будет получено с вероятностью 95 % при проведении рутинного анализа для разного значения числа параллельных хроматограмм:

$$\text{«гарантирующее» } RSD = RSD_P \times \sqrt{F_{5\%, n-1, v_i}},$$

где RSD_P — объединенное стандартное отклонение для всех хроматограмм, полученных в процессе валидации, используемых для данных расчетов.

Результаты расчетов представлены в Табл. 16, 17.

Как видно из полученных данных, методика с высокой достоверностью при рутинном выполнении анализа позволяет достичь требований к RSD (т. е. к максимально допустимой неопределенности результатов анализа) уже для 2 параллельных хроматограмм.

Выводы

1. Проведена валидация методики в полном соответствии с требованиями ГФУ, международных руководящих документов, а также с учетом научных рекомендаций.

2. Проведена характеристика примесей, синтезированных в лаборатории, которые были использованы как стандартные образцы для разработки и валидации методики. Примеси охарактеризованы по показателям «Подлинность» и «Чистота». Стандартные образцы специфицированных примесей фенсукцинала могут использоваться в количественных испытаниях на содержание сопутствующих примесей.

3. Проведена валидация методики в полном соответствии с подходом ГФУ/ЕФ (как для методики количественного определения примесей).

4. На основании результатов, полученных в процессе валидации, подтверждена корректность требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы», которые были предложены в процессе разработки методики. По результатам валидации требования к неопределенности результата анализа с высокой вероятностью могут быть выполнены уже при получении 2 параллельных хроматограмм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 36464А Україна, МПК 6 С07С235/74. Спосіб одержання β -фенілетиламіду 2-оксисукцинілової кислоти / В. В. Ліпсон, Т. М. Карножицька, Л. П. Пивоваревич та ін. (UA); Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). № 99126984; Заяв. 21.12.99; Опубл. 16.04.01; Бюл. № 3. 2 с.
2. Розробка методики та нормування вмісту супровідних домішок у новій субстанції фенсукцинала / Губаревич І. Г. та ін. *Фармаком*. 2010. № 3, С. 45 – 56.
3. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань^N / Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. Т. 1. С. 910-929.
4. SMP/ICH/381/95 ICH (Q2) (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 1995.
5. Technical Guide for the Elaboration of Monographs / European Pharmacopoeia – European Directorate for the Quality of Medicines. 7th ed. 2015. P. 44.

6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н. В. Юргеля и др. Москва, 2007.

7. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / Гризодуб А. И. и др. *Фармаком*. 2005. № 2/3. С. 78-99.

8. 2.2.46. Методи хроматографічного розділення / Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. Т. 1. С. 126-136.

9. 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування / Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. Т. 2. С. 961-965.

10. Guidance for Industry. Q3A Impurities in New Drug Substances. Revision 2 / ICH. June 2008.

11. 5.12. Стандартні зразки / Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. Т. 1. С. 967-972.

12. 2.2.34. Термічний аналіз / Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Т. 1. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. С. 101-104.

13. Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Левин М. Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ. *Фізіологічно активні речовини*. 2001. № 1 (31). С. 32-44.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Д-р фарм. наук (2016). Начальник отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Leontiev Dmytro Anatoliiovych. Sc. D. in Pharmacy (2016), Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Д-р фарм. наук (2016). Начальник відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Терно Ирина Станиславовна. Канд. хим. наук (1992). Старш. науч. сотр. отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Terno Iryna Stanislavivna. Ph. D. in Chemistry (1992). Senior Researcher of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Терно Ирина Станіславівна. Канд. хім. наук (1992). Старш. науч. співроб. відділу валідації та стандартних

зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Комарова Юлия Анатольевна. Науч. сотр. отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (2010-2015).

Komarova Yuliia Anatoliivna. Research Officer of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines (2010-2015).

Комарова Юлія Анатоліївна. Наук. співроб. відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (2010-2015).

Никишина Людмила Евгеньевна. Канд. хим. наук, старш. науч. сотр. Заведующая лабораторией аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины».

Nikishyna Liudmyla Yevheniivna. Candidate of Chemical Sciences. Head of the laboratory of analytical, physical-chemical researches at SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine».

Нікішина Людмила Євгеніївна. Канд. хім. наук, старш. науч. співроб. Завідувачка лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

Тиманюк Владимир Александрович. Канд. физ.-мат. наук (1984), профессор (1995), заведующий кафедрой физики Национальной фармацевтической академии (1991-2016).

Timaniuk Volodymyr Oleksandrovych. Ph. D. in Physics and Mathematics (1984), Professor (1995), Head of the Department of Physics at National University of Pharmacy (1991-2016).

Тиманюк Володимир Олександрович. Канд. фіз.-мат. наук (1984), професор (1995), завідувач кафедри фізики Національної фармацевтичної академії (1991-2016).

Гризодуб Александр Иванович. Д-р хим. наук (1990), профессор (1996). Гл. науч. сотр., директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Gryzodub Oleksandr Ivanovych. Sc. D. in Chemistry (1990), Full Professor (1996). Chief Scientific Officer, Director at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Гризодуб Олександр Іванович. Д-р хім. наук (1990), професор (1996). Голов. науч. співроб., директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.273.5.03:617-089

Маслова Н. Ф., Литвинова Е. В., Крамаренко Е. А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Харьков, Украина

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Апротинин: анализ доказательств эффективности и безопасности и новые стратегии его медицинского применения

Вопрос выбора оптимальных лекарственных средств для стабилизации гемостаза и уменьшения кровопотери во время и после обширных хирургических вмешательств по-прежнему остается актуальным. Целью работы является анализ доказательств эффективности и безопасности апротинина и выявление новых стратегий его медицинского применения, а также сравнительное фармакологическое изучение «Апротинина», раствора для инфузий, 10 000 КИЕ/мл (калликреин инактивирующих единиц), по 50 мл и 100 мл во флаконах, с референтным препаратом «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах. Исследования проводились с использованием баз данных в сети интернет: PubMed, Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration), Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency). Использованы ретроспективный анализ, контент-анализ и логические методы исследования. В условиях *in vitro* и *in vivo* оценивали антифибринолитическое действие, влияние на свертывающую систему крови лабораторных образцов отечественного препарата «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, в сравнении с «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

Приведенные данные литературы позволяют сделать заключение, что препарат апротинина является эффективным и относительно безопасным. Его следует применять только после тщательного рассмотрения соотношения пользы/риска и рассмотрения альтернативных методов лечения. Выявлены новые стратегии медицинского применения апротинина: при тотальной артропластике бедра, профилактике вируса H1N1pdm09, в онкологии. Установлено, что «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, проявляет ингибиторную активность в опытах *in vitro* на фибриновых пластинах и по эффекту в эквивалентных концентрациях не уступает препарату «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, производства ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия. В эксперименте на крысах препарат подавляет фибринолиз, индуцированный трипсином, что выражается в нормализации процесса свертывания крови (продолжительности свертывания, плотности сгустка, показателя гематокрита, фибринолитической активности крови, концентрации фибриногена). По специфическому фармакологическому действию препарат «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, не имеет отличий от референтного препарата «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Ключевые слова: ингибитор протеаз, апротинин, фибринолиз, свертывающая и противосвертывающая система крови.

UDC 615.273.5.03:617-089

Summary

Maslova N. F., Litvinova O. V., Kramarenko O. O.

State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products», Kharkiv, Ukraine

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Aprotinin: analysis of the evidence of efficacy and safety and new strategies for its medical application

The issue of choosing the optimal medicines for stabilising hemostasis and reducing blood loss during and after extensive surgical interventions remains relevant. The work aims to analyse evidence of the efficacy and safety of aprotinin and identify new strategies for its medical application, as well as to conduct a comparative pharmacological study of the preparation Aprotinin, solution for infusion, 10,000 KIU/mL, vials 50 mL and 100 mL (under development) against the reference preparation Gordox, 10,000 KIU/mL, solution for injections, ampoules 10 mL (Gedeon Richter, Hungary). The studies were conducted using online databases of PubMed, Food and Drug Administration, and European Medicines Agency. The retrospective analysis, logical research methods, and content analysis were used. The antifibrinolytic activity and effect of the preparation Aprotinin on the blood coagulation system compared with the reference preparation Gordox were evaluated *in vitro* and *in vivo*. The literature data allow us to conclude that aprotinin is effective and relatively safe; however, it should be used only after careful consideration of the risk-benefit ratio and analysis of alternative treatments. New strategies for the medical application of aprotinin have been identified: total hip arthroplasty, prevention of the H1N1pdm09 virus, and oncology. *In vitro*, it was established that the preparation Aprotinin shows inhibitory activity on fibrin plates, and the effect is comparable to that of the reference preparation Gordox in equivalent concentrations. In an experiment on rats, the preparation Aprotinin suppresses trypsin-induced fibrinolysis, which is manifested by the normalisation of the blood coagulation process (coagulation duration, clot density, hematocrit, blood fibrinolytic activity, fibrinogen concentration). By the specific pharmacological activity, the preparation Aprotinin, solution for infusion, 10,000 KIU/mL, does not differ from the reference preparation Gordox, solution for injections, 10,000 KIU/mL.

Keywords: protease inhibitor, aprotinin, fibrinolysis, blood coagulation, anticoagulation.

УДК 615.273.5.03:617-089

Маслова Н. Ф., Літвінова О. В., Крамаренко О. О.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Харків, Україна
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна**Апротинін: аналіз доказів ефективності й безпеки та нові стратегії його медичного застосування**

Питання вибору оптимальних лікарських препаратів для стабілізації гемостазу й зменшення крововтрати під час і після великих хірургічних втручань як і раніше залишається актуальним. Метою роботи є аналіз доказів ефективності та безпеки апротиніну й виявлення нових стратегій його медичного застосування, а також порівняльне фармакологічне вивчення «Апротиніну», розчину для інфузій, 10 000 КІОД/мл (калікреїн-інгібуючих одиниць), по 50 мл і 100 мл у флаконах, з референтним препаратом «Гордокс», 10 000 КІОД/мл, розчин для ін'єкцій, по 10 мл в ампулах. Дослідження проводилися з використанням баз даних у мережі інтернет: PubMed, Адміністрації з контролю за ліками і харчовими продуктами (Food and Drug Administration), Європейського агентства лікарських засобів (European Medicines Agency). Використано ретроспективний аналіз, логічні методи дослідження, контент-аналіз. В умовах *in vitro* й *in vivo* оцінювали антифібринолітичну дію, вплив на систему згортання крові лабораторних зразків вітчизняного препарату «Апротинін», розчин для інфузій, 10 000 КІОД/мл, порівнюючи з «Гордокс», 10 000 КІОД/мл, розчин для ін'єкцій, по 10 мл в ампулах, ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Наведені дані літератури дозволяють зробити висновок, що препарат апротиніну є ефективним і відносно безпечним. Його слід застосовувати тільки після ретельного розгляду співвідношення ризику і користі й після розгляду альтернативних методів лікування. Виявлено нові стратегії медичного застосування апротиніну: у разі тотальної артропластики стегна, профілактики вірусу H1N1pdm09, в онкології. Встановлено, що «Апротинін», розчин для інфузій, 10 000 КІОД/мл, проявляє інгібувальну активність у досліджах *in vitro* на фібринолих пластинах і за ефектом в еквівалентних концентраціях не поступається препарату «Гордокс», 10 000 КІОД/мл, розчин для ін'єкцій, по 10 мл в ампулах, виробництва ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. В експерименті на щурах препарат пригнічує фібриноліз, який індукований трипсином, що виражається в нормалізації процесу згортання крові (тривалості згортання, щільності згустку, гематокриту, фібринолітичної активності крові, концентрації фібриногену). За специфічною фармакологічною дією препарат «Апротинін», розчин для інфузій, 10 000 КІОД/мл, не має відмінностей від референтного препарату «Гордокс», 10 000 КІОД/мл, розчин для ін'єкцій, по 10 мл в ампулах, ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Ключові слова: інгібітор протеаз, апротинін, фібриноліз, згортальна і протизгортальна система крові.

Протеазы и их ингибиторы образуют важные протеазно-ингибиторные системы, например систему свертывания крови и фибринолиза, калликреин-кининовую, ренин-ангиотензиновую и другие системы [1, 2]. При патологии протеазно-ингибиторный баланс значительно смещается в сторону увеличения активности протеаз. Чрезмерная активация протеолиза представляет один из наиболее общих молекулярных механизмов повреждения тканей в условиях патологии, в частности является важнейшим биохимическим механизмом развития фундаментального патологического процесса — воспаления. Воспаление, протекающее с массовым выделением протеаз, сопутствует таким заболеваниям, как язвы, альвеолиты, эмфизема, аневризмы, артриты и другие. С помощью протеолиза патогенные простейшие разрушают клетки, в которых паразитируют. Сегодня протеазы рассматривают как один из факторов канцерогенеза. Поэтому регулирование протеолиза в условиях патологии является актуальной проблемой в клинике [3].

Среди лекарственных средств — ингибиторов протеолитических ферментов известен апротинин — поливалентный ингибитор трипсина, выделяемый из легких крупного рогатого скота. Апротинин является полипептидом, состоящим из 58 аминокислотных остатков. Препарат ингибирует активность протеаз — про-

теолитических ферментов, которые ускоряют расщепление белков и продуктов их распада — полипептидов. Апротинин тормозит действие плазмينا, трипсина, плазменного и тканевого калликреина, что обуславливает его терапевтический эффект и применение в качестве антифибринолитика, а также для профилактики и нормализации других ферментных систем [4]. Следует отметить, что широкое использование препаратов на основе апротинина в медицинской практике сдерживается относительно высокой стоимостью. Поэтому целесообразным является их воспроизводство на основе импортных субстанций. В связи с указанным сотрудниками ГП «ГНЦЛС» под руководством д-ра фарм. наук Алмакаевой Л. Г. был воспроизведен препарат «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл (каликреин инактивирующих единиц), по 50 мл и 100 мл во флаконах, и предоставлен для фармакологических исследований.

Целью работы является анализ доказательств эффективности, безопасности и выявление новых стратегий медицинского применения апротинина, а также сравнительное фармакологическое изучение препарата «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, по 50 мл и 100 мл во флаконах, с референтным препаратом «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах.

Материалы и методы

Исследования проводили с использованием баз данных в сети интернет: PubMed, Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration), Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency). Использованы ретроспективный, логический методы исследования, контент-анализ.

Объектом исследований явились лабораторные образцы препарата «Апротинин», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий, по 50 мл и 100 мл во флаконах (серия 210607). Действующая субстанция — апротинин фирмы Techpool BioPharma Co., Ltd, Китай. В качестве препарата сравнения выбран «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах (серия А51174А), ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

В экспериментах *in vitro* оценивали ингибиторную активность препарата «Апротинин» по методу Astrup и соавт. [5] в модификации [6] на фибриновых пластинах. Эффект оценивали (в %) по способности ингибиторов протеаз уменьшать площадь зоны лизиса, индуцированного трипсином.

Изучение ингибиторной активности препаратов *in vivo* проводили на 18 беспородных крысах обоего пола массой 220 – 250 г на модели гиперфибринолиза, вызываемого внутривенным введением раствора кристаллического трипсина в концентрации 10 мг/мл в дозе 50 мг/кг [6].

Изучение влияния на свертывающую систему крови оценивали на основании данных коагулограмм, регистрируемых с помощью коагулографа НЗЗЗ. Эффективная лечебная доза составила 18 145 КИЕ/кг, что соответствует рекомендованному диапазону доз для человека (200 000 – 500 000 КИЕ) с учетом коэффициентов пересчета активных доз препарата по Рыболовлеву Ю. Р. [7].

Во время эксперимента с животными работали в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.). Биоэтические аспекты протокола исследований одобрены Комиссией по биоэтике ГП «ГНЦЛС». Результаты исследований обрабатывали с помощью стандартных статистических методов с использованием критерия Стьюдента. Уровень достоверности $P < 0.05$.

Результаты

Препараты на основе апротинина прочно вошли в мировой арсенал лекарственных средств при лечении заболеваний, связанных с дисбалансом систем протеолиза в организме. Применение в этих целях апротинина способствует снижению интра- и послеоперационной кровоточивости, а также объема и частоты использования препаратов донорской крови. Но при этом всегда нужно оценивать отношение польза/риск, особенно касательно безопасности апротинина при операции по шунтированию коронарной артерии. В связи с изложенным выше представляет интерес анализ литературных данных последних лет о безопасности апротинина и выявлении новых перспективных стратегий его применения в медицинской практике.

Препараты на основе апротинина выпускаются рядом зарубежных фирм под различными торговыми названиями, из которых наиболее известны «Контрикал® 10 000» (Меркле ГмбХ, Германия); «Трасилол® 500000» (Байер АГ, Германия); «Гордокс» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Ранее препарат апротинина позиционировался разработчиком Байер АГ, Германия, как средство для лечения панкреатита и панкреонекроза. Однако в данное время показания к применению апротинина и его аналогов существенно изменены. Так, препарат исключен из рекомендаций по лечению острого (и тем более хронического) панкреатита, как не подтвердивший эффективности по критериям доказательной медицины не только на Западе (США и Европа), но и в Российской Федерации. В Государственном формуляре лекарственных средств Украины (11-е издание, 2019 г.) апротинин («Контривен», ООО «ФЗ "БИОФАРМА"», Украина; «Гордокс», ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия; «Контрикал® 10 000», Меркле ГмбХ, Германия) разрешен только для применения по следующим показаниям: кровотечения, обусловленные гиперфибринолитическими нарушениями гемостаза (после операций, после травм, до, во время и после родов); геморрагические осложнения при тромболитической терапии; профилактика с целью снижения послеоперационной кровопотери и потребности в гемотрансфузии у взрослых пациентов, имеющих высокий риск больших кровопотерь при проведении изолированного сердечно-легочного шунтирования (шунтирование коронарных артерий, которое не сочетается с другими сердечно-сосудистыми вмешательствами) [8].

В 2007 году компания Байер, Германия, досрочно завершила исследование BART (Blood conservation using antifibrinolytics in a randomized trial), в котором было изучено действие аprotинина у кардиохирургических больных высокого риска. Исследователи выявили большой риск летальных исходов и осложнений при использовании аprotинина. В группе аprotинина количество больных с массивной кровопотерей было несколько меньше, но 30-дневная летальность на 50 % превышала аналогичный показатель в других группах [9]. В связи с полученными данными компания Байер прекратила продажи препарата «Трасилол® 500000» на мировых фармацевтических рынках. Эта работа вызвала бурную дискуссию среди специалистов, в течение многих лет работающих с аprotинином [10, 11].

Действие аprotинина на систему свертывания крови обусловлено как прямым ингибированием плазмينا (антифибринолитический эффект), так и уменьшением образования активированного XII фактора свертывания вследствие ингибирования калликреина. При введении препарата аprotинина в нагрузочной дозе 1 000 000 КИЕ с последующей поддерживающей инфузией 250 000 КИЕ/ч равновесная концентрация аprotинина в плазме составляет около 140 КИЕ/мл и ингибирует трипсин, химо трипсин и плазмин (ИФА50 < 125 КИЕ/мл), калликреин (ИФА50 < 250 КИЕ/мл) и целый ряд других ферментов, не имеющих отношения к системе гемостаза. В поливалентности аprotинина (широком спектре ингибируемых протеиназ) скрыты, по-видимому, и причины его побочного действия. В дозах, применяемых для подавления фибринолиза, аprotинин угнетает также реакцию воспаления (ингибируя ряд провоспалительных цитокинов, например IL6, IL10, TNF) и процессы репарации поврежденных тканей [12, 13]. Возможно, именно этим объясняются результаты некоторых контролируемых исследований последних лет, демонстрирующие увеличение числа серьезных осложнений (например, острой почечной недостаточности или острого инфаркта миокарда) и даже летальности при использовании аprotинина.

Ряд исследователей [14] установили связь между введением аprotинина при операции по шунтированию коронарной артерии и краткосрочными (в стационаре) и долгосрочными результатами (2004 – 2007 гг.). Анализ представленных результатов свидетельствует, что применение аprotинина связано со значительно повышенным риском ранней и поздней смертности.

В многоцентровом исследовании (n = 2496, 2007 – 2013 гг.) оценивали эффективность и безопасность аprotинина с транексамовой кислотой у пациентов, перенесших шунтирование коронарной артерии [15]. Выявлено, что скорректированная средняя 24-часовая кровопотеря после операции и доля пациентов, которым требуется интраоперационное переливание, были ниже у пациентов, получавших аprotинин. Не было отмечено различий в отношении повторных операций при кровотечении, заместительной почечной терапии и внутрибольничной смертности. Однако пациенты, получавшие аprotинин, имели значительно более короткую скорректированную продолжительность пребывания в отделении послеоперационной интенсивной терапии.

В Европейском союзе в 2012 году было восстановлено одобрение применения аprotинина при шунтировании коронарной артерии Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) после последующего анализа клинических данных, которые привели к его приостановке в 2007 году. EMA на основе проведенного анализа пришло к выводу, что сокращение массивного кровотечения, обеспеченное аprotинином, у пациентов при шунтировании коронарной артерии является клинически значимым, поскольку оно уменьшает осложнения, необходимость переливания крови и сокращает длительность пребывания в стационаре без увеличения смертности. Повторный запуск аprotинина сопровождался документом по управлению рисками для оценки характера использования и безопасности аprotинина в клинической практике [16 – 18].

В последние годы аprotинин стали широко применять при различных обширных хирургических вмешательствах.

Проведен метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности аprotинина при тотальной артропластике бедра [19]. Выявлено, что аprotинин, введенный внутривенно, улучшал результаты, уменьшая общую кровопотерю, не снижая гемоглобин и уменьшая частоту переливания крови. Не было выявлено существенных различий в отношении продолжительности пребывания в клинике и риска глубокого венозного тромбоза и легочной эмболии. Внутривенный аprotинин был эффективным и безопасным для снижения общей кровопотери после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

В другом метаанализе (n = 1276) показано, что аprotинин может значительно снизить

кровопотерю и потребность в переливании крови у пациентов, перенесших ортопедические операции, и не увеличивает риск тромбоза вен [20].

В систематическом обзоре D. A. Henry и соавт. [21] обобщены результаты 83 рандомизированных клинических исследований (РКИ) в хирургии, отобранных из нескольких сотен исследований по весьма строгим критериям. Результаты метаанализа довольно убедительны: у оперируемых в плановом порядке пациентов апротинин (61 РКИ, 7027 пациентов) и транексамовая кислота (18 РКИ, 1342 пациента) снижают необходимость в трансфузии донорских эритроцитов на 30 % и 34 % соответственно. На основе анализа по совокупным данным восьми прямых сравнительных исследований апротинина и транексамовой кислоты сделан вывод, что препараты одинаково эффективно уменьшают кровопотерю.

Получены результаты, подтверждающие концепцию о направленной противовирусной химиотерапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций ингибиторами протеаз [22 – 25]. При гриппе мишенью атаки апротинина (ингибитора протеаз) служат протеазы, которые расщепляют вирусный гемагглютинин HA0 на HA1- и HAинфекционность вируса. Более того, апротинин купирует воспаление, которое вызывает вирус в респираторном тракте. Исследовали действие аэрозоля апротинина при его ингаляционном введении с помощью ручного ингалятора дозированного типа. Исследование проведено в период зимне-весенней вспышки гриппа, вызванной пандемическим вирусом H1N1pdm09. Больные вдыхали 2 аэрозольные дозы апротинина (160 КИЕ) каждые 2 ч в течение 5 дней. В группе сравнения пациенты получали ингавирин (синтетический пептидоамин — противовирусный препарат с неустановленной вирусной мишенью действия): 90 мг 1 раз в день перорально в течение 5 дней.

Установлено 10-кратное снижение уровня вирусной нагрузки в смывах пациентов, получавших апротинин, по сравнению с пациентами из группы, принимающей ингавирин. Отмечено сокращение на 1 – 2 дня продолжительности симптомов заболевания (насморк, боль в горле, слабость, головная боль, лихорадка, боль в грудной клетке) в группе апротинина по сравнению с пациентами в группе ингавирина.

В литературе также уделяется внимание применению апротинина в онкологии. Сообщается, что использование апротинина в сочетании с β-интерфероном, лучевой терапией и микроволновой гипертермией для профилактики рецидивов карцином шейно-головной области после хирургического лечения позволяет повысить трехлетний срок выживания на 37 %, а число пациентов без рецидивов опухоли — на 39 % [26].

Другие исследователи отмечают, что использование апротинина во время резекции опухоли может обеспечить клинические преимущества за счет снижения воспалительного ответа и уменьшения использования препаратов крови, которые могут потенциально замедлить процесс заживления и поставить под угрозу исходы. В то же время такой подход может ингибировать метастатический процесс, тем самым снижая риск заболеваемости и смертности, связанных с метастазированием [27].

Также сообщается, что в условиях *in vitro* апротинин значительно ингибировал рост линий клеток рака молочной железы человека MDAMB231, SKBR3 и MCF7 и нормальной клеточной линии фибробластов HDF1 [28].

Анализ и систематизация данных литературы выявили, что препараты на основе апротинина находят свое применение в клинике и могут иметь новые показания к применению после тщательных доклинических и клинических исследований, а также целесообразным является воспроизводство генериков на его основе.

Таблица 1

Сравнительная оценка ингибиторной активности препаратов «Апротинин», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий, и «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, в экспериментах *in vitro* (n = 5)

Концентрация препарата, КИЕ/мл	«Апротинин», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий		«Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, ампулы по 10 мл	
	зона лизиса, мм ²	% ингибирования	зона лизиса, мм ²	% ингибирования
0	1291.36 ± 62.11	0	1291.36 ± 62.11	0
2 500	756.19 ± 32.73*	41.4	767.34 ± 57.18*	40.6
5 000	220.69 ± 13.39*	82.9	196.59 ± 10.81*	84.8

Примечание. * — достоверность различия по отношению к данным препарата сравнения (P < 0.05).

Нами проведено фармакологическое изучение лабораторного образца воспроизведенного препарата «Апротинин» из импортной субстанции и дальнейшее внедрение его в производство.

Полученные результаты опытов *in vitro* (Табл. 1) свидетельствуют, что при воздействии ингибиторов протеаз препаратов «Апротинин» и «Гордокс» в эквивалентных концентрациях активность трипсина снижается, что выражается в уменьшении площади зон лизиса фибриновых пластин.

Так, в концентрации 2 500 КИЕ/мл препараты подавляют лизис фибрина на 41.4 % и 40.6 %, в большей концентрации — 5 000 КИЕ/мл — на 82.9 % и 84.8 % соответственно (различие в действии препаратов недостоверно). Полученный эффект по влиянию препаратов на площадь зон лизиса фибриновых пластин свидетельствует о выраженном ингибирующем действии исследуемого препарата «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, которое соответствует аналогичному действию препарата сравнения «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, производства ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия, в эквивалентных концентрациях.

Проведено изучение ингибиторной активности препаратов «Апротинин» и «Гордокс» в дозе 18 145 КИЕ/кг (условно терапевтическая доза) на модели экспериментальной патологии (гиперфибринолиза) у крыс (Табл. 2).

Однократное внутривенное введение животным трипсина в концентрации 10 мг/мл приводит к выраженному нарушению процесса свертывания крови, о чем свидетельствует резкое увеличение показателей минимальной амплитуды, характеризующей плотность сгустка (A_{\min}), и амплитуды через 10 мин ($A_{10'}$), характеризующей показатель гематокрита, после начала ретракции и фибринолиза, а также снижение времени начала ретракции и фибринолиза (T_3). Следовательно, введение трипсина резко изменяет указанные показатели системы свертывания крови у крыс, и наблюдается картина острого гиперфибринолиза. Предварительное введение животным как «Апротинина», так и препарата «Гордокс» в эквивалентной дозе (18145 КИЕ/кг) сдерживает развитие гиперфибринолиза у крыс, вызванного внутривенным введением трипсина. Показатели A_{\min} , $A_{10'}$ и время начала ретракции и фибринолиза (T_3) через 30 мин после внутривенного введения

Таблица 2

Сравнительная оценка влияния препаратов «Апротинин», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий, и «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, в дозе 18 145 КИЕ/кг на некоторые показатели коагулограмм у крыс при патологии ($n = 6$)

Группы животных	Показатель	Время забора крови, мин				
		Исходное	30 мин	90 мин	180 мин	24 час
Патология	A_{\min}	0.051 ± 0.001	0.517 ± 0.060*	0.533 ± 0.149*	0.200 ± 0.035*	0.053 ± 0.002
	$A_{10'}$	0.055 ± 0.005	0.767 ± 0.033*	0.733 ± 0.173*	0.525 ± 0.103*	0.063 ± 0.013
	T_3	975.2 ± 55.6	305.33 ± 71.8*	422.7 ± 43.5*	408.5 ± 26.0*	1032.0 ± 144.4
Патология + «Апротинин»	A_{\min}	0.051 ± 0.001	0.058 ± 0.008**	0.063 ± 0.013***	0.075 ± 0.025****	0.050 ± 0.001
	$A_{10'}$	0.055 ± 0.005	0.075 ± 0.017**	0.067 ± 0.017*	0.125 ± 0.032****	0.063 ± 0.01*
	T_3	975.2 ± 55.6	785.0 ± 164.6**	844.5 ± 151.4***	732.3 ± 111.6****	969.5 ± 75.3
Патология + «Гордокс»	A_{\min}	0.051 ± 0.001	0.058 ± 0.008**	0.060 ± 0.010***	0.075 ± 0.014****	0.058 ± 0.008
	$A_{10'}$	0.055 ± 0.005	0.075 ± 0.017**	0.063 ± 0.013*	0.125 ± 0.043****	0.058 ± 0.008*
	T_3	975.2 ± 55.6	778.8 ± 61.8**	860.0 ± 107.0***	766.8 ± 43.1****	989.8 ± 88.7

Обозначения:

A_{\min} — минимальная амплитуда, характеризующая плотность сгустка, в относительных единицах;

$A_{10'}$ — амплитуда через 10 мин после начала ретракции и фибринолиза, характеризующая показатель гематокрита, в относительных единицах;

T_3 — время начала ретракции и фибринолиза (T_3), в секундах.

Примечания:

* — достоверность различия по отношению к исходным данным ($P \leq 0.05$);

** , *** , **** — достоверность различия по отношению к данным патологии соответственно на 30, 90 и 180-й минуте ($P \leq 0.05$).

животным активатора фибринолиза (трипсина) находятся в пределах исходных данных, что свидетельствует об отсутствии изменения показателя гематокрита и нормальном образовании сгустка крови при свертывании.

На 90-й мин эксперимента при предварительном введении «Апротинина» в дозе 18 145 КИЕ/кг показатель минимальной амплитуды, характеризующий плотность сгустка (A_{min}), повышен в 1.2 раза по сравнению с исходным значением, что достоверно (в 8.5 раза) ниже указанного показателя крови у животных, нелеченных препаратом. Показатель амплитуды $A_{10'}$ крови, характеризующий показатель гематокрита, при введении исследуемого препарата на 90-й мин хотя в 1.2 раза выше по сравнению с исходным значением, однако в 10.9 раза ниже, чем в группе нелеченных животных. Показатель времени начала ретракции и фибринолиза (T_3) у животных при предварительном введении препарата «Апротинин» достоверно выше (в 2.0 раза) указанного значения нелеченных животных.

Аналогичные результаты получены при предварительном введении животным пре-

парата «Гордокс» в эквивалентной дозе (18 145 КИЕ/кг).

В Табл. 3 представлены данные концентрации фибриногена в крови крыс, рассчитанные на основании коагулограмм, которые свидетельствуют, что концентрация фибриногена под действием трипсина в динамике (через 30, 90 и 180 мин) достоверно ниже исходного уровня, соответственно в 1.2, 1.2 и 1.1 раза, и её восстановление до уровня исходных показателей наблюдается к 24 часам.

Предварительное введение ингибиторов протеаз — «Апротинина» и «Гордокса» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) — в эквивалентных дозах удерживает концентрацию фибриногена в пределах нормы в течение всего эксперимента.

Изучение показателя фибринолитической активности крови, проведенное на основании данных гемокоагулограмм (Табл. 4), показало, что на 30-й мин после внутривенного введения трипсина указанная активность крови возрастает по сравнению с исходными данными в 18.6 раза. И далее в течение эксперимента наблюдается ее достоверно повышенный уровень (на 90-й мин — в 15.0 раза; на 180-й мин —

Таблица 3

Сравнительная оценка влияния препаратов «Апротинин», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий, и «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, в дозе 18 145 КИЕ/кг на концентрацию фибриногена в крови на фоне патологии (n = 6)

Группы животных	Концентрация фибриногена, мг %				
	Исходная	30 мин	90 мин	180 мин	24 ч
Патология	505.38 ± 11.0	417.75 ± 14.23*	407.58 ± 22.59*	463.88 ± 7.19*	519.23 ± 24.73
Патология + «Апротинин»	505.38 ± 11.0	492.75 ± 1.75**	489.25 ± 3.03***	489.38 ± 5.13****	494.38 ± 0.13
Патология + «Гордокс»	505.38 ± 11.0	492.75 ± 1.75**	494.4 ± 0.10***	489.25 ± 3.03****	492.75 ± 1.75

Примечания:

* — достоверность различия по отношению к исходным данным;
 , *, **** — достоверность различия по отношению к данным патологии соответственно на 30, 90 и 180-й минуте (P ≤ 0.05).

Таблица 4

Сравнительная оценка влияния препаратов Апротинин, 10 000 КИЕ/мл, раствор для инфузий и «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах, в дозе 18 145 КИЕ/кг, на фибринолитическую активность крови, рассчитанную на основании данных коагулограмм, на фоне патологии (n = 6)

Группы животных	Фибринолитическая активность, %				
	Исходная	30 мин	90 мин	180 мин	24 ч
Патология	3.04 ± 0.25	56.42 ± 8.06*	45.68 ± 6.35*	30.13 ± 3.63*	4.52 ± 1.86
Патология + «Апротинин»	3.04 ± 0.25	5.14 ± 0.69**	4.75 ± 0.79* ***	7.47 ± 1.29* ****	4.07 ± 0.59
Патология + «Гордокс»	3.04 ± 0.25	5.16 ± 0.99**	4.75 ± 0.80* ***	8.25 ± 1.48* ****	3.60 ± 0.58

Примечания:

* — достоверность различия по отношению к исходным данным (P ≤ 0.05);
 , *, **** — достоверность различия по отношению к данным патологии на 30, 90 и 180-й минуте соответственно (P ≤ 0.05).

в 9.9 раза) по сравнению с исходным. К исходным значениям указанный показатель приближается лишь через 24 часа после введения трипсина.

Препараты «Апротинин» и «Гордокс», введенные до применения трипсина, удерживают фибринолитическую активность крови на уровне исходных данных в течение первого часа эксперимента. На 90-й и 180-й мин наблюдения фибринолитическая активность крови на фоне лечения обоими препаратами достоверно увеличена (в 1.7 и 1.6 раза), однако указанные значения остаются ниже по сравнению с данными группы патологии примерно в 9.6 и 3.6 – 4.0 раза соответственно. Полученный результат, по-видимому, связан с выведением из крови препаратов и соответствует литературным данным по фармакокинетике ингибиторов протеаз.

Таким образом, на основании изучения свертывающей системы крови крыс на экспериментальной модели гиперфибринолиза по данным коагулограмм установлено, что исследуемый лабораторный образец препарата «Апротинин» обладает антифибринолитической активностью и по указанному действию не имеет отличий от референтного препарата.

Выводы

1. Приведенные данные литературы свидетельствуют, что препарат апротинина является эффективным и относительно безопасным, и его следует применять только после тщательного рассмотрения соотношения пользы/риска и рассмотрения альтернативных методов лечения. Выявлены новые стратегии медицинского применения апротинина: при тотальной артропластике бедра, профилактике вируса H1N1pdm09, в онкологии.

2. «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, по 50 мл и 100 мл во флаконах, проявляет ингибиторную активность в отношении трипсина в опытах *in vitro* на фибриновых пластинах и по эффекту в эквивалентных концентрациях не уступает препарату «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия).

3. «Апротинин», раствор для инфузий, 10 000 КИЕ/мл, в эксперименте на крысах подавляет фибринолиз, вызванный трипсином, что выражается в нормализации процесса свертывания крови (продолжительности свертывания, плотности сгустка, показателя гематокрита, фибринолитической активности крови, концентрации фибриногена), и по специфическому фармакологическому действию не имеет от-

личий от референтного препарата «Гордокс», 10 000 КИЕ/мл, раствор для инъекций, по 10 мл в ампулах (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbenante G., Fairlie D. Protease Inhibitors in the Clinic. *Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 1, № 1. P. 71 – 104.
2. Lindstedt K. A., Leskinen M. J., Kovanen P. T. Proteolysis of the Pericellular Matrix. A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol*. 2004. Vol. 24. P. 1350 – 1358.
3. Памирский И. Э. Анализ степени структурной и функциональной однотипности поливалентного ингибитора протеаз, содержащегося в поджелудочной железе животных, и соевого ингибитора трипсина : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Амурская государственная медицинская академия. Благовещенск, 2009. 117 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів, 2020. URL: <http://www.drz.kiev.ua/> (дата звернення: 01.04.2020).
5. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В. П. и др. Томск, 1980. 235 с.
6. Фармакологический эффект растительного ингибитора трипсина и контрикала / Кузнецова И. В. и др. *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии : материалы Всероссийск. науч. конф.* С.-Петербург, 1999. С. 115.
7. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Докл. АН*. 1979. № 5. С. 1513 – 1516.
8. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 11. Київ, 2019.
9. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery / Ferqusson D. A. et al. *N Eng J Med*. 2008. Vol. 358, № 22. P. 2319 – 2331.
10. Деметьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Апротинин: безопасность применения в хирургической практике. *Анестезиология и Реаниматология*. 2007. № 2. С. 69 – 71.
11. Cerit, Levent. Aprotinin and Coronary Artery Bypass Surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018. Vol. 35, № 1. P. 68 – 69.
12. Aprotinin but Not Epsilon-Aminocaproic Acid Decreases Interleukin-10 after Cardiac Surgery with Extracorporeal Circulation: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients Receiving Aprotinin and ε Aminocaproic Acid / Greilich P. E. et al. *Circulation*. 2001. Vol. 104, № 12. P. 1265 – 1269.
13. Effects of Aprotinin or Tranexamic Acid on Proteolytic/Cytokine Profiles in Infants after Cardiac Surgery / Hsia et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010. Vol. 89, № 6. P. 1843 – 1852.
14. Safety of Perioperative Aprotinin Administration During Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights From the ART (Arterial Revascularization Trial) / Benedetto U. et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, № 5. e007570.
15. Aprotinin vs. Tranexamic Acid in Isolated Coronary Artery Bypass Surgery: A Multicentre Observational Study / Deloge E. et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017. Vol. 34, № 5. P. 280 – 287.
16. The European Society of Anaesthesiology task force reports on the place of aprotinin in clinical anaesthesia. «Aprotinin: Is It Time to Reconsider?». *European Journal of Anaesthesiology*. 2015. Vol. 32. № 9. P. 591 – 595.
17. Lyseng-Williamson K. A. Aprotinin in Adults at High Risk of Major Blood Loss during Isolated CABG with Cardiopulmonary Bypass: A Profile of Its Use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2020. Vol. 36. № 1. P. 111.
18. Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid EMA/590581/2013. URL: <https://www.>

ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-antifibrinolytic-medicines-aprotinin_en.pdf (дата звернення: 01.04.2020).

19. Xu J., Xin-long M. Does Aprotinin Reduce the Blood Loss after Total Hip Arthroplasty? A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Orthopaedic Surgery*. 2019. Vol. 11. № 2. P. 187 – 194.

20. Use of Aprotinin to Reduce Blood Loss and Transfusion in Major Orthopedic Surgery: A Meta-Analysis / Huang F. et al. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014. Vol. 51. № 2. P. 152 – 161.

21. Antifibrinolytic Use for Minimising Perioperative Allogeneic Blood Transfusion / Henry D. A. et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. № 4. CD001886.

22. Лечебный эффект аэрозольной формы апротинина при гриппе / Жирнов О. П. и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. Т. 19. № 6. С. 1015.

23. Zhirnov O. P., Klenk H. D., Wright P. F. Aprotinin and Similar Protease Inhibitors as Drugs against Influenza. *Antiviral Research*. 2011. № 1. P. 27 – 36.

24. Жирнов О. П., Малышев Н. А. Апротинин, ингибитор протеаз, — новая альтернатива в лечении гриппа. *Российский медицинский журнал*. 2012. № 2. С. 52 – 55.

25. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), 2020. URL: временные методические рекомендации <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>.

26. Шульпекова Ю. О., Ивашкин В. Т. Апротинин — важный компонент терапии критических состояний. *Рус. мед. журн.* 2000. № 7. С. 296 – 299.

27. Evaluating the Role of Serine Protease Inhibition in the Management of Tumor Micrometastases / Putnam J. B. et al. *Oncology*. 2003. № 10. P. 9 – 30.

28. Anti-Neoplastic Effects of Aprotinin on Human Breast Cancer Cell Lines: In Vitro Study / Soleyman-Jahi S. et al. *Advances in*

Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wrocław Medical University. 2019. Vol. 28, № 2. P. 151 – 157.

Маслова Наталья Федоровна. Д-р биол. наук (1994), профессор (2000). Ученый секретарь ГП «ГНЦЛС». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Maslova Natalia Fedorivna. Sc. D. in Biology (1994), Full Professor (2000). Academic Secretary at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Маслова Наталія Федорівна. Д-р біол. наук (1994), професор (2000). Учений секретар ДП «ДНЦЛЗ». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Литвинова Елена Вячеславна. Д-р фарм. наук (2018), доцент (2013), ст. науч. сотр. (2008). Доцент Национального фармацевтического университета. ORCID 0000-0003-1578-7398.

Litvinova Olena Vyacheslavna. Sc. D. in Pharmacy (2018), Assistant Professor (2013), Senior Researcher (2008). Assistant Professor at National University of Pharmacy. ORCID 00000003-1578-7398.

Літвінова Олена Вячеславна. Д-р фарм. наук (2018), доцент (2013), ст. наук. співроб. (2008). Доцент Національного фармацевтичного університету. ORCID 0000-0003-1578-7398.

Крамаренко Елена Алексеевна. Канд. биол. наук (2005), ст. науч. сотр. ГП «ГНЦЛС».

Kramarenko Elena Alekseevna. Ph. D. in Biology (2005). Senior Research Assistant at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products».

Крамаренко Олена Олексіївна. Канд. біол. наук (2005), ст. наук. співроб. ДП «ДНЦЛЗ».

Фармако-економічні і маркетингові дослідження

УДК 615.1/2: 33 (075.8)

Герасимова О. О., Яковлева Л. В., Сердюк І. С.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Оцінка призначень лікарських засобів пацієнтам дитячого віку з гострим обструктивним бронхітом у реальній клінічній практиці

Гострі бронхіти в дітей часто супроводжуються розвитком бронхообструкції. Складність диференціальної діагностики гострого обструктивного бронхіту, розвиток рецидивів і ускладнень, можливість переходу захворювання в хронічну форму потребує проведення своєчасної раціональної фармакотерапії захворювання та профілактичних заходів. Метою роботи стала оцінка фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з гострим обструктивним бронхітом у терапевтичному відділенні одного із закладів охорони здоров'я м. Харкова — частоти призначень лікарських засобів відповідно до медико-технологічних документів (клінічних протоколів надання медичної допомоги). Оцінювання фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з гострим обструктивним бронхітом проводили з використанням клініко-економічних методів: частотного аналізу й «формального» VEN-аналізу. На підставі результатів частотного аналізу встановлено, що найчастіше досліджуваним пацієнтам у цьому закладі охорони здоров'я призначались лікарські засоби для етіотропної, патогенетичної та симптоматичної фармакотерапії гострого обструктивного бронхіту й супутньої патології. З використанням «формального» VEN-аналізу визначено, що більшість (80.77 %) призначених лікарських засобів рекомендована клінічними протоколами для фармакотерапії захворювань, що були зареєстровані в досліджуваних пацієнтів. Вони становлять більшу частину усіх лікарських призначень — 81.56 %. Результати VEN- і частотного аналізів показали, що основні напрями фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з гострим обструктивним бронхітом у терапевтичному відділенні одного із закладів охорони здоров'я м. Харкова відповідають чинним на момент дослідження клінічним протоколам надання медичної допомоги пацієнтам із гострим обструктивним бронхітом і супутніми захворюваннями. Але водночас значна кількість лікарських призначень пов'язана з другорядними лікарськими засобами, відсутніми в клінічних протоколах, що потребує подальшої корекції фармакотерапії відповідно до медико-технологічних документів для підвищення якості медичної допомоги пацієнтам й уникнення поліпрагмазії.

Ключові слова: гострий обструктивний бронхіт, пацієнти дитячого віку, клініко-економічний аналіз, частотний аналіз, «формальний» VEN-аналіз.

UDC 615.1/2: 33 (075.8)

Summary

Gerasymova O. O., Iakovlieva L. V., Serdyuk I. S.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Assessment of medical prescriptions to children with acute obstructive bronchitis in real clinical practice

Acute bronchitis in children is often accompanied by the development of bronchial obstruction. The complexity of the differential diagnosis of acute obstructive bronchitis, the development of relapses and complications, and the possibility of the transition of the disease into a chronic form require timely rational pharmacotherapy of the disease and preventive measures. The aim of this study was to assess pharmacotherapy for children with acute obstructive bronchitis in the therapeutic department of one of the health care institutions in Kharkiv: the frequency of medical prescriptions and their correspondence with the medical and technological documents (clinical protocols for medical care). Assessment of pharmacotherapy for children with acute obstructive bronchitis was performed using clinical and economic methods: frequency analysis and a formal VEN-analysis. Based on the results of the frequency analysis, it was found that the medicines for etiotropic, pathogenetic and symptomatic pharmacotherapy of the acute obstructive bronchitis and concomitant pathology are most often prescribed to the studied patients in this healthcare institution. Using the formal VEN-analysis, it was determined that clinical protocols recommend the majority (80.77 %) of the prescribed medicines for the use in the pharmacotherapy of the diseases registered in the studied patients. They constitute the majority of all medical prescriptions (81.56 %). The results of VEN- and frequency analyses showed that in the studied institution, the main directions of pharmacotherapy for paediatric patients with acute obstructive bronchitis correspond to the clinical protocols for medical care of patients with acute obstructive bronchitis and concomitant diseases that were in force at the time of the study. Along with this, however, a significant number of medical prescription are associated with the secondary drugs that are not in clinical protocols, which requires further correction of pharmacotherapy following the medical and technological documents to improve health care quality and avoid polypharmacy.

Keywords: acute obstructive bronchitis, paediatric patients, clinical and economic analysis, frequency analysis, formal VEN-analysis.

УДК 615.1/2: 33 (075.8)

Резюме

Герасимова О. А., Яковлева Л. В., Сердюк И. С.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Оценка назначений лекарственных средств пациентам детского возраста с острым обструктивным бронхитом в реальной клинической практике

Острые бронхиты у детей часто сопровождаются развитием бронхообструкции. Сложность дифференциальной диагностики острого обструктивного бронхита, развитие рецидивов и осложнений, возможность перехода заболевания в хроническую форму требует проведения своевременной рациональной фармакотерапии заболевания и профилактических мероприятий. Целью работы стала оценка фармакотерапии пациентов детского возраста с острым обструктивным

бронхитом в терапевтическом отделении одного из учреждений здравоохранения г. Харькова — частоты назначений лекарственных средств и их соответствия медико-технологическим документам (клиническим протоколам предоставления медицинской помощи). Оценку фармакотерапии пациентов детского возраста с острым обструктивным бронхитом проводили с использованием клинико-экономических методов: частотного анализа и «формального» VEN-анализа. На основании результатов частотного анализа установлено, что наиболее часто исследуемым пациентам в данном учреждении здравоохранения назначались лекарственные средства для этиотропной, патогенетической и симптоматической фармакотерапии острого обструктивного бронхита и сопутствующей патологии. С использованием «формального» VEN-анализа определено, что большинство (80.77 %) назначенных лекарственных средств рекомендованы клиническими протоколами для фармакотерапии заболеваний, которые были зарегистрированы у исследуемых пациентов. Они составляют большую часть всех назначений лекарственных средств — 81.56 %. Результаты VEN- и частотного анализов показали, что основные направления фармакотерапии пациентов детского возраста с острым обструктивным бронхитом в терапевтическом отделении одного из учреждений здравоохранения г. Харькова соответствуют действующим на момент исследования клиническим протоколам предоставления медицинской помощи пациентам с острым обструктивным бронхитом и сопутствующими заболеваниями. Но наряду с этим значительное количество лекарственных назначений связано со второстепенными лекарственными средствами, отсутствующими в клинических протоколах, что требует дальнейшей коррекции фармакотерапии в соответствии с данными медико-технологическими документами для повышения качества медицинской помощи пациентам и во избежание полипрагмазии.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, пациенты детского возраста, клинико-экономический анализ, частотный анализ, «формальный» VEN-анализ.

Гострий бронхіт є одним із найбільш поширених гострих респіраторних захворювань у дітей [1]. В Україні захворюваність на гострий бронхіт становить 100 випадків на 1000 дітей на рік [2, 3]. Приблизно 20-25 % бронхітів у дитячому віці супроводжуються розвитком бронхообструкції [1]. Бронхообструктивний синдром являє собою симптомокомплекс порушень прохідності бронхів унаслідок їх функціональних або структурних змін, що проявляється нападаподібним кашлем, експіраторною задишкою і нападами задухи [4]. Обструкція під час бронхітів пов'язана зі спазмом м'язового шару бронха, з набряком слизової оболонки, гіперсекрецією слизу, виразність яких у хворих може бути різною [5, 6]. Найбільш частим провокатором розвитку бронхообструкції в дітей перших 4 років життя є вторгнення вірусного агента (у більшості випадків — респіраторно-синцитіального вірусу, аденовірусу, вірусу парагрипу), що пошкоджує слизову оболонку бронхів, викликаючи гострий обструктивний бронхіт (ГОб) [1, 7, 8]. У дітей старшого віку обструкція під час бронхітів може виникати на фоні мікоплазменної та хламідійної інфекції [6, 7].

На сьогодні ГОб залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії. Передусім через складність диференціальної діагностики захворювання, що обумовлено розвитком гострої обструкції дихальних шляхів у дітей під час багатьох патологічних станів, які мають різну анатомічну локалізацію [5, 8]. До того ж для запобігання рецидивам ГОб і його ускладненням, запобігання переходу в хронічну форму й бронхіальну астму, покращення прогнозу захворювання потрібне своєчасне надання пацієнтам патогенетично обумовленої раціональної фармакотерапії і проведення профілактичних заходів [5, 7].

Зазначене вище вказує на доцільність проведення оцінки призначеної фармакотерапії пацієнтам дитячого віку з ГОб у реальній клінічній практиці. Використання для цього клініко-економічного підходу дозволяє оптимізувати фармакотерапію захворювання відповідно до медико-технологічних документів, які регламентують надання фармакотерапії хворим, і витрачання грошових коштів на її проведення [9]. Клініко-економічний аналіз фармакотерапії захворювань протягом багатьох років був предметом досліджень вітчизняних вчених під керівництвом проф. Яковлевої Л. В. [10], проф. Котвіцької А. А. [11], проф. Немченко А. С. [12], проф. Заліської О. М. [13] та ін. У доступних літературних джерелах відсутні дані щодо оцінки лікарських призначень дітям із ГОб у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) України відповідно до медико-технологічних документів із використанням методів клініко-економічного аналізу, тому це питання потребує вивчення.

Мета дослідження — оцінювання фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з ГОб у терапевтичному відділенні одного із ЗОЗ м. Харкова — частоти призначень лікарських засобів (ЛЗ) відповідно до медико-технологічних документів (клінічних протоколів надання медичної допомоги).

Матеріали та методи дослідження

Аналіз лікарських призначень проведено ретроспективно на основі 82 історій хвороби пацієнтів із ГОб віком від 10 до 17 років (47 хлопчиків і 35 дівчат), які у 2019 році проходили лікування в терапевтичному відділенні одного із ЗОЗ м. Харкова. Середній термін перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні — 14 днів. Разом із ГОб в історіях хвороби також були зазначені супутні захворювання: аскаридоз (у 17 хворих), риносинусит (у 20 хворих), хронічний тонзиліт

(у 12 хворих), функціональні розлади жовчного міхура (у 6 хворих), хронічний гастродуоденіт (у 4 хворих). За результатами аналізу історій хвороб були визначені ЛЗ, які використовувались у складі комплексної фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з ГОБ у цьому ЗОЗ: 35 торгових найменувань (ТН) ЛЗ (26 міжнародних непатентованих назв (МНН)) з 19 фармакологічних груп. Встановлено 1063 призначення ТН ЛЗ досліджуваним пацієнтам.

Оцінювання фармакотерапії пацієнтів із ГОБ у цьому ЗОЗ м. Харкова проводили за допомогою клініко-економічних методів: частотного аналізу й «формального» VEN-аналізу [14]. Під час використання частотного аналізу ЛЗ розподіляються за частотою призначення пацієнтам із певним захворюванням. VEN-аналіз передбачає розподіл ЛЗ за ступенем їх значущості для лікування певного захворювання. VEN-аналіз проводили за формальною ознакою: визначали наявність ЛЗ у чинних на момент дослідження українських клінічних протоколах надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку на ГОБ і зазначені вище супутні захворювання [15-20]. Для оцінювання фармакотерапії ГОБ використовували уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції» (Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499) [15], а також українські клінічні рекомендації з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій у дітей [2] і клінічні рекомендації з діагностики й лікування гострих бронхітів у дітей із позицій доказової медицини [21] для більш детального визначення основних напрямів фармакотерапії захворювання. У разі наявності ЛЗ хоча б в одному з використаних медико-технологічних документів він отримував індекс «V», у разі відсутності — «N» [14].

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами «формального» VEN-аналізу більшість призначених ЛЗ (80.77 %) рекомендована клінічними протоколами для фармакотерапії основного (ГОБ) і супутніх захворювань, що були зареєстровані в досліджуваних пацієнтів. У клінічних протоколах для зазначених вище захворювань були відсутні 5 МНН ЛЗ. Вони були з таких груп: «Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування у разі захворювань порожнини носа» — «екстракт свіжих цибулин цикламену європейського»; «Засоби, які покращують травлення, включаючи ферменти» — «ліпаза, амілаза, протеаза»; «Препарати, що застосовуються у разі захворю-

вань горла» — «атропіну сульфат, печінка сірчана, біхромат калію, діоксид кремнію, діюксид ртуті»; «Антидіарейні мікробні препарати» — «лактобактерії, біфідобактерії, ентерококи», а також дієтична добавка, що сприяє нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника — «біфідобактерії, лактобактерії, стрептокок». Серед них тільки представник групи «Засоби, які покращують травлення, включаючи ферменти» («ліпаза, амілаза, протеаза»), призначався для фармакотерапії ГОБ, інші ЛЗ — для лікування супутніх захворювань (хронічного тонзиліту й риносинуситу) і профілактики ускладнень антибіотикотерапії під час лікування ГОБ. З огляду на використання в цьому ЗОЗ значної кількості (19.23 %) відсутніх у клінічних протоколах ЛЗ, отримані результати вказують на потребу подальшої корекції призначень ЛЗ відповідно до клінічних протоколів.

Протягом періоду дослідження в цьому ЗОЗ зареєстровано 1063 призначення ЛЗ пацієнтам дитячого віку з ГОБ, що становить у середньому приблизно 12.9 ЛЗ на 1 хворого. Зважаючи на те, що чинний на момент дослідження Наказ МОЗ України № 918 від 28.10.2010 р. [22] обмежує кількість призначень одному хворому до 3-4 ЛЗ, отримані результати вказують на наявність поліпрагмазії, що потребує корекції.

Найчастіше пацієнтам дитячого віку з ГОБ призначались ЛЗ для етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії основного захворювання та супутньої патології. Ці ЛЗ наведені в Таблиці й призначались усім досліджуваним пацієнтам. Для етіотропної терапії використовувався антибактеріальний препарат групи макролідів (азитроміцин). Згідно з українськими клінічними рекомендаціями з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій у дітей призначення макролідів є доцільним під час мікоплазменних і хламідійних гострих бронхітів [2]. На фоні саме такої бактеріальної інфекції може виникати обструкція під час бронхітів у дітей старшого віку [6, 7], до категорії яких належать і досліджувані пацієнти. Основними напрямками патогенетичної терапії ГОБ є покращення дренажної функції бронхів, призначення бронхолітичної та протизапальної терапії [7, 8]. Відновити дренажну функцію бронхів дозволяє призначення муколітичних і відхаркувальних ЛЗ [7, 8]. Для проведення бронхолітичної терапії можуть використовуватись препарати різних груп: β_2 -агоністи короткої дії, М-холінолітики, комбіновані бронхоспазмолітики, метилксантини [2, 7, 8]. Для купіювання гостро виниклих порушень бронхіальної прохідності препаратами вибору серед них вважа-

ються β 2-агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол, тербуталін), можуть також використовуватись швидкодіючі М-холінолітики, комбіновані бронхоспазмолітики; у тяжких випадках призначаються метилксантини [7, 8, 21]. Проти-запальна терапія призначається в разі тяжкого тривалого бронхообструктивного синдрому або в разі неефективності β 2-симпатоміметиків [2, 7, 8]. Для її проведення призначають як топічні кортикостероїди (будесонід, флутиказон, флунізолід), так і системні (преднізолон, декса-метазон) [7, 8, 21, 23]. У цьому ЗОЗ для патогенетичної терапії ГОБ використовувались муколітичні засоби (комплекс «амброксолу гідрохлорид + сальбутамолу сульфат»), препарати групи «Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів» (теофілін) і глюкокортикоїди (будесонід). З огляду на те, що госпіталізації потребують пацієнти з важким перебігом ГОБ [2, 8, 23], ймовірно, вибір бронхолітику й призначення протизапальної терапії пацієнтам дитячого віку в цьому відділенні пов'язані зі ступенем тяжкості захворювання. Для покращення дренажної функції бронхів у цьому ЗОЗ призначався муколітичний препарат, який містить комплекс амброксолу гідрохлориду із сальбутамолу сульфатом — представником найбільш переважної для бронхолітичної терапії групи — β 2-агоністів короткої дії. Препарати груп «Антигістамінні засоби для системного застосування», «Протинабрякові препарати для місцевого застосування у разі захворювань порожнини носа», «Вітаміни», «Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла» призначались пацієнтам для симптоматичної терапії. Серед них лідерами за частотою призначень були протинабрякові препарати для

місцевого застосування в разі захворювань порожнини носа (17.30 % від загальної кількості призначень) і препарати, що застосовуються в разі захворювань горла (8.84 % призначень), які використовувались у комплексній фармакотерапії ГОБ, а також призначались для лікування супутніх захворювань (риносинуситу й хронічного тонзиліту) (Табл.).

Серед ТН перші місця за частотою призначень посідали такі ЛЗ: «Пульмікорт», суспензія для розпилення 0.5 мг/мл, контейнер 2 мл, № 20 (AstraZeneca, група «Глюкокортикоїди», препарат будесоніду), «Пангрол 10000», капс. № 20 (Menarini International Operations Luxembourg S. A., група «Засоби, які покращують травлення, включаючи ферменти», комплекс «ліпаза, амілаза, протеаза»), «Тавегіл», табл. 1 мг, № 20 (Novartis, група «Антигістамінні засоби для системного застосування», препарат клемастину) і «Сальброксол», табл. № 20 («Борщагівський ХФЗ», група «Муколітичні засоби», комплекс «амброксолу гідрохлорид + сальбутамолу сульфат») (Рисунок). Ці ЛЗ призначались усім пацієнтам дитячого віку з ГОБ і мали однакову частоту призначень — 7.71 % від загальної кількості призначень. Більшість із ЛЗ, що призначались, — ТН іноземних виробників. Ціна упаковки в найбільш призначуваних ТН ЛЗ була в широкому діапазоні цін (31.90–756.95 грн).

Співставлення результатів VEN- і частотно-го аналізів показало, що переважна більшість (81.56 %) усіх лікарських призначень випала на наявні в клінічних протоколах ЛЗ. Але значна кількість лікарських призначень (18.44 % призначень) пов'язана з другорядними ЛЗ, відсутніми в клінічних протоколах, що потребує корекції відповідно до цих медико-технологічних

Таблиця

Результати частотного аналізу груп, ЛЗ яких призначались пацієнтам дитячого віку з ГОБ у терапевтичному відділенні одного із ЗОЗ м. Харкова

Ч. ч.	Група ЛЗ	Кількість МНН	Кількість ТН	% від загальної кількості призначень (n = 1063)
1	Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування у разі захворювань порожнини носа	3	5	17.30
2	Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла	3	6	8.84
3	Глюкокортикоїди	1	1	7.71
4	Антибактеріальні засоби для системного застосування	1	3	7.71
5	Засоби, які покращують травлення, включаючи ферменти	1	1	7.71
6	Антигістамінні засоби для системного застосування	1	1	7.71
7	Вітаміни	2	2	7.71
8	Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів	1	2	7.71
9	Муколітичні засоби	1	1	7.71

документів. Серед ТН — лідерів за частотою призначень (Рис.) у клінічних протоколах була відсутня МНН («ліпаза, амілаза, протеаза») представника групи «Засоби, які покращують травлення, включаючи ферменти» — «Пангрол 10000». Привертають увагу призначення цього препарату всім пацієнтам дитячого віку з ГОБ у цьому ЗОЗ м. Харкова за відсутності показань до застосування в разі цього захворювання в його інструкції для медичного застосування [24]. Доцільність призначення препарату «Пангрол 10000» під час ГОБ підтверджена результатами клінічних випробувань у дітей раннього віку [25]. Цей препарат дозволяє більш швидко й ефективно ліквідувати здуття живота, поліпшити процеси травлення і, відповідно, купіювати парез кишечника й синдром мальабсорбції в дітей, що є частими ускладненнями ГОБ через розвиток ферментативної недостатності в цієї категорії хворих [25]. Але доцільність використання препарату «Пангрол 10000» у дітей старшого віку потрібно визначати на засіданні фармакотерапевтичної комісії конкретного ЗОЗ.

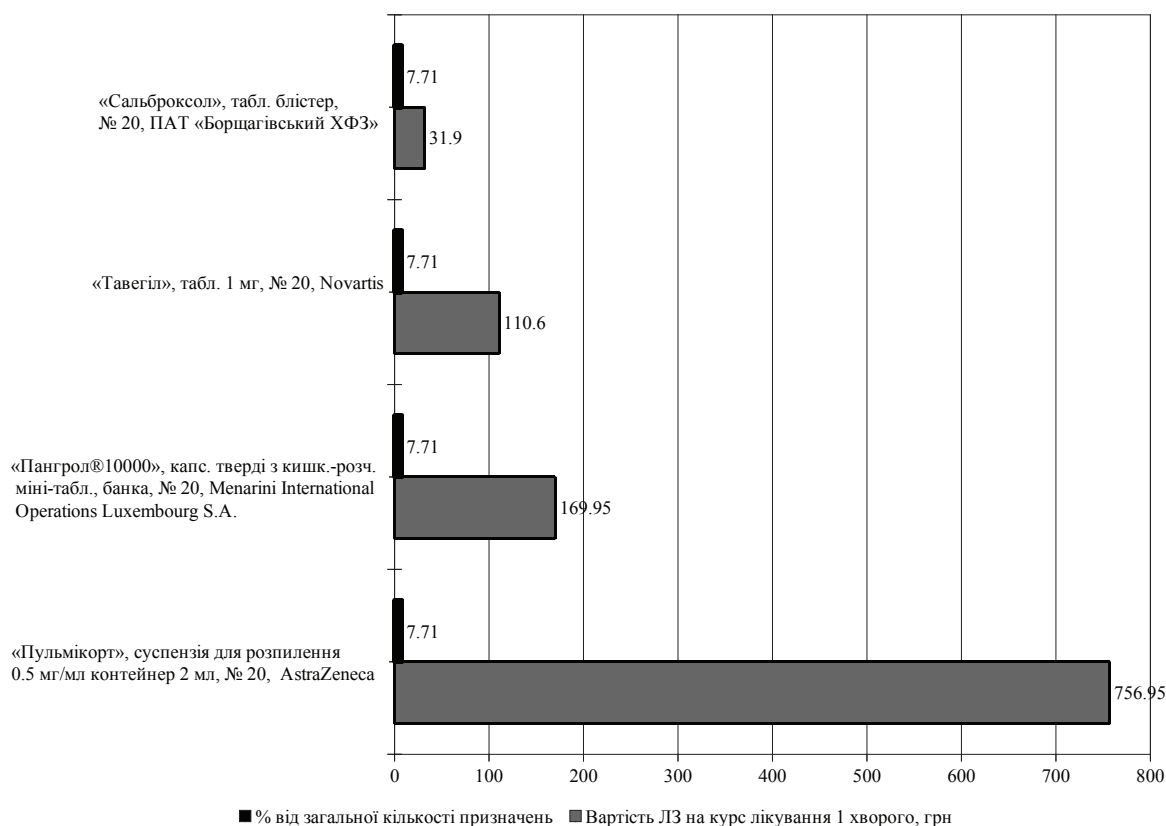
Висновки

Результати VEN- і частотного аналізів показали, що основні напрями фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з ГОБ у терапевтичному відділенні одного із ЗОЗ м. Харкова відповідають чинним на момент дослідження клінічним протоколам надання медичної допомоги пацієнтам із ГОБ і супутніми захворюваннями. Але водночас значна кількість лікарських призначень пов'язана з другорядними ЛЗ, відсутніми в клінічних протоколах, що потребує подальшої корекції фармакотерапії відповідно до цих медико-технологічних документів для підвищення якості медичної допомоги пацієнтам і уникнення поліпрагмазії. Для вдосконалення фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з ГОБ у цьому ЗОЗ також надалі доцільно провести оцінювання призначень ЛЗ відповідно до Національного переліку основних ЛЗ України й Державного формуляра ЛЗ України за допомогою VEN-аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марушко Ю. В., Московенко О. Д. Досвід застосування екстракту листя плюща в комплексній терапії гострих

Рисунок



Торгові найменування ЛЗ із найбільшою частотою призначень пацієнтам дитячого віку з ГОБ (за результатами частотного аналізу)

- обструктивних бронхітів у дітей. *Здоровье ребенка*. 2016. № 5 (73). С. 45-49.
2. Клінічні рекомендації з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій у дітей / Майданик В. Г., Фалалєєва Т. М., Молочек Н. В., Романенко С. Ю. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Т. 13, № 1. С. 11-54.
3. Марушко Ю. В., Москоєвко О. Д., Брюзгіна Т. С. Ефективність сиропу первоцвіту в лікуванні гострих бронхітів у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 8 (80). С. 79-83.
4. Невинский А. Б., Крамарь Л. В., Ларина Т. Ю. Современные подходы к лечению и диагностике обструктивных бронхитов у детей. *Лекарственный вестник*. 2015. Т. 9, № 3 (59). С. 46-49.
5. Коренюк О. С. Особливості терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2. С. 50-53.
6. Самаль Т., Маскаленко Т. Лечение обструктивных форм острого бронхита у детей раннего возраста. *Наука и инновации*. 2013. № 3 (121). С. 66-70.
7. Бєлїх Н. А., Залївна Л. А. Сучасні підходи до діагностики та терапії бронхообструктивного синдрому інфекційного генезу в дітей. *Новости медицины и фармации*. 2016. № 1 (561). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42137> (дата звернення: 25.02.2020).
8. Охотникова Е. Н., Дуда Л. В. Обструктивный бронхит: так ли проста эта патология у детей? *Современная педиатрия*. 2017. № 6 (86). С. 87-96.
9. Фармакоєкономіка : навч. посіб. для студ. ВНЗ / Л. В. Яковлєва та ін.; за ред. Л. В. Яковлєвої. 2 вид. Вінниця : Нова книга, 2017. 208 с.
10. Яковлєва Л. В., Бондаренко Д. В., Барилюк Н. А. Оцінка фармакотерапії хронічного обструктивного захворювання легенів в умовах стаціонару. *Астма та алергія*. 2015. № 3. С. 35-39.
11. Котвіцька А. А., Коробова Є. С. Наукове обґрунтування моделі розробки рекомендованого переліку лікарських засобів для фармакотерапії гострого бронхіту у дітей раннього віку. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 4 (8). С. 814.
12. Немченко А. С., Балінська М. В. Результати клініко-економічного аналізу споживання лікарських препаратів хворими дитячого віку на вірусну діарею. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 3 (47). С. 60-67.
13. Використання інтегрованого частотного АВС/VEN-аналізу призначень лікарських засобів для лікування грипу та його ускладнень в умовах стаціонару / Лєлека М. В., Давтян Л. А., Залїська О. М., Кіт С. Ю. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 45-54.
14. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи) : метод. рек. / А. М. Морозов та ін. Харків : Стиль-Іздат, 2013. 36 с.
15. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції : Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 (у ред. наказу МОЗ України від 11.02.2016 № 85). URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_499ukpmd_gri.pdf (дата звернення: 20.01.2020).
16. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха. Гострий риносинусит : Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_85_ukpmd_grs.pdf (дата звернення: 20.01.2020).
17. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія». Протокол лікування дітей з хронічним тонзилітом : Наказ МОЗ України від 21.04.2005 р. № 181 із змінами згідно з Наказом МОЗ України від 25.06.2009 р. № 449. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/97908___97908 (дата звернення: 20.01.2020).
18. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Паразитологія». Протокол надання медичної допомоги хворим на аскаридоз : Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 434. URL: http://search.ligazakon.ua/1_doc2.nsf/link1/MOZ5960.html (дата звернення: 20.01.2020).
19. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Oddi : Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/117384___531299#n428 (дата звернення: 20.01.2020).
20. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом : Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/117384___531299#n272 (дата звернення: 20.01.2020).
21. Майданик В. Г., Емчинская Е. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых бронхитов у детей с позиции доказательной медицины. Киев, 2014. 56 с.
22. Про затвердження методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження : Наказ МОЗ України від 28.10.2010 р. № 918. URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvoukra-ni-pro-derzhavnu-formulyarnu-sistemu/> (дата звернення: 25.02.2020).
23. Марушко Ю. В., Шеф Г. Г. Гострий бронхіт у дітей. *Дитячий лікар*. 2015. № 8 (45). С. 28-36.
24. Нормативно-директивні документи МОЗ України : інструкція для застосування ПАНГРОЛ® 10000. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=20641> (дата звернення: 25.02.2020).
25. Опыт применения Пангрола-10000 в виде микро таблеток у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом, сопровождающимся парезом кишечника и синдромом мальабсорбции / А. С. Сенаторова и др. *Новости фармации и медицины*. 2010. № 1 (306). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/11545 (дата звернення: 25.02.2020).

Герасимова Ольга Олександрівна. Канд. фарм. наук (2003), доцент (2006). Доцент кафедри фармакоєкономіки Національного фармацевтичного університету.

Gerasymova Olga Oleksandrivna. Ph. D. in Pharmacy (2003), Associate Professor (2006). Associate Professor of the Department of Pharmacoeconomics at National University of Pharmacy.

Герасимова Ольга Александровна. Канд. фарм. наук (2003), доцент (2006). Доцент кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета.

Яковлева Лариса Василівна. Д-р фарм. наук (1992), професор (1993), заслужений діяч науки і техніки

України (2007). Зав. кафедри фармакоелекономіки Національного фармацевтичного університету.

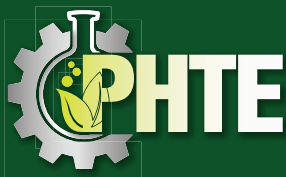
Iakovlieva Larysa Vasylivna. Sc. D. in Pharmacy (1992), Professor (1993), Honored Worker of Science and Technology of Ukraine (2007). Head of the Department of Pharmacoeconomics of National University of Pharmacy.

Яковлева Лариса Васильевна. Д-р фарм. наук (1992), профессор (1993), заслуженный деятель науки и техники Украины (2007). Зав. кафедрой фармакоэкономики Национального фармацевтического университета.

Сердюк Інна Сергіївна. Студентка спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітньої програми «Клінічна фармація» Національного фармацевтичного університету.

Serdyuk Inna Sergiivna. Student of the specialty 226 *Pharmacy, Industrial Pharmacy* of the *Clinical Pharmacy* educational program at National University of Pharmacy.

Сердюк Інна Сергеевна. Студентка спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітньої програми «Клінічна фармація» Національного фармацевтичного університету.



ХІ МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PHARMATECHEXPO

ОБЛАДНАННЯ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ



II МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

27–29 жовтня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б
метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна

За підтримки:



- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками

- ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

- Національної академії медичних наук України
- ДП «Український фармацевтичний інститут якості»

Організатори:



Офіційне видання
виставки:



МІЖНАРОДНА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВИСТАВКА
«УПАКОВКА ТА МАРКУВАННЯ»



МІЖНАРОДНА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВИСТАВКА
ТЕХНОЛОГІЇ «ЧИСТИХ ПРИМІЩЕНЬ»

З питань участі у Виставках:

+380 (44) 206-10-16, 98
@ pharm@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99
@ info@pharmatechexpo.com.ua

WWW.PHARMATECHEXPO.COM.UA

ISSN 2414-9195



9 772414 919001



16