

Зміст

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

*Кишинець Н. В., Гризодуб О. І., Дмитрієва М. В.,
Котов А. Г., Меркулова Ю. В., Жемерова К. Г.*

Науково-практична конференція «БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ
У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ ТА ТВАРИН» 5

До введення у дію Державної Фармакопеї України

*Дмитрієва М. В., Котова Е. Е., Кишинець Н. В.,
Клестова З. С., Котов А. Г., Гризодуб О. І.*

Щодо гармонізації фармакопейних термінів
Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України 11

*Дмитрієва М. В., Гризодуб О. І., Сур С. В.,
Солобюкова Н. О., Карповець Т. П., Підпружников Ю. В.*

Механічні включення: видимі частинки. Фармакопейний контроль
якості рідких лікарських засобів для парентерального застосування 17

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

Бурмака О. В., Тригубчак О. В.

Вивчення параметрів якості шипучих таблеток
ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу й аскорбінової кислоти 29

Росага М. В., Бевз Н. Ю., Георгіянц В. А.

Використання методу високоефективної рідинної хроматографії
для кількісної оцінки L-аргініну у комбінованих таблетках 36

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

Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць:
ефекти неоднорідності та забезпечення якості 45

Фармакологічні дослідження

Маслова Н. Ф., Літвінова О. В., Борщевська М. І.

Вивчення фармакологічних властивостей і токсичності
вітчизняного препарату «Пектолван Ц», сироп від кашлю 56

-
- Рецензенти: д. фарм. н., старш. наук. співроб. Андрюкова Л. М.; д. фарм. н., старш. наук. співроб. Асмолова Н. М.; д. фарм. н., професор Георгіянц В. А.; д. х. н., професор Гризодуб О. І.; д. фарм. н., старш. наук. співроб. Сур С. В.; к. мед. н., старш. наук. співроб. Чайка Л. О.
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 4 від 24.05.2018.
 - Підписано до друку 26.07.18. Тираж 500 прим.
-

Содержание

Международные конгрессы, семинары, выставки

Кишинец Н. В., Гризодуб А. И., Дмитриева М. В., Котов А. Г., Меркулова Ю. В., Жемерова Е. Г.
Научно-практическая конференция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ЕЕ РОЛЬ
В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ» 5

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины

*Дмитриева М. В., Котова Э. Э., Кишинец Н. В.,
Клестова З. С., Котов А. Г., Гризодуб А. И.*
Относительно гармонизации фармакопейных терминов
Европейской Фармакопеи и Государственной Фармакопеи Украины 11

*Дмитриева М. В., Гризодуб А. И., Сур С. В.,
Солобюкова Н. А., Карповец Т. П., Подпружников Ю. В.*
Механические включения: видимые частицы.
Фармакопейный контроль качества жидких
лекарственных средств для парентерального применения 17

Стандартизация лекарственных средств и валидация методик контроля качества

Бурмака А. В., Тригубчак О. В.
Изучение параметров качества шипучих таблеток
ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты 29

Росага Н. В., Бевз Н. Ю., Георгиянц В. А.
Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии
для количественной оценки L-аргинина в комбинированных таблетках 36

Леонтьев Д. А., Петрус В. В., Гризодуб А. И., Воловик Н. В.
Количественное определение и однородность дозированных единиц:
эффекты неоднородности и обеспечение качества 45

Фармакологические исследования

Маслова Н. Ф., Литвинова Е. В., Борщевская М. И.
Изучение фармакологических свойств и токсичности
отечественного препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля 56

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Кишинець Н. В., Гризодуб О. І., Дмитрієва М. В.,
Котов А. Г., Меркулова Ю. В., Жемерова К. Г.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

Науково-практична конференція «БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ ТА ТВАРИН»

15 – 17 травня 2018 року фахівці Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» на чолі з головою Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками Наталією Гудзь взяли участь у відкритті та роботі міжнародної науково-практичної конференції «БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ ТА ТВАРИН», яка була присвячена 20-й річниці створення Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (ДНКІБШМ).

ДНКІБШМ був створений у 1998 році шляхом реорганізації київської філії Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок та входить до сфери управління Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів.

Як зазначив у своїй промові директор ДНКІБШМ, академік НААН України Анатолій Головка, інститут був створений з метою здійснення державного нагляду за розробкою,

впровадженням, виробництвом і якістю ветеринарних імунобіологічних засобів (ВІЗ). До його повноважень входить проведення досліджень під час розробки, впровадження, виготовлення та зберігання ВІЗ на біофабриках, у наукових установах та підприємствах усіх форм власності. До сфери діяльності інституту належить і здійснення державного контролю за якістю ВІЗ, а також методами роботи з ними; проведення досліджень за рекамаціями, нагляд за неспецифічною дією ВІЗ та ін. Крім цього, співробітники інституту активно беруть участь у створенні нормативно-правової бази у сфері виробництва ВІЗ, виданні ДСТУ, методичних рекомендацій, наукових монографій, посібників та довідників. Інститут є співзасновником двох наукових фахових видань (спец. — *ветеринарні науки*): бюлетеня «Ветеринарна біотехнологія» та наукового журналу «Ветеринарна медицина України».

З вітальним словом до учасників заходу звернулася голова Державної служби України з лікарських засобів та контролю за нарко-



тиками Наталія Гудзь. У своєму зверненні вона наголосила на тісній співпраці ДНКІБШМ та ДП «Фармакопейний центр» саме на ниві розробки першої української Фармакопеї. Активна робота у цьому напрямі розпочалася ще в 2007–2009 роках, коли інститут було залучено до розробки Державної Фармакопеї України (ДФУ), а саме Доповнення 3 до першого видання (ДФУ 1.3). На разі вже підготовлений проект Доповнення 3 до другого видання ДФУ (ДФУ 2.3), у розробці якого брали активну участь співробітники ДНКІБШМ. Основна мета цього проекту — ввести в дію більшість статей Європейської Фармакопеї, які стосуються виробництва та контролю якості ветеринарних препаратів.

Наталія Гудзь зазначила: «І сьогодні мені б хотілося започаткувати співпрацю між Держлікслужбою і Держпродспоживслужбою України з метою сприяння виходу українських ветеринарних препаратів на світовий ринок, — а дієвими механізмами для цього є активне впровадження у ветеринарне виробництво настанови «Належа виробнича практика» (GMP), здійснення контролю готових ветеринарних препаратів за високими європейськими стандартами та якнайшвидше набуття нашою державою в особі Держпродспоживслужби України членства у PIC/S — Міжнародній системі співробітництва фармацевтичних інспекцій (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), дійсним учасником якої Держлікслужба є вже восьмий рік поспіль починаючи з 1 січня 2011 року. Завдяки нашій участі в PIC/S українські виробники фармацевтичної продукції вже освоїли ринки більш ніж 50 країн світу, і я дуже хочу, щоб поряд з представниками Держлікслужби на засіданнях PIC/S якомога швидше своє гідне місце зайняли і представники Держпродспоживслужби України. Маю надію, що сьогодні ми почнемо спільний рух у цьому напрямі», — наголосила очільник Держлікслужби.

На пленарному засіданні 16 травня 2018 року з доповідями виступили співробітники ДП «Фармакопейний центр».

Директор ДП «Фармакопейний центр», професор Олександр Гризодуб у своїй доповіді «Державна Фармакопея України — наріжний камінь системи стандартизації та контролю якості лікарських засобів в Україні» звернув увагу на те, що ДФУ розробляється та реалізується Фармакопейним центром за дорученням і узгодженням з Держлікслужбою України та затверджується Міністром охорони здоров'я України. ДФУ є державним стандартом, який створюється на засадах прозорості, тобто ви-

носиться на ознайомлення та обговорення широкої професійної громадськості. ДФУ сприяє прозорому, об'єктивному, доказовому та відповідальному забезпеченню якості лікарських засобів. Далі він звернув увагу на таке.

Державна Фармакопея — це конституція якості лікарських засобів у будь-якій державі світу. Вона характеризує той рівень якості лікарських засобів (ЛЗ), який держава гарантує своїм громадянам і який є доступним для промисловості у цій державі. Вимоги Державної Фармакопеї є обов'язковими під час виробництва, реєстрації, реалізації і контролю якості усіх ЛЗ на території цієї держави. На Державну Фармакопею спираються всі інші нормативні документи з якості ЛЗ. На відміну від реєстраційного досьє, Державна Фармакопея є відкритим і загальнодоступним виданням, тому звичайним є використання її для первинного контролю якості ЛЗ.

ДФУ — наріжний камінь усієї системи стандартизації ЛЗ в Україні. Усі інші документи, що регулюють якість ЛЗ та їх контроль, спираються на ДФУ. Контроль якості ЛЗ має проводитися фармакопейними методами з використанням фармакопейного обладнання, реактивів і стандартних зразків.

ДФУ розробляється за умов приєднання України до Конвенції про розробку Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) та гармонізована з нею. ДФУ враховує національні особливості та рівень розвитку промисловості України і її контрольну-дозвільну систему.

ДФУ створила та підтримує національну систему фармацевтичних стандартних зразків, без яких неможливий аналіз ЛЗ, а також українську фармакопейну мову, якої раніше не існувало. Для свого розвитку і вдосконалення ДФУ підтримує зворотній зв'язок із користувачами через Програму професійного тестування (ППТ). ДФУ залишається єдиною фармакопеею на пострадянському просторі, яка спирається на власну національну систему стандартних зразків і ППТ. ДФУ не посилається на ще неопубліковані статті. Тексти ДФУ не суперечать один одному. Кожен том ДФУ разом з попередніми томами поточного видання утворює несуперечливу і самодостатню нормативну базу.

На сьогодні вийшли: 5 томів ДФУ 1-го видання (2001, 2004, 2008, 2009, 2011 рр.) і 5 томів ДФУ 2-го видання (2014, 2014, 2015, 2016, 2018 рр.). У стадії узгодження і затвердження знаходиться проект ДФУ 2.3.

ДФУ (2001 р.) — перша національна фармакопея серед пострадянських країн. Крім України, власні національні фармакопеї розробили

також Білорусь (2007 р.), Казахстан (2007 р.) та Росія (2008 р.). Інші країни СНД користуються Державною фармакопеєю СРСР XI видання (1987 – 1989 рр.) і/або фармакопеями інших країн.

ДФУ вивела вітчизняну фармацію на світовий рівень: Україна, окрім приєднання до Конвенції про розробку Ph. Eur., в особі Фармакопейного центру є також членом Конвенції Фармакопей США (USP) та має договори про співробітництво з USP і Британською Фармакопеєю.

У доповіді Марини Дмитрієвої, ученого секретаря та керівника наукових напрямів ДФУ «Фармако-технологічні тести» та «Монографії на фармацевтичні препарати», щодо ролі міжнародного співробітництва у розробці ДФУ було відзначено статус Фармакопей як члена Європейської фармакопейної конвенції. Доповідачка наголосила на позитивному впливі наявності договорів про співробітництво між ДФУ та низкою провідних світових фармакопей (Великої Британії, США), а також Керівництва з належної фармакопейної практики (GPhP), що розробляється фармакопеями світу під егідою ВООЗ, на якість та строки розробки національних фармакопейних монографій. Було підкреслено факт визнання фахівців ДФУ у світі, що підтверджується залученням їх до роботи у експертних комітетах Європейської Фармакопей та Фармакопей США.

На додаток до доповідей О. Гризодуба та М. Дмитрієвої начальник відділу ДФУ Андрій Котов загострив увагу на особливостях розробки ДФУ. Так, ним було акцентовано, що одне з основних технічних завдань 1-го видання ДФУ — повністю ввести в національний документ усі розділи, що наявні в Ph. Eur., — було виконане до 2014 року. Настав час переосмислення зробленого, як у сенсі термінології, що стала застарілою у деяких текстах, так і стосовно подальшого наповнення доповнень, що розробляються. Далі доповідач пояснив, що для збереження гармонізації з Ph. Eur. здійснюються перевидання та видання доповнень до ДФУ, які мають такі цілі: підготовка і введення нових текстів, які раніше не входили до ДФУ; перегляд текстів ДФУ відповідно до змін у Ph. Eur.; перегляд текстів ДФУ відповідно до набутого вітчизняного досвіду. Так, у період із 2015 по 2018 роки ДП «Фармакопейний центр» розробило три доповнення до ДФУ. Доповнення 2.1 і 2.2 затверджені відповідно Наказом МОЗ України від 5 грудня 2016 р. № 1308 і Наказом МОЗ України від 14 березня 2018 р. № 476. Доповнення 2.3 знаходиться на доопрацюванні.

Під час доповіді А. Котов відзначив особливості доповнень до ДФУ. Наприклад, розробка монографій на лікарську рослинну сировину та препарати з неї (ЛРС і ЛРП) є одним з основних напрямів розвитку ДФУ, ці монографії займають більшу частину обсягу введених текстів у Доповненні 2.1. Загальна їх кількість у ДФУ 2-го видання досягла 233 найменування. Крім того, у ДФУ 2.1 введена істотно актуалізована національна частина загальної статті Ph. Eur. «5.12. Стандартні зразки», присвячена визначенню статусу та характеристик стандартних зразків ДФУ. Вперше введені кілька статей на фармацевтичні препарати, розроблені з використанням реєстраційних матеріалів українських виробників.

Стосовно особливостей Доповнення 2.2, доповідач відзначив статтю «5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту», яку було істотно перероблено з метою наближення до реальних потреб фармацевтичної галузі. Крім того, у ДФУ 2.2 введено 55 монографій на ЛРС, а отже, загальна кількість цих монографій у ДФУ 2-го видання досягла 288 найменувань. Вперше було введено 5 національних монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках, а саме на концентровані розчини.

Особливість проекту Доповнення 2.3 полягає в тому, як зазначив А. Котов, що в цьому проекті вперше особливу і основну увагу приділено роботам з введення нових статей, перегляду, редагування, вдосконалення загальних статей та монографій біологічної тематики.

Проект Доповнення 2.3 є результатом плідної та наполегливої роботи фахівців Фармакопейного центру та провідних фахівців у галузі ветеринарної медицини з усієї України, зокрема Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів, Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, а також Національного центру штамів мікроорганізмів. Крім того, у ДФУ 2.3 знову введено 20 нових монографій на ЛРС. Загальна їх кількість у ДФУ 2-го видання на сьогодні сягає понад 300. Також у ДФУ 2.3 уперше введено національні монографії на субстанцію цитиколіну натрію, що враховують різні схеми її синтезу, та на готові лікарські форми на його основі. І, нарешті, за словами доповідача, особливістю всіх трьох доповнень ДФУ 2-го видання є велика кількість статей, монографій, текстів, що переглядаються. Це пов'язано зі змінами, що вийшли у відповідних додатках Ph. Eur.

Наприкінці своєї доповіді Андрій Котов подякував за плідну співпрацю фахівцям усіх галу-

зей науки, що взяли участь у розробці та впровадженні доповнень до ДФУ 2-го видання.

Із доповіддю на тему «ДФУ та Ph. Eur. як інструмент контролю якості лікарських засобів для застосування у ветеринарній медицині» виступила Неля Кишинець, старший науковий співробітник відділу ДФУ, керівник наукових напрямів ДФУ «Біологічні методи аналізу», «Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські засоби», «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень» та координатор наукових напрямів ДФУ «Лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині» та «Мікробіологічні методи аналізу».

Доповідачка ще раз наголосила на тому, що між ДФУ та Ph. Eur. можна поставити знак тотожності, оскільки більша частина текстів ДФУ гармонізована з Ph. Eur. Коротко зупинилась на стилі побудови Фармакопеї та її основних засадах, відзначивши таке. ДФУ у монографіях та загальних статтях, окрім частин, тотожних Ph. Eur., може містити національні частини, а також мати суто національні статті, як, наприклад, монографії на імуносироватки для застосування у ветеринарній медицині. Положення монографій Фармакопеї, як загальних так і індивідуальних, є обов'язковими; загальні статті стають обов'язковими лише тоді, коли на них дається посилання в монографії.

Загальні монографії застосовують до всіх діючих речовин (активних субстанцій), допоміжних речовин, препаратів та інших засобів, якщо вони описані в монографіях та призначені як для застосування людиною, так і у ветеринарній медицині (якщо окремо не зазначено лише одне з цих застосувань). Н. Кишинець підкреслила, що, наприклад, загальні монографії на дозовані форми поширюються на всі препарати зазначеного типу незалежно від того, призначаються вони для застосування людиною чи у тварин. Також доповідачка акцентувала увагу на тому, що наведені у монографіях і загальних статтях методи випробування є офіційними, на них побудована Фармакопея, вони валідовані відповідно до прийнятої наукової практики та поточних рекомендацій із валідації аналітичних методик, і тому, якщо у монографії або загальній статті не зазначено інше, окрема валідація випробування не потрібна, а за умови використання альтернативних методів випробування валідація є обов'язковою.

Оскільки аудиторія конференції була представлена переважно фахівцями з ветеринарної медицини, доповідачка звернула увагу на принципи Фармакопеї щодо використання тварин

та гуманного поводження з ними, а також поступової заміни методів *in vivo* на методи *in vitro* під час використання біологічних методів аналізу. Наприкінці презентувала нові статті та монографії на лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині, які увійдуть до ДФУ 2.3, та подякувала всім співробітникам ДНКІБШМ за плідну співпрацю із ДП «Фармакопейний центр», наголосивши на важливості її продовження для подальшої розробки та видання монографій на вакцини та препарати для ветеринарної медицини.

Юлія Меркулова, провідний науковий співробітник з наукових напрямів ДФУ «Біологічні методи аналізу», «Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські засоби», «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень», у своїй доповіді «Вимоги ДФУ до якості парентеральних препаратів для ветеринарної медицини за показником "Бактеріальні ендотоксини"» звернула увагу на важливість та необхідність біологічного контролю пірогенної забрудненості ветеринарних лікарських засобів для підвищення безпеки їх застосування у ветеринарній медицині та необхідності встановлення відповідності цієї продукції фармакопейним вимогам. Згідно з вимогами ДФУ певна група ін'єкційних лікарських засобів для ветеринарної медицини та фармацевтичних субстанцій, які застосовуються у їх виробництві, підлягає аналізу на пірогенність за допомогою одного з компендіальних методів — у випробуваннях на «Бактеріальні ендотоксини» або на пірогени на кролях. До переліку фармакопейних методів, які мають гарантувати апірогенність ветеринарних препаратів, залучено також випробування 2.6.30 «Випробування на активацію моноцитів».

Катерина Жемерова, керівник наукового напрямку ДФУ «Мікробіологічні методи аналізу», у своїй доповіді «Мікробіологічний контроль якості лікарських засобів згідно з вимогами ДФУ» звернула увагу присутніх на таке.

Випробування на мікробіологічну чистоту необхідні як для забезпечення фармакопейної якості лікарських засобів, так і для підтвердження виконання вимог належної виробничої практики. Наявність певних видів мікроорганізмів у нестерильному лікарському засобі може викликати зниження або повне усунення його терапевтичної активності та негативно впливати на здоров'я пацієнта, а в стерильному препараті — навіть призвести до смерті. Виробники мають забезпечувати низький рівень біозабруднення лікарських засобів шляхом дотримання вимог GMP у процесі виробництва, зберігання

та дистрибуції. Різновид мікробіологічних випробувань і критерії прийнятності необхідно встановлювати виходячи з властивостей лікарського засобу, способу виробництва та шляху введення препарату.

Також доповідачка докладно зупинилася на контролі мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів та контролі стерильних препаратів, звернувши увагу на вимоги, які висуваються до методів контролю, живильних середовищ, реактивів, приміщень та персоналу, що задіяні від час випробувань.

17 травня 2018 р. конференція продовжила свою роботу у форматі секційних засідань та майстер-класів. Співробітники ДП «Фармакопейний центр» були запрошені та взяли активну участь у роботі декількох таких заходів, що відбулись у межах майстер-класу «Сучасні засоби і методи мікробіологічних досліджень, гармонізовані з міжнародними стандартами з огляду на вимоги сьогодення».

На початку третього дня роботи конференції зі вступним словом виступив директор ДНКІБШМ Анатолій Головка, побажавши всім учасникам заходу плідно провести час, отримати нову цікаву інформацію, поспілкуватись із колегами та налагодити нові професійні зв'язки.

Потім розпочав роботу дискусійний клуб «Розвиваємося разом: наші можливості, доступність та економічність, партнерство, відкритість та гарантована якість», на якому співробітники ДНКІБШМ Володимир Чумаченко (д.вет.н., завідувач відділу науково-інформаційного забезпечення та стандартизації) та Наталія Пінчук (к.вет.н., завідувач відділу бактеріологічних досліджень та контролю якості ВІЗ) докладно розповіли про досягнення та перспективи розвитку напрямку мікробіологічних випробувань та контролю якості ВІЗ в інституті.

Одним із напрямів діяльності інституту є розробка та забезпечення установ ветеринарної медицини сучасними, якісними та безпечними засобами стандартизації мікробіологічних випробувань (вдосконалення методів контролю якості ВІЗ, розробка нових ефективних засобів діагностики, лікування та профілактики хвороб сільськогосподарських тварин та птиці), розробка та гармонізація нормативно-законодавчої документації до міжнародно узгоджених стандартів у галузі ветеринарної медицини щодо забезпечення якості та достовірності проведення мікробіологічних випробувань. У ДНКІБШМ існує колекція еталонних штамів тест-мікроорганізмів, яка постійно поповнюється, вивчаються та розширюються дані щодо властивостей та можливостей застосування їх як

засобів стандартизації у ветеринарній медицині. Для цього проводиться розробка стандартних зразків для контролю якості біологічних препаратів, живильних середовищ тощо. Проводиться розробка еталонних зразків мікроорганізмів для вивчення активності антимікробних препаратів та їх залишкових кількостей у сировині та продукції тваринного походження. Виступаючі винесли на обговорення питання щодо контролю якості ВІЗ, пов'язані з цим труднощі, запропонували шляхи їх подолання та запросили присутніх до подальшої співпраці.

Як логічне продовження попереднього заходу Наталією Пінчук було проведено майстер-клас «Живильні середовища. Використання еталонних тест-штамів мікроорганізмів у системі стандартизації мікробіологічних досліджень», на якому вона докладно зупинилася на практичному застосуванні живильних середовищ під час стандартизації мікробіологічних досліджень із демонстрацією підготовленого заздалегідь наочного матеріалу — чашок Петрі з різними живильними середовищами та висіяними на них еталонними тест-штамами мікроорганізмів.

На наступному майстер-класі «Особливості діагностики бактерій роду *Enterobacteriaceae* в сучасній мікробіологічній практиці» Наталія Мех, молодший науковий співробітник Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ), докладно виклала інформаційний матеріал щодо роду *Enterobacteriaceae* та продемонструвала чашки Петрі з різними диференційними живильними середовищами та висіяними на них бактеріями роду *Enterobacteriaceae*. Окремо зупинилась на особливостях та труднощах їх виявлення без застосування сучасних методів діагностики. Підкреслила, що використання сучасних хромогенних диференційних живильних середовищ значно підвищує якість контролю, гарантує отримання достовірного результату та спрощує проведення контролю.

Тетяна Козицька, завідувач науково-дослідного бактеріологічного відділу ДНДІЛДВСЕ, на майстер-класі «Антибіотикорезистентність мікроорганізмів» загострила увагу на проблемі сучасності, що стосується як гуманної, так і ветеринарної медицини, — на нечутливості багатьох патогенних мікроорганізмів до антибіотикотерапії та способах її подолання.

На останньому майстер-класі «Пластинки HIDIPI HIMEDIA PVT — швидкі, якісні та достовірні результати мікробіологічних досліджень» Роман Прибатень, представник «УкрмедіаЛаб»,

наочно продемонстрував зручність використання пластинок HIDIР HIMEDIA PVT у мікробіологічному контролі води та розповів про спектр продукції фірми HIMEDIA для контролю приміщень та обладнання. Звернув увагу на сере-

довища, які використовуються, їх комбінацію на одній пластиці, на швидкість та зручність проведення контролю. Окремо зупинився на зручності обліку результатів, як якісному, так і кількісному.

До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Дмитрієва М. В., Котова Е. Е., Кишинець Н. В., Клестова З. С., Котов А. Г., Гризодуб О. І.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

Щодо гармонізації фармакопейних термінів Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України

З огляду на приєднання України до Конвенції про розробку Європейської Фармакопеї проведено аналіз відповідності термінів Державної Фармакопеї України (ДФУ) термінам Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) та показано необхідність перегляду певних термінів ДФУ для їх гармонізації з Ph. Eur. Разом з розповсюдженими фармакопейними термінами, а саме *Medicinal product*, *Pharmaceutical preparation*, *Dosage form*, розглянуто терміни стосовно окремих фармакопейних напрямків, зокрема *Herbal medicinal product*, *Herbal drug preparations*, *Herbal drugs*, *Biological product*, *Allergen products*, *Immunological medicinal products*, *Immunological veterinary medicinal products* та інші. Переглянуті терміни запропоновано для включення у наступні видання ДФУ, починаючи з Доповнення ДФУ 2.3. У ДФУ і надалі триватиме процес перегляду термінів для забезпечення їх відповідності європейським фармакопейним термінам.

Ключові слова: фармакопейний термін, гармонізація, лікарський засіб, фармацевтичний препарат, дозована форма, лікарський рослинний препарат, біологічний лікарський засіб.

У світовій фармацевтичній галузі все більшої актуальності набувають процеси гармонізації фармакопейних документальних стандартів, що мають на меті сформувані єдині вимоги до якості, ефективності та безпечності лікарських засобів (ЛЗ) і тим самим спростити для виробників процедуру потрапляння на світовий фармацевтичний ринок. Ці процеси складні та тривалі, і ціла низка міжнародних організацій та об'єднань займається їх втіленням, зокрема Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO), Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до фармацевтичної продукції для застосування людиною (ICH), Фармакопейна дискусійна група (PDG). Одним із каменів спотикання, що сповільнює процеси гармонізації документальних стандартів, є неузгодженість термінів, що вживаються у різних документах, а також сенсу, що в них вкладається. Так, у процесі розробки Настанови з належної фармакопейної практики «GOOD PHARMACEUTICAL PRACTICES» (GPhP) [1], що здійснюється багатьма фармакопеями світу під егідою WHO з 2011 року, одним з найскладніших питань є погодження тлумачного словника термінів, вживаних у документі.

Для України також нагальною є проблема узгодження термінології у документах, що виходять з різних джерел. Суперечливість термінології у Державної Фармакопеї України (ДФУ) та інших українських галузевих документах створює певні складності для українських компаній під час експертизи реєстраційних досье регуляторними органами на англійських ринках та під час проходження інспектування на відповідність вимогам GMP українськими підприємствами.

Незаперечним лідером у розробці фармакопейної мови та термінології в Україні з часів свого заснування є ДФУ. Але, варто зазначити, що фармакопейна термінологія ДФУ почала формуватися, коли Україна була тільки спостерігачем у Комісії Європейської Фармакопеї, що не накладало зобов'язань чітко дотримуватись текстів та термінів Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) [2]. Тому терміни, що включались до ДФУ, перекладалися з англійської не завжди дослівно, без дотримання принципу «зворотнього» перекладу та іноді вільно трактувалися задля досягнення максимального наближення до найбільш уживаних у фармацевтичній галузі України. Наприклад, англійські терміни Ph. Eur. *medicinal product* та *pharmaceutical preparation* було об'єднано одним терміном *лікарський засіб*, а *dosage form* (дослівно — дозована форма) перекладено як *лікарська форма*, що більш наближено до нашого традиційного розуміння цього терміну.

Набуття Україною статусу члена Конвенції про розробку Європейської Фармакопеї з 2013 року вимагає від ДФУ, крім іншого, чіткого дотримання загальної термінології Ph. Eur. З іншого боку, термінологія ДФУ впливає на термінологію українських галузевих документів, оскільки ДФУ інтегрована у законодавчу базу України [3]. Також вона пов'язана із термінологією, що прийнята у наукових колах та вкладається у навчальних закладах студентам фармацевтичних спеціальностей.

Згідно з наведеним вище, ДП «Фармакопейний центр» починає процес переосмислення та перероблення вже існуючих термінів ДФУ в сенсі відповідності їх тлумачення та простежуваності до термінів Ph. Eur. Отже, метою цієї

публікації є аналіз відповідності певних термінів, що вживаються у ДФУ, термінам Ph. Eur., а також існуючим термінам академічної і законодавчої бази України та висунення пропозицій щодо уточненої термінології для використання у ДФУ. Далі терміни, що розглядаються, зазначені як підзаголовки згідно з їх назвою у Ph. Eur.

Medicinal product, pharmaceutical preparation

Визначення загальних термінів у ДФУ наведено у загальній статті 1. *Загальні зауваження, у Загальних текстах ДФУ*, а також у відповідних загальних статтях.

У зазначеній загальній статті наведено визначення терміну *лікарський засіб*, що є перекладом відповідного терміну Ph. Eur. *medicinal product* та повністю відповідає визначенню терміну *лікарський засіб*, наведеному у Законі України «Про лікарські засоби» [3] та у підручниках вищої школи [4, 5]: «*Лікарський засіб. (а) Речовина або комбінація речовин з властивостями, що дозволяють їх використання для профілактики або лікування захворювань у людини і/або тварини; або (б) речовина або комбінація речовин, які можуть бути призначені для використання у людини і/або тварини з ціллю відновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій шляхом фармакологічної, імунологічної дії, або впливу на метаболізм, або для діагностики*».

Це загальне поняття має широкий сенс та охоплює всі можливі ЛЗ. Але з введенням у Ph. Eur. загальної монографії «Pharmaceutical preparations», назва якої у ДФУ була перекладена також як «Лікарські засоби», виявилася невідповідність у визначенні терміну *лікарські засоби* відповідно до цієї статті та попередньо наведеного. Крім того, всюди, де у Ph. Eur. вживається термін *pharmaceutical preparations*, у ДФУ його замінено на *лікарський засіб*, що не є завжди доречним та суперечить рекомендаціям [4] щодо уникання використання терміну *лікарські засоби* як неконкретного та заміни його на більш конкретні. Тому для еквівалентного позначення терміну Ph. Eur. *pharmaceutical preparations* доцільно ввести у ДФУ термін *фармацевтичні препарати*.

З огляду на це назва статті «Лікарські засоби» змінюється на «Фармацевтичні препарати», де наведено уточнене визначення цього терміну в такій редакції: «*Фармацевтичні препарати — це лікарські засоби, що звичайно складаються із діючих речовин, які можуть бути комбіновані з допоміжними речовинами; виготовляються у вигляді дозованої форми, відповідної передбачуваному застосуванню, якщо необхідно, після*

відновлення; постачаються у підходящій, відповідним чином маркованій упаковці».

Необхідно зазначити, що визначення цього терміну для введення у ДФУ збігається з термінологією [4], де наведено таке визначення фармацевтичного препарату: «*Фармацевтичний препарат — продукт фармацевтичної діяльності, що має певний науково обґрунтований склад, певну лікарську форму, упаковку, термін придатності та рекомендації щодо застосування...*». За своїм тлумаченням цей термін відповідає наявному зараз у ДФУ, а також у Законі «Про лікарські засоби» та Настанові з належної виробничої практики СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [3, 6] терміну *готовий лікарський засіб*. Отже, у текстах ДФУ термін *готовий лікарський засіб* буде замінено на *фармацевтичний препарат*.

Dosage form

Ще один поширений фармакопейний термін, який викликає суперечки під час перекладу, — це термін, що у Ph. Eur. та в усіх інших англійських фармакопеях існує як *dosage form* (дослівно — дозована форма), але в ДФУ зустрічається у трьох варіантах перекладу: *лікарська форма*, *дозована лікарська форма* та *дозована форма*. У зв'язку з цим у текстах ДФУ спостерігається низка невідповідностей. Так, наприклад, у тлумачному словнику термінів розділу «Загальні статті на лікарські форми» трактується поняття *лікарських форм* з різними ступенями вивільнення, що зустрічаються в розділі «Фармако-технологічні випробування», тимчасом як у зазначеному розділі ці терміни перекладено як *дозовані форми*. Тому, щоб уникнути невідповідностей та наблизити переклад до оригінального тексту Ph. Eur., у наступних виданнях ДФУ зазначені терміни замінюються на єдиний термін — *дозована форма*.

Варто підкреслити, що цей термін відповідає загальному уявленню про те, що фармацевтичні препарати існують у вигляді дозованих форм і мають бути коректно дозовані для застосування пацієнтом. Більшість випробувань зазначеної загальної статті, зокрема *Однорідність дозованих одиниць*, *Однорідність маси доз*, *Однорідність вмісту*, *Однорідність маси*, спрямовані саме на забезпечення контролю належного дозування у дозованих одиницях.

Herbal medicinal product, herbal drug preparations, herbal drugs

Наступним терміном у статті ДФУ 1. *Загальні зауваження*, який викликає суперечки під час перекладу, є термін *готовий лікарський рослинний засіб*. У ДФУ 2.0 наведено таке його визначення: «*Готовий лікарський рослинний засіб (Herbal*

medicinal product). Лікарський засіб, що містить у якості активних інгредієнтів виключно один або більше видів *лікарської рослинної сировини (herbal drugs)*, або один або більше *лікарських рослинних засобів (herbal drug preparations)*, або один або більше таких видів *лікарської рослинної сировини* в комбінації з одним або більше *лікарськими рослинними засобами*».

Як видно, визначення «готовий» (засіб) у цьому випадку не є коректним. Крім того, простий переклад (за аналогією з *medicinal product*) дає визначення «рослинний лікарський засіб» або «лікарський засіб рослинного походження».

Варто відзначити, що у Настанові з належної виробничої практики СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 теж використовується термін «лікарський засіб рослинного походження» (*herbal medicinal product*), який має такий самий сенс.

У ДФУ 2.0 введено загальну монографію «**Лікарські рослинні засоби**» (англ. *Herbal drug preparations*, дослівний переклад: *лікарські рослинні препарати*), де наведено таке визначення:

«**Лікарські рослинні засоби** — гомогенні продукти, які одержують із *лікарської рослинної сировини* (англ. *herbal drugs*) (за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації. До лікарських рослинних засобів належать, наприклад, екстракти, ефірні олії, віджаті соки і оброблені ексудати, лікарська рослинна сировина, розміри якої зменшені для зручності застосування, наприклад різана лікарська рослинна сировина для лікарського рослинного чаю або подрібнена в порошок для інкапсулювання». Тобто, по суті, ці об'єкти є рослинною субстанцією/напівпродуктом для виробництва готових лікарських засобів, попри те, що англ. мовою це — *herbal drug preparations*.

Далі в цій монографії зазначено таке:

«Термін "*лікарські рослинні засоби*" (англ. *herbal drug preparation*) є синонімом терміну "*рослинний засіб*" (англ. *herbal preparation*), використовуваного в законодавчих актах Європейського Союзу щодо готових лікарських рослинних засобів (англ. *herbal medicinal product*)».

З огляду на зазначене вище, а саме, що *herbal medicinal product* — це не є *готовий лікарський рослинний засіб*, а є *рослинний лікарський засіб*, наведена фраза зовсім втрачає сенс.

Для врахування цієї невідповідності доцільним є перейменування цієї загальної монографії ДФУ, відповідно до дослівного перекладу, на «*Лікарські рослинні препарати*». Тоді ця фраза буде виглядати так:

«Термін "*лікарські рослинні препарати*" є синонімом терміну "*рослинні препарати*",

використовуваного в законодавчих актах Європейського Союзу щодо рослинних лікарських засобів».

Введення цього терміну в ДФУ збігається також з термінологією Належної виробничої практики СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 [6], де наведено визначення для *рослинних препаратів (herbal preparations)*, яке має той самий сенс, що і в ДФУ.

Процес гармонізації термінів є постійним, і запропоноване рішення, можливо, не є остаточним з огляду на те, що WHO разом з багатьма фармакопеями світу, зокрема Ph. Eur., протягом декількох років займається розробкою настанови GPhP, де найбільш суперечливим питанням є саме термінологія. У нещодавно затвердженому документі «GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES: Chapter on monographs on herbal medicines» [7] запропоновані суттєві зміни в термінології, а саме:

«**Herbal medicines** включають у себе рослини ((herbs), та/або рослинні матеріали (herbal materials), та/або рослинні препарати (herbal preparations), та/або готові рослинні засоби (finished herbal products) у формі, придатній для застосування пацієнтами».

Отже, це визначення є узагальнюючим та відповідає визначенню, наведеному в Ph. Eur. / ДФУ в «Загальних положеннях» для *herbal medicinal products / рослинних лікарських засобів* (запропоноване визначення), за винятком акцентування на тому, що це готовий лікарський засіб.

Крім того, в цьому документі з'являються нові терміни, які відсутні в Ph. Eur. / ДФУ — *herbs, herbal materials, finished herbal products* та *herbal dosage forms*.

Термін «herbs», по суті, є терміном, що в Ph. Eur. та ДФУ відносять до *лікарської рослинної сировини (herbal drugs)*. До «herbal materials» відносять (додатково до *herbs*) свіжі соки, ефірні олії, камеді, смоли, рослини у вигляді порошку. Тобто спостерігається невідповідність щодо останніх об'єктів: у Ph. Eur. / ДФУ вони належать до *herbal drug preparations / лікарських рослинних препаратів*.

Щодо рослинних препаратів в цьому документі зазначено таке:

«Рослинні препарати (англ. *herbal preparations*) — це **основа** для готових рослинних засобів (англ. *finished herbal products*), до них належать подрібнені рослинні субстанції (*herbal materials*) або рослинні субстанції у вигляді порошку або екстракти, настойки та жирні олії рослинного походження. Їх отримують шляхом екстракції, фракціонування, очищення, концентрації, інших фізичних або біо-

логічних процесів, обробкою шляхом замочування або нагрівання рослинного матеріалу в спиртових розчинах та/або в меді або в інших матеріалах».

Отже, у визначенні акцентується увага на тому, що рослинний препарат є напівпродуктом/субстанцією для виготовлення готового рослинного засобу. Це визначення не суперечить та збігається із термінологією Ph. Eur. стосовно «herbal drug preparations» та запропонованою у ДФУ — «лікарські рослинні препарати».

Новий термін «готові рослинні засоби» (англ. finished herbal products) позначає таке: «Готові рослинні засоби складаються з одного або декількох рослинних препаратів, виготовлених з одного або декількох видів рослинної сировини». Спостерігається простежування до визначення, наведеного в Ph. Eur. для *herbal medicinal product*.

І останній новий термін «herbal dosage forms»: рослинні дозовані форми є фізичною формою (рідкою, твердою, напівтвердою) рослинних засобів, отриманих з рослин, з наповнювачами або без них, у конкретній лікарській формі (такій як відвар, таблетки та мазі). Вони виробляються з рослинних матеріалів (таких як висушені корені або свіжі соки) або з рослинних препаратів (наприклад, екстрактів).

За тлумаченням, останні два терміни належать до готового рослинного лікарського засобу, терміну, який на сьогодні відсутній у Ph. Eur. і ДФУ.

Отже, з огляду на те, що на сьогодні Ph. Eur. не вводить запроповану WHO термінологію щодо рослинних засобів, відповідно у ДФУ найближчим часом також не планується введення таких термінів.

Biological products, biological medicinal product

Для подальшої гармонізації ДФУ з Європейською Фармакопеею наразі виникла необхідність перегляду термінології на **лікарські засоби біологічного походження**, щодо яких у різній нормативній документації використовуються, в основному, терміни **біологічні продукти** або **імунобіологічні препарати**.

Оскільки Фармакопея наводить статті з вимогами до контролю якості саме лікарських засобів — субстанцій та фармацевтичних препаратів, незалежно від їх природи та походження, та з огляду на загальний зміст слова **продукт**, не зовсім коректно його використання щодо будь-яких лікарських засобів.

Згідно з визначенням словника української мови [8]: «**Продукт** — це предмет, що є матеріальним результатом людської праці, діяльнос-

ті, наслідок, витвір, результат чого-небудь, речовина, яку одержують або яка утворюється хімічним чи іншим шляхом із іншої речовини, речовина, яка служить матеріалом для виготовлення або вироблення чого-небудь, їстівні припаси, харчі; продовольство».

Усі лікарські засоби, що підпадають під визначення **біологічні**, згідно з існуючою в Україні нормативною базою [3, 9] є також лікарськими засобами, незалежно від того, що в їх виробництві тією чи іншою мірою задіяні живі організми або продукти їх життєдіяльності.

Стосовно терміну **імунобіологічні препарати** є підстави вважати, що більш коректним є використання терміну **імунологічні лікарські засоби** (*immunological medicinal products*), оскільки ця група, характеристика якої наведена нижче, являє собою не лише фармацевтичні препарати, але й активні фармацевтичні субстанції.

Далі наводяться визначення терміну **біологічні лікарські засоби**, а також термінів, які безпосередньо з ним пов'язані, та пропонуються до зміни або до введення в подальших виданнях ДФУ.

Біологічний лікарський засіб (*Biological product, biological medicinal product*) — лікарський засіб, що містить як активний інгредієнт біологічну речовину.

Біологічна речовина — речовина, що виробляється біологічним джерелом або екстрагується з нього.

Біологічні лікарські засоби одержують шляхом культивування штамів мікроорганізмів і клітин еукаріотів, екстракції речовин з біологічних тканин, включаючи тканини людини, тварин і рослин, шляхом застосування методів генної інженерії, технології рекомбінантної ДНК, контрольованої експресії генів, що кодують біологічно активні білки у прокаріотів та еукаріотів, зокрема трансформовані клітини ссавців, гібридної технології та моноклональних антитіл, репродукції живих агентів у культурах клітин, ембріонах чи тваринах та за допомогою інших високобіотехнологічних процесів, пов'язаних з різними, одержаними шляхом переносу генів біомолекулами та/або біологічно модифікованими клітинами, що є діючими речовинами або частинами діючих речовин.

Біологічні лікарські засоби — це як фармацевтичні препарати, так і біологічні агенти (діючі речовини), нерозфасовані лікарські засоби та препарати у великоємній упаковці (in bulk).

Біологічними лікарськими засобами вважають алергени, антигени, вакцини, цитокіни, інтерферони, імуномодулятори бактеріального походження, моноклональні антитіла, а також ті,

що створені на основі органів і тканин, лікарські засоби, які одержують з плазми людини та тварин (альбуміни, фактори згортання крові, інтерферони, імунні сироватки, імуноглобуліни), пробіотики, інші лікарські засоби.

Імунологічні лікарські засоби (*Immunological medicinal products*) — лікарські засоби, призначені для використання в практиці гуманної та ветеринарної медицини для лікування, специфічної профілактики, діагностики стану імунітету (*in vivo*) людини, а також засоби, терапевтична та/або діагностична дія яких спрямована на корекцію (стимуляцію, модуляцію), а також діагностику імунної системи та виявлення збудників інфекційних хвороб тварин. Імунологічні лікарські засоби можуть бути одержані будь-яким наведеним вище способом. До них належать алергени, антигени, вакцини (анатоксини), імуносироватки тощо.

Імунобіологічні лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині (Ветеринарні імунобіологічні засоби) (*Immunological veterinary medicinal products*) — засоби, одержані з використанням біологічних агентів за допомогою біотехнології, терапевтична та/або діагностична дія яких спрямована на корекцію (стимуляцію, модуляцію), а також діагностику імунної системи та виявлення збудників інфекційних хвороб тварин.

Алергени (*Allergen products*) — фармацевтичні препарати, одержані з екстрактів природних вихідних матеріалів, що містять алергени, які є речовинами, що викликають і/або провокують алергічні реакції. Значна частина алергічних компонентів має білкову природу. Алергени призначені для *in vivo* діагностики або лікування алергічних захворювань, що пов'язані з цими алергенами. До алергенів належать, наприклад, пилок, пліснява, отрута перетинчастокрилих, епітелій і нарости тварин, кліщі тощо.

Лікарські засоби, одержані за допомогою технології рекомбінантної ДНК (рДНК) (*Products of recombinant DNA (rDNA) technology*), виробляють, використовуючи генетичні модифікації, за яких ДНК, що кодує необхідний продукт (фармацевтичну біологічну субстанцію), вводять зазвичай за допомогою плазмиди або вірусного вектора у підхожий мікроорганізм або культуру клітин, де ця ДНК експресується та транскрибується у білок. Одержані субстанції (білки, пептиди та їх похідні) є діючою речовиною лікарських засобів. До таких лікарських засобів належать вакцини з використанням рекомбінантних білків (НВsAg, білки вірусу папіломи та ін.), цитокіни, моноклональні антитіла, фактори плазми крові людини (інтерферони, інтерлейкіни), рецеп-

тори клітин колонієстимулюючого фактора та інші рекомбінантні білки.

Лікарські засоби, одержані за допомогою ферментації (*Products of fermentation*) — активні або неактивні субстанції для фармацевтичного застосування, одержані як непрямі генні продукти в результаті контрольованого процесу ферментації. Їх одержують порціями або методом безперервної ферментації з подальшими стадіями екстракції, концентрації, очищення та виділення. До них належать вітаміни, антибіотики, амінокислоти, алкалоїди та полісахариди. Це первинні або вторинні метаболіти немодифікованих або модифікованих традиційними способами або за допомогою технології рекомбінантної ДНК мікроорганізмів, таких як бактерії, гриби (дріжджові та плісеневі) та мікроводорості.

Лікарські засоби з ризиком передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин (*Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies*) — лікарські засоби, які одержані з тканин або секретів тварин, чутливих до трансмісивних спонгіформних енцефалопатій, окрім випадків експериментального зараження. До них належать усі субстанції або препарати, одержані з таких тварин, а також усі субстанції або препарати, до складу яких як діючі або допоміжні речовини входять продукти, одержані з подібних тварин або які були використані у виробництві, наприклад, як сировина або джерело сировини, вихідний матеріал або реактив.

Висновки

Проведений аналіз відповідності термінів ДФУ термінам Ph. Eur. з огляду на статус України як члена Конвенції про розробку Європейської Фармакопеї.

Проведено порівняння термінології Ph. Eur. / ДФУ і відповідних галузевих нормативних документів та навчальних видань. На підставі проведеного аналізу запропоновано перегляд та зміну певних загальних термінів у наступних виданнях ДФУ та їх доповненнях, починаючи з видання ДФУ 2.3.

Запровадження в Україні фармакопейної термінології, гармонізованої з Ph. Eur. відповідно до Конвенції, сприятиме інтеграції української фармацевтичної галузі до глобального фармацевтичного ринку.

Питання гармонізації фармакопейних термінів в Україні впливає на всі складові фармацевтичної галузі та потребує широкої дискусії серед фармацевтичної спільноти. Запрошуємо

всі причетні та зацікавлені сторони до співпраці з цього питання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Good pharmacopoeial practices / WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, Fiftieth report (WHO Technical Report Series; No. 996), Annex 1. — Geneva: World Health Organization. — 2016. — P. 67.
2. European Pharmacopoeia 9.2 Код доступу: <http://online6.edqm.eu/ep902/>.
3. Закон України «Про лікарські засоби» / Верховна Рада України; Закон від 04.04.1996 № 123/96-ВР.
4. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів / за ред. В.П. Черниха. — Вінниця: Нова книга, 2014. — 824 с.
5. Аптечна технологія ліків: підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / Вид. третє / за ред. О.І. Тихонова. — Вінниця: Нова книга, 2007. — 640 с.
6. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Наставна СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 / МОЗ України, Державна служба України з ЛЗ. — Київ: Моріон, 2016. — 335 с.
7. Good pharmacopoeial practices: Chapter on monographs on herbal medicines / WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fifty-second report (WHO Technical Report Series, No. 1010). — Annex 7. — Geneva: World Health Organization. — 2018. — P. 241.
8. Словник української мови: в 11 т. / АН УРСР. Інститут мовознавства; за ред. І.К. Білодіда. — Київ: Наукова думка. — 1980. — Т. 7. — С. 174.
9. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Положення про контроль за відповідністю імунобіологічних препаратів, що застосовуються в медичній практиці, вимогам державних та міжнародних стандартів» / Кабінет Міністрів України; Постанова, Положення від 15.01.1996 № 73.

УДК 615.07

Резюме

Дмитрієва М. В., Котова Э. Э., Кишинец Н. В., Клестова З. С., Котов А. Г., Гризодуб А. И.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков

Относительно гармонизации фармакопейных терминов Европейской Фармакопеи и Государственной Фармакопеи Украины

С учетом присоединения Украины к Конвенции по разработке Европейской Фармакопеи проведен анализ соответствия терминов Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) терминам Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.) и показана необходимость пересмотра определенных терминов ГФУ с целью их гармонизации с Ph. Eur. Наряду с распространенными фармакопейными терминами, такими как *Medicinal product*, *Pharmaceutical preparation*, *Dosage form*, рассмотрены термины отдельных фармакопейных направлений — растительных и биологических лекарственных средств, а именно *Herbal medicinal product*, *Herbal drug preparations*, *Herbal drugs*, *Herbal preparation*, *Biological product*, *Allergen products*, *Immunological medicinal products*, *Immunological veterinary medicinal products* и другие. Пересмотренные термины предложены для включения в последующие издания ГФУ, начиная с Дополнения ГФУ 2.3. В ГФУ и в дальнейшем будет продолжаться процесс пересмотра терминов для обеспечения их соответствия европейским фармакопейным терминам.

Ключевые слова: фармакопейный термин, гармонизация, лекарственное средство, фармацевтический препарат,

дозированная форма, лекарственный растительный препарат, биологическое лекарственное средство.

UDC 615.07

Summary

Dmitrieva M. V., Kotova E. E., Kishinets N. V., Klestova Z. S., Kotov A. G., Gryzodub O. I.
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Ukraine

On the harmonization of the pharmacopoeial terms of the European Pharmacopoeia and the State Pharmacopoeia of Ukraine

Taking into account the fact of Ukraine's accession to the Convention on the Elaboration of the European Pharmacopoeia, an analysis of the compliance of the terms used in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) with those of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) was conducted. The need to revise certain terms of SPhU with the aim of their harmonization with the Ph. Eur. was shown. Along with the broad pharmacopoeial terms such as *Medicinal product*, *Pharmaceutical preparation*, *Dosage form*, the terms of specific pharmacopoeial directions — *Herbal and Biological medicinal products*, including *Herbal medicinal product*, *Herbal drug preparations*, *Herbal drugs*, *Herbal preparation*, *Biological product*, *Allergen products*, *Immunological medicinal products*, *Immunological veterinary medicinal products* were considered. The revised terms are suggested for inclusion in the subsequent editions of SPhU, beginning with the SPhU Supplement 2.3. SPhU will continue to update the pertinent Pharmacopoeial terms to ensure their relevance to the European pharmacopoeial terms.

Keywords: pharmacopoeial term, harmonization, medicinal product, pharmaceutical preparation, dosage form, herbal drug preparations, biological product.

Дмитрієва Марина Василівна. Вчений секретар ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», керівник наукових напрямів ДФУ «Фармако-технологічні випробування», «Монографії на готові лікарські засоби», «Міжлабораторні порівняння результатів випробувань». К. фарм. н. (2009), ст. наук. співроб. (2016).

Котова Еліна Едуардівна. Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», керівник наукових напрямів ДФУ «Лікарська рослинна сировина», «Стандартні зразки на основі ЛРС». К. фарм. н. (2005). Ст. наук. співроб. (2008).

Кишинець Неля Віталіївна. Ст. наук. співроб. відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр», керівник наукових напрямів ДФУ «Біологічні методи аналізу», «Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські засоби», «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень», координатор наукових напрямів «Лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині» та «Мікробіологічні методи аналізу».

Клестова Зінаїда Сергіївна. Заступник директора з наукової роботи Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (ДНКІБШМ), керівник наукового напрямку ДФУ «Лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині». Д. вет. н., професор.

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Ст. наук. співроб. (2004). Д. фарм. н. (2013).

Гризодуб Олександр Іванович. Директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», головний науковий співробітник, д. х. н. (1990), професор (1996).

УДК 615.07

Дмитриева М. В., Гризодуб А. И., Сур С. В.,
Солобюкова Н. А., Карповец Т. П., Подпружников Ю. В.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков
Корпорация «Артериум», г. Киев
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Механические включения: видимые частицы. Фармакопейный контроль качества жидких лекарственных средств для парентерального применения

Разработана процедура фармакопейного контроля и критерии оценивания отсутствия видимых механических включений в жидких лекарственных средствах для парентерального применения для внесения в общую статью Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) 2.9.20. Механические включения: видимые частицы. Проведен анализ подходов и требований различных фармакопей мира к контролю видимых механических включений в парентеральных препаратах с учетом связанных с ними документов, которые регламентируют процедуру и требования технологического контроля. Проведен анализ рисков для потребителя и производителя при использовании различных подходов к контролю видимых механических включений. Предложена двухступенчатая (20 ед. + 30 ед.) методика фармакопейного контроля видимых механических включений для жидких парентеральных препаратов, которая обобщает подходы Международной Фармакопеи, Фармакопеи США и Фармакопеи Китая, а также согласуется со стандартами ISO 2859-1:1999 и ISO 2859-4:2002. Методика апробирована на 55-ти промышленных сериях жидких лекарственных средств для парентерального применения.

Ключевые слова: видимые механические включения, визуальный контроль, лекарственные средства для парентерального применения, приемлемый уровень качества, выборочный контроль, «подтверждающий» подход.

Контроль отсутствия механических включений является одним из важнейших обязательных испытаний лекарственных средств для парентерального применения [1]. В фармакопеях разделяются подходы к контролю видимых и невидимых механических включений, которые обычно описываются в двух различных общих статьях.

Фармакопейные подходы к методам контроля и критериям оценивания содержания невидимых частиц в парентеральных препаратах гармонизованы между фармакопеями PDG-группы — Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.), Фармакопеями США (USP) и Японии (JP), а также приняты другими фармакопеями, например Международной (Ph. Int.), Британской (BP), Китайской (Ch. Ph.), Российской Федерации (ГФ РФ). В Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) для контроля невидимых механических включений существует общая статья 2.9.19. Механические включения: невидимые частицы [2], идентичная Ph. Eur., в которой приводятся количественные критерии приемлемости результатов.

Контроль видимых механических включений в парентеральных препаратах в ГФУ

и Ph. Eur. проводится по идентичным общим статьям 2.9.20. Механические включения: видимые частицы [3, 4]. Другие вышеупомянутые фармакопеи содержат общие статьи по этому вопросу. Практически во всех фармакопеях содержится требование о том, что парентеральные препараты должны быть практически свободными от видимых частиц, однако критерии «практической свободности» либо отсутствуют, либо существенно разнятся.

Отсутствие в фармакопее четко сформулированных критериев не позволяет проводить фармакопейный контроль качества парентеральных препаратов по показателю «Механические включения: видимые частицы».

Целью данной статьи является разработка процедуры и критериев оценивания результатов при проведении фармакопейного контроля качества жидких парентеральных препаратов по показателю «Механические включения: видимые частицы» для внесения в общую статью ГФУ 2.9.20.

Для выполнения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

— провести анализ подходов и требований различных фармакопей мира к контролю види-

- мых механических включений в парентеральных препаратах с учетом связанных с ними документов, которые регламентируют процедуру и критерии обеспечения фармакопейных требований к конечному продукту еще на стадии его производства;
- разработать процедуру и критерии оценивания отсутствия видимых механических включений в жидких лекарственных средствах для парентерального применения;
 - апробировать предложенные процедуру и критерии оценивания результатов на промышленных образцах жидких парентеральных препаратов отечественного производства.

Порошки для инъекционных и инфузионных лекарственных средств требуют разрушающего контроля, поэтому такие препараты не являются предметом рассмотрения данной статьи и будут рассмотрены позже.

В идентичных общих статьях Ph. Eur. и ГФУ 2.9.20 [3, 4] приводится лишь методика контроля видимых частиц, но какие-либо критерии приемлемости отсутствуют. Единственный критерий относительно видимых частиц содержится в общей статье на лекарственные средства для парентерального применения [1], в соответствии с которым инъекционные и инфузионные лекарственные формы, а также концентраты и порошки для инъекций и инфузий после разведения или растворения, соответственно, должны быть «прозрачными и практически свободными от частиц». Предполагается, что для различных типов парентеральных препаратов порядок отбора проб и критерии приемлемости должны обосновываться самим производителем лекарственного средства (ЛС). Такой же политики придерживаются ВР [5] и JP [6]. Ряд фармакопей (USP, Ph. Int., Ch. Ph.) приводят критерии приемлемости, т.е. критерии отсутствия видимых частиц при визуальном контроле готовой продукции [7–11]. Поскольку используются малые выборки и подход является «подтверждающим», неперенным условием использования данных критериев является на первом этапе 100%-й контроль, а также последующий выборочный контроль на производстве в соответствии с нормативными документами. Одним из таких документов может быть *ISO 2859-1:1999: Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection / ДСТУ ISO 2859-1-2001 Статистичний контроль. Вибірковий контроль за альтернативною ознакою. Частина 1. Плани вибіркового контролю, визначені приймаль-*

ним рівнем якості для послідовного контролю партій [12, 13], либо документы с более жесткими или эквивалентными требованиями. Важно также сфокусироваться на заключительном выборочном визуальном контроле, поскольку первый и второй (если применимо) этапы контроля являются, по сути, процессным контролем. Как правило, они осуществляются производственным персоналом в производственной зоне, в отличие от заключительного контроля, который осуществляется персоналом подразделений контроля качества предприятия. Отметим, что результаты контроля механических включений, используемые на первом и на втором этапе (выборочный визуальный контроль, основанный на приемлемом уровне качества), неразрывно связаны с индексом воспроизводимости процесса.

Выборки, применяемые на заключительном этапе контроля, являются небольшими, и они не могут быть репрезентативными для всей серии, а могут только подтвердить заявленный уровень качества. То есть на данном этапе контроля применяется «подтверждающий» подход [14, 15]. Основная методология для подобной оценки описана в *ISO 2859-4:2002. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels / ДСТУ ISO 2859-4:2004 Статистичний контроль. Вибірковий контроль за альтернативною ознакою. Частина 4. Методи оцінювання заявлених рівнів якості* [16, 17]. Отметим, что указанные подходы будут применимы не только к заключительному, т.е. контролю при выпуске серии, проводимому производителем, но и к контролю в сети реализации в процессе обращения препарата. Последний могут осуществлять контрольные (надзорные) органы, органы сертификации, независимые лаборатории и иные представители «третьей стороны», и статистически обоснованный объем выборки является принципиально важным для итоговых заключений о качестве.

В отличие от других упомянутых фармакопей, в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIII издания процедура контроля и отбора проб на производстве включена в общую фармакопейную статью *ОФС 1.4.2.0005.15 «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах»* [18].

На предприятиях Украины порядок отбора проб и проведения контроля на видимые механические включения, а также критерии приемлемости получаемых результатов регулируются внутренними документами, разработанными

на основе КД 42У-001-93 [19] и советских инструкций [20, 21]. В передовой мировой практике для этих целей руководствуются, в основном, документом ISO 2859-1:1999 [12]. При этом применяется многоступенчатая процедура со 100%-м контролем и отбраковкой на первом этапе, большими выборками на последующих этапах и, в случае брака, возвратом продукции повторно на первый этап контроля. То есть на этих этапах контроля используется так называемый «доказывающий» подход [14, 15].

Такой подход эффективен и обязателен при внутризаводском контроле, но, естественно, неприменим при заключительном контроле готовой продукции (при выпуске серии), а также контроле качества парентеральных фармацевтических препаратов в сети реализации. Для последнего необходима методика, использующая небольшие выборки для подтверждения качества АС, т.е. основанная на «подтверждающем» подходе [14, 15]. Это общий принцип для надлежащих практик: все вопросы качества решаются на стадии валидации технологии, а контроль в сети реализации лишь подтверждает это качество. В случае получения отрицательного результата применяется соответствующая процедура, предусматривающая в необходимых случаях в том числе и проверку технологии.

Для оценки фармакопейных подходов целесообразно рассмотреть планы отбора проб и критерии приемлемости при контроле на стадии производства и контроле при выпуске серии, согласно требованиям указанных выше документов, и проанализировать, обеспечивают ли критерии контроля продукции на производственных стадиях соблюдение фармакопейных критериев для готовой продукции.

Погхог ISO 2859-1:1999 / ДСТУ ISO 2859-1-2001

Данный международный стандарт [12, 13] устанавливает планы и процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку для штучной продукции на основе приемлемого уровня качества (AQL), выраженного в количестве несоответствующих единиц на сто единиц продукции. Он применим как к производственному контролю, так и к контролю готовой продукции. Поэтому подходы, описанные в различных фармакопеях, следует оценивать на основе требований данного документа.

В ISO рассматриваются одноступенчатый, двухступенчатый и многоступенчатый (который является повторением двухступенчатого) выборочные планы.

Следует особо отметить, что ISO не разделяет продукцию малого и большого объемов — требования для всех одинаковы.

Одноступенчатый выборочный план с целым приемочным числом (Ac)

Количество контролируемых единиц продукции должно быть равно объему выборки одноступенчатого плана. Если число несоответствующих единиц меньше приемочного числа Ac или равно ему, партию признают приемлемой. Если число несоответствующих единиц продукции превышает браковочное число Re или равно ему, партию признают неприемлемой.

Двухступенчатый выборочный план

Количество контролируемых единиц должно быть равно объему выборки первой ступени этого плана. Если число несоответствующих единиц продукции в первой выборке меньше приемочного числа Ac первой ступени или равно ему, партию признают приемлемой.

Если число несоответствующих единиц продукции, обнаруженных в первой выборке, превышает браковочное число Re первой ступени или равно ему, партию считают неприемлемой.

Если число несоответствующих единиц продукции первой выборки лежит в интервале между приемочным Ac и браковочным Re числами первой ступени, необходимо контролировать вторую выборку с объемом, заданным планом. Числа несоответствующих единиц продукции, обнаруженных в первой и второй выборках, суммируют.

Если кумулятивное (суммарное) число несоответствующих единиц продукции меньше приемочного числа Ac второй ступени или равно ему, партию считают приемлемой. Если кумулятивное число несоответствующих единиц продукции превышает браковочное число Re второй ступени или равно ему, партию считают неприемлемой.

В ISO представлены значения приемочного Ac и браковочного Re чисел для одноступенчатого и двухступенчатого выборочного планов для нормального, усиленного и ослабленного контроля. Если специально не оговорено, то используют выборочный план для нормального контроля.

Следует особо отметить, что при производственном контроле видимых механических включений выборочный контроль по ISO применяют только после обязательного 100%-го первичного контроля. При этом в ведущих фармакопеях используют приемлемый уровень качества

$AQL = 0.65\%$ [7]. Для других фармакопей используют менее жесткий уровень $AQL = 2.0\%$ (см. ниже).

Подход ОФС 1.4.2.0005.15

В данной общей фармакопейной статье (ОФС), которая включена в ГФ РФ XIII [18], аналогична КД 42У-001-93 (Украина) [19] и разработана на основе советских инструкций [20, 21], описан промышленный контроль видимых механических включений в дозированных формах для парентерального применения и глазных дозированных формах.

В соответствии с данной статьей парентеральные препараты делятся на препараты малого (≤ 100 мл) и большого (> 100 мл) объема, для которых устанавливаются разные требования по наличию механических включений.

При производстве жидких парентеральных препаратов проводят неразрушающий (в отличие от разрушающего контроля для порошков для парентеральных препаратов) контроль отсутствия механических включений в три этапа:

- первичный — сплошной (100%-й) контроль;
- вторичный — выборочный контроль;
- заключительный — выборочный контроль (перед упаковкой и маркировкой).

При первичном контроле все бракованные единицы отбрасываются. После этого переходят ко вторичному контролю.

Для вторичного контроля отбирают среднюю пробу: 5 % от партии до 2000 единиц и 250 единиц для партии свыше 2000 единиц. При обнаружении более 2 % брака всю контролируемую партию возвращают для повторного первичного контроля. Если доля брака 2 % и менее, то переходят к заключительному выборочному контролю.

Для заключительного выборочного контроля при *промышленном производстве* отбирают среднюю пробу от контролируемой партии в соответствии с требованиями Табл. 1.

В *других случаях* (по-видимому, имеется в виду контроль в сети реализации) объем выборки должен быть не менее 80 единиц для препаратов малого объема и не менее 20 единиц для препаратов большого объема.

При контроле в сети реализации проводится одноступенчатый контроль. Серию бракуют, если объем брака равен или превышает недопустимый уровень. Решение о качестве является окончательным.

Для заключительного контроля в процессе производства применяют двухступенчатую схему.

Если на первой ступени количество брака не превышает допустимый предел (Табл. 1), то контролируемая серия соответствует требованиям по механическим включениям.

Если на первой ступени объем брака равен или превышает недопустимый уровень, то всю серию бракуют.

Если на первой ступени объем брака превышает допустимый уровень, но не превышает недопустимый уровень, то переходят ко второй ступени. Объем брака в суммарной выборке не должен превышать допустимый уровень. Решение о качестве является окончательным.

Нормативы объема выборок при заключительном выборочном визуальном контроле и критерии оценивания полученных результатов в соответствии с требованиями ОФС 1.4.2.0005.15 [18] приведены в Табл. 1. Для сравнения в ней приведены также требования ISO 2859-1:1999 / ДСТУ ISO 2859-1-2001 [12, 13] для указанного объема выборок для различных приемлемых уровней качества (AQL).

Обсуждение подхода ОФС 1.4.2.0005.15

Как видно из Табл. 1, требования ОФС для препаратов малого объема (≤ 100 мл) соответствуют требованиям ISO для $AQL = 2.0\%$, что обеспечивается на стадии вторичного выборочного контроля (см. выше).

Однако для препаратов большого объема (> 100 мл) ОФС предъявляет гораздо более жесткие требования, которые в целом соответствуют требованиям ISO для $AQL = 0.65\%$ (серая заливка) и не могут быть обеспечены на стадии вторичного выборочного контроля, в котором партия возвращается на повторный 100%-й контроль, если доля брака превышает 2 % (см. выше).

Таким образом, требования ОФС 1.4.2.0005.15 являются внутренне противоречивыми и не соответствуют требованиям ISO 2859-1:1999.

Недостатком контроля механических включений в готовой продукции для препаратов малого объема также является большой объем выборки (80 единиц) и достаточно высокий допустимый уровень брака ($AQL = 2.0\%$).

При контроле механических включений в готовой продукции для препаратов большого объема выборка невелика (20 единиц). Однако это создает большие риски для производителя. Даже при принятом для ведущих фармакопей $AQL = 0.65\%$ вероятность того, что препарат большого объема забракует по результатам контроля механических включений в 20 единицах, равна $p_{re} = 1 - [(100 - 0.65)/100]^{20} =$

= 0.122, т.е. 12.2 %, что значительно превышает общепринятый уровень 5 %. В случае же ОФС при вторичном выборочном контроле препарат бракуется, если доля брака превышает 2.0 % (см. выше). Для AQL = 2.0 % получим вероятность браковки $p_{re} = 1 - [(100 - 2.0)/100]^{20} = 0.332$, т.е. 33.2 %. Как видно, данная процедура оценивания не обеспечивает выполнение требований теста на механические включения в сети реализации для препаратов большого объема.

Как уже сказано выше, методика и оборудование для проведения контроля видимых механических включений идентичны в рассмотренных фармакопеях, однако подходы к отбору проб и критерии приемлемости не согласованы между фармакопеями, поэтому рас-

смотрим их в отдельности.

Подход Международной Фармакопеи

Данный метод [9] был разработан ВОЗ в сотрудничестве с Группой 12 «Дозированные формы и методы контроля дозированных форм» экспертов Европейской Фармакопеи.

Процедура является одноступенчатой и проводится в сети реализации только в том случае, если при промышленном производстве используется 100%-й контроль содержания механических включений с отбраковкой.

Проводится проверка 20 единиц продукции. Только в одной единице допускается наличие видимых механических включений. Если в двух и более, то препарат бракуется.

Таблица 1

Нормативы объема выборок (для контроля) и критерии оценки при заключительном выборочном визуальном контроле*

Объем партии (серии), ед.	Степень контроля	Объем выборки, ед.	Требования ОФС 1.4.2.0005.15 к кол-ву брака, ед.		Требования ISO 2859-1:1999 к количеству брака, ед.					
			Ac	Re	AQL = 0.65 %		AQL = 1.0 %		AQL = 2.0 %**	
					Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
Препараты малого объема (≤ 100 мл)										
Сеть реализации	Одна	≥ 80	2	3	1	2	2	3	2	3
1200 – 3200	Первая	80	2	5	0	3	1	3	2	5
	Первая + вторая	160	6	7	3	4	4	5	7	8
3201 – 10000	Первая	200	6	10	2	5	3	6	6	10
	Первая + вторая	400	15	16	6	7	9	10	15	16
Свыше 10000	Первая	315	9	14	3	6	5	9	9	14
	Первая + вторая	630	23	24	9	10	12	13	22	23
Препараты большого объема (> 100 мл)										
Сеть реализации	Одна	≥ 20	0	1	0	1	0	1	1	2
151 – 280	Первая	20	0	2	0	1	0	2	1	2
	Первая + вторая	40	1	2	1	2	1	2	2	3
281 – 500	Первая	32	0	2	0	2	0	2		
	Первая + вторая	64	1	2	1	2	1	2		
501 – 1200	Первая	50	0	2	0	2	0	3	1	4
	Первая + вторая	100	2	3	1	2	3	4	5	6
1201 – 3200	Первая	80	0	3	0	3	1	3	2	5
	Первая + вторая	160	3	4	3	4	4	5	7	8
Свыше 3200	Первая	125	1	4	1	3	2	5	4	7
	Первая + вторая	250	5	6	4	5	6	7	10	11

* AQL (acceptance quality limit) — приемлемый уровень качества, в процентах, Ac (acceptance value) — приемочное число, в единицах, Re (rejection value) — браковочное число, в единицах.

** рассчитаны как средние для AQL = 1.5 % и AQL = 2.5 % (поскольку данные для AQL = 2.0 % отсутствуют).

Обсуждение подхода Международной Фармакопеи

Подход Международной Фармакопеи отвечает требованиям ISO для 20 единиц в одноступенчатом контроле для $AQL = 2.0 \%$, т.е. для достаточно высокого допустимого уровня брака. Другим недостатком его является то, что он делает заключение о качестве препарата на основе анализа малой выборки (20 единиц).

Подход Фармакопеи США

Контроль видимых механических включений в сети реализации описан как подраздел (*Product in distribution*) общей статьи <790> USP [7]. Особо отмечено, что описанная процедура применима только в том случае, если препарат успешно прошел процедуру контроля механических включений при выпуске серии (*Sampling at Batch release*), которая, в свою очередь, применяется только после 100%-го производственного контроля. Контроль при выпуске основан на требованиях ISO 2859-1:1999 [12] для плана с нормальным выборочным контролем для приемлемого уровня качества $AQL = 0.65 \%$.

Если возникает необходимость в оценивании качества готовой продукции (по показателю «Видимые механические включения») при ее поставке потребителю (например, при возникновении сомнений или при госконтроле), то отбирают и контролируют 20 единиц. Серия выдерживает испытание, если ни в одной единице не обнаруживаются видимые частицы. При необходимости могут контролироваться дополнительные единицы продукции для получения большей информации о серии.

Обсуждение подхода Фармакопеи США

Как видно, подход USP при контроле механических включений в сети реализации совпадает с подходом ГФ РФ XIII для контроля жидких парентеральных препаратов большого объема в сети реализации для $AQL = 0.65 \%$. Как было показано выше, вероятность браковки при этом составляет $p_{re} = 12.2 \%$, что значительно превышает общепринятый уровень $p_{re} = 5 \%$. Такие требования (5 %) могут не обеспечиваться технологией и создавать дополнительные риски для производителя. Кроме того, получается, что решение о браковке всей серии принимается на основании контроля всего лишь 20 единиц, среди которых дефектный образец может оказаться случайно. Возможность контроля дополнительных единиц допускается («при необходимости»), но такая процедура и критерии не регламентируются.

Подход Фармакопеи Японии

Контроль проводится в соответствии с требованиями общей статьи JP «6.06. Испытание на посторонние нерастворимые включения / Foreign Insoluble Matter Test for Injections» [6]. Методика в целом аналогична методикам других фармакопей, и требование о том, что инъекции или носители должны быть свободны от легко обнаруживаемых посторонних нерастворимых включений, введено в данную статью, а не как в Ph. Eur., в общую монографию на дозированные формы.

Подход Фармакопеи Китая

Контроль видимых механических включений в Фармакопее Китая подразделяется на контроль для препаратов биологического и небиологического происхождения и изложен в приложении V В «Тест на видимые частицы (Испытание с лампой)» [10] и приложении IX Н «Тест на видимые частицы» [11], соответственно. Методика испытания аналогична другим фармакопеям, однако видимые механические включения разделяются по своей природе, и регламентация для различных групп частиц отличается. Кроме того, для различных дозированных форм препаратов небиологического происхождения регламентируются различные требования.

Такие частицы, как осколки стекла или металла, волокна, цветные вкрапления или агрегаты частиц размером более 1 мм для биологических препаратов и более 2 мм для небиологических препаратов (видимые посторонние частицы), не должны обнаруживаться в 20 контейнерах, взятых для испытания.

При этом подходы к оцениванию наличия других мелких видимых частиц (не более 1 мм или 2 мм для биологических и небиологических препаратов, соответственно) существенно различаются (Табл. 2).

Так, для инъекционных небиологических препаратов для внутривенного применения на первой стадии испытания допускается наличие одной мелкой видимой частицы в 20 контейнерах. В этом случае анализируют следующие 20 контейнеров и ни в одном из них не должны быть обнаружены указанные частицы.

Для инъекционных небиологических препаратов не для внутривенного применения допускается наличие мелких видимых частиц в каждой анализируемой партии из 20-ти контейнеров, однако в суммарном количестве испытанных контейнеров (40 ед.) не должно быть более 2-х контейнеров, содержащих данные частицы.

В инъекционных препаратах биологического происхождения содержание мелких видимых частиц допускается в количестве, регламентированном в зависимости от объема контейнера: в контейнерах объемом не более 50 мл допускается не более 3 таких частиц, в контейнере более 50 мл — не более 5 частиц. Количество указанных частиц может быть превышено только в одном контейнере из 20. Если в двух контейнерах обнаружено количество частиц, превышающее указанный предел, повторяют испытание на 20 дополнительных контейнерах. В объединенной выборке из 40 контейнеров может быть обнаружено только два, в которых количество мелких видимых частиц, превышает указанный предел.

Обсуждение подхода Фармакопеи Китая

Подход Фармакопеи Китая, по сути, разделен на два подхода в зависимости от природы частиц:

- для видимых посторонних частиц контроль проводится по альтернативному признаку — «да/нет», как в ISO и в других рассмотренных фармакопеях;
- для других мелких видимых частиц по альтернативному признаку проводится контроль только в инъекциях для внутривенного применения в небиологических препаратах. Для всех других видов указанных препаратов подход Фармакопеи Китая не основан на анализе по альтернативному признаку и этим принципиально отличается от подхода

Таблица 2

Фармакопейные процедуры оценивания и критерии приемлемости содержания видимых механических включений в готовой продукции для парентерального применения

Фармакопея	Учет объема контейнеров	Кол-во ступеней выборки	Кол-во испытываемых единиц	Допустимое кол-во единиц с вид. мех. включениями	
				По ступеням	Суммарно
Подход к контролю по альтернативному признаку					
Ph. Eur.	—	—	—	—	—
USP	—	I	20	0	0
JP	—	—	—	—	—
Ph. Int.	—	I	20	1	1
ГФ РФ	Малый объем (100 мл и менее)	I	80	2	2
	Большой объем (более 100 мл)	I	20	0	0
Проект ГФУ	-	I	20	1	1
		II	30	0	
Подход Фармакопеи Китая (Ch. Ph.)					
Видимые посторонние частицы*	-	I	20	0	0
Другие мелкие видимые частицы**	<i>Препараты небиологического происхождения</i>				
	Для в/в инъекций	I	20	1	1
		II	20	0	
	Не для в/в применения	I	20	допускается	2
II		20	допускается		
Другие мелкие видимые частицы***	<i>Препараты биологического происхождения</i>				
	Малый объем (50 мл и менее) ≤ 3 частицы	I	20	2	2
		II	20	0	
	Большой объем (Более 50 мл) ≤ 5 частиц	I	20	2	2
II		20	0		

* — осколки стекла или металла, волокна, цветные вкрапления и агрегаты частиц размером более 1 мм для биологических и более 2 мм — для небиологических препаратов.

** — мелкие частицы нерастворенного вещества, короткие волокна или агрегаты частиц размером до 2 мм.

*** — белые вкрапления без четких границ, мелкие хлопья осадка белка или частицы белка до 1 мм.

Таблица 3

Результаты испытаний препаратов для инъекций и инфузий производства ПАО «Галичфарм» корпорации «Артериум» на соответствие требованиям проекта общей статьи 2.9.20 ГФУ 2.3

№ п/п	Наименование	Объем	Серия, № п/п	Количество ампул с видимыми мех. включениями			Соответствие требованиям проекта ГФУ
				I степень 20 ед.	II степень 30 ед.	Суммарно 50 ед.	
Препараты для инъекций							
1	Препарат 1	5 мл	1	0			Соотв.
2			2	0			Соотв.
3			3	0			Соотв.
4	Препарат 2	10 мл	1	0			Соотв.
5			2	0			Соотв.
6			3	0			Соотв.
7			4	0			Соотв.
8	Препарат 3	10 мл	1	0			Соотв.
9			2	0			Соотв.
10	Препарат 4	5 мл	1	0			Соотв.
11			2	0			Соотв.
12			3	0			Соотв.
13	Препарат 5	4 мл	1	1	0	1	Соотв.
14			2	0			Соотв.
15			3	0			Соотв.
16			4	0			Соотв.
17			5	0			Соотв.
18	Препарат 6	5 мл	1	0			Соотв.
19			2	0			Соотв.
20			3	0			Соотв.
21	Препарат 7	10 мл	1	0			Соотв.
22			2	0			Соотв.
23			3	0			Соотв.
24			4	0			Соотв.
25			5	0			Соотв.
26	Препарат 8	2 мл	1	1	0	1	Соотв.
27			2	0			Соотв.
28	Препарат 9	2 мл	1	0			Соотв.
29			2	0			Соотв.
30			3	0			Соотв.
31	Препарат 10	1 мл	1	0			Соотв.
32			2	0			Соотв.
33			3	0			Соотв.
34			4	0			Соотв.
35			5	0			Соотв.
Препараты для инфузий							
36	Препарат 1	300 мл	1	0			Соотв.
37			2	0			Соотв.
38			3	0			Соотв.
39			4	0			Соотв.
40			5	0			Соотв.
41	Препарат 2	200 мл	1	0			Соотв.
42			2	0			Соотв.
43			3	0			Соотв.
44			4	0			Соотв.
45			5	0			Соотв.

Таблица 3 (продолжение)

№ п/п	Наименование	Объем	Серия, № п/п	Количество ампул с видимыми мех. включениями			Соответствие требованиям проекта ГФУ
				I ступень 20 ед.	II ступень 30 ед.	Суммарно 50 ед.	
46	Препарат 3	400 мл	1	0			Соотв.
47			2	0			Соотв.
48			3	0			Соотв.
49			4	0			Соотв.
50			5	0			Соотв.
51	Препарат 4	100 мл	1	0			Соотв.
52			2	0			Соотв.
53			3	0			Соотв.
54			4	0			Соотв.
55			5	0			Соотв.

Других рассмотренных фармакопей. По сути, в Фармакопее Китая регламентируется не отсутствие, а присутствие определенных частиц в допустимых количествах. Однако, для этого обнаруженные частицы должны быть надежно идентифицированы и оценены по размеру, что в описанных условиях эксперимента без использования определенного оборудования является сомнительным и может приводить к необъективным результатам.

В соответствии с научным подходом все вопросы идентификации природы видимых механических включений должны быть решены на стадии валидации технологического процесса.

Проанализированные фармакопейные подходы к отбору проб и критерии приемлемости результатов для наглядности объединены в одну таблицу (см. Табл. 2), где подход Фармакопеи Китая выделен отдельно как отличающийся от подходов других фармакопей.

На основе проведенного анализа подходов и требований различных нормативных документов можно предложить следующий подход к контролю видимых механических включений в готовой продукции для внесения в ГФУ.

Предлагаемый подход ГФУ

Контроль механических включений в сети реализации должен соответствовать требованиям ISO/ДСТУ [12, 13] для приемлемого уровня качества $AQL = 0.65 \%$, использовать небольшую выборку и давать приемлемый риск производителя на уровне $p_{re} = 5 \%$. Кроме того, учитывая вероятность случайных дефектов, он должен давать возможность проверить качество на большей выборке.

Таким требованиям отвечает двухступенчатый контроль, который применяется, напри-

мер, при контроле однородности дозированных единиц в ГФУ [22] — на первой ступени контролируется 10 единиц, и если они не проходят испытание, то контролируется еще 20 единиц. Окончательное решение принимается по результатам анализа всех 30 единиц.

В случае контроля видимых механических включений целесообразно обобщить подходы Международной Фармакопеи [9], Фармакопеи США [7] и Фармакопеи Китая для внутривенных инъекционных препаратов небиологического происхождения [11].

На первой ступени контролируется 20 единиц. Если видимые механические включения отсутствуют, то серия выдерживает испытание. Если видимые частицы обнаруживаются в двух и более единицах, то серия бракуется. Если механические включения обнаруживаются только в одной единице, то дополнительно контролируют еще 30 единиц. Препарат выдерживает испытание, если механические включения не обнаруживаются ни в одной из 30 дополнительных единиц. В противном случае серия бракуется. В данной методике используется «подтверждающий» подход для контроля качества [14, 15]. Поэтому обязательным условием применения данной методике является 100%-й первичный производственный контроль и вторичный выборочный контроль, в частности по ISO/ДСТУ [12, 13] для $AQL = 0.65 \%$ либо в соответствии с другими планами выборочного контроля с эквивалентными или более жесткими требованиями.

Выбор 20 единиц для первой ступени совпадает с подходами Международной Фармакопеи, Фармакопеи США и Китая. Выбор 30 единиц для второй ступени контроля обусловлен тем, что такой двухступенчатый контроль (20 + 30 с не более чем одной дефектной единицей) соответствует требованиям ISO для $AQL = 0.65 \%$

(т.е. обеспечивается допустимый риск для потребителя). Кроме того, используя биномиальное распределение (или распределение Пуассона), можно показать, что в этом случае вероятность непрохождения данного испытания (т.е. браковки) составляет 4.3 %, что меньше общепринятого риска 5 % для производителя. Таким образом, требования данной методики контроля могут быть обеспечены технологией производства.

В пользу предлагаемого подхода свидетельствует также Табл. 1 Части 4 стандарта ISO 2859-4:2002/ДСТУ 2859-4:2004 [16, 17]. Данный стандарт устанавливает планы, процедуры и критерии выборочного контроля для оценки соответствия качества объекта (в нашем случае — серии препарата) заранее установленным значениям. При принятом значении *AQL* или, в цитируемом стандарте, при заявленном уровне качества 0.65 и уровне I предельного отношения качества (этот уровень соответствует использованию малых выборок) следует отбирать 50 единиц продукции, при этом только одна из них может быть дефектной. В этом случае вероятность принятия неверного решения о несоответствии заявленного уровня качества (т.е. риск для производителя) составляет 4.2, т.е. меньше приемлемого уровня 5 % согласно Табл. 2 этого стандарта.

Отметим, что данная методика не противоречит и Фармакопее США [7], которая отмечает, что «при необходимости могут контролироваться дополнительные единицы для получения большей информации о серии» (см. выше).

Предлагаемый подход соответствует двухступенчатому подходу Фармакопеи Китая для внутривенных инъекционных препаратов небиологического происхождения [11] (20 + 20), однако является более жестким (20 + 30) и соответствует требованиям ISO для *AQL* = 0.65 % (см. выше). Кроме того, в отличие от Фармакопеи Китая, предлагаемый подход ГФУ, также как и подход Фармакопеи США, предусматривает обязательный 100%-й контроль видимых механических включений в процессе производства инъекционных препаратов в соответствии с требованиями ISO.

Примеры практического применения предложенной методики ГФУ для контроля производственных серий жидких лекарственных средств для парентерального применения приведены в Табл. 3. Как видно, предложенные критерии приемлемости результатов вполне доступны для предприятий Украины.

Предложенная процедура и критерии оценивания результатов применимы в тех случаях, когда применима *Методика*, описанная в общей статье 2.9.20 [3, 4].

Выводы

На основе проведенного анализа подходов и требований к контролю видимых механических включений в различных фармакопеях с учетом связанных с ними нормативных документов предложена двухступенчатая (20 ед. + 30 ед.) процедура фармакопейного контроля видимых механических включений в жидких лекарственных средствах для парентерального применения и критерии оценивания результатов для введения в общую статью 2.9.20. Механические включения: видимые частицы ГФУ 2.3.

Методика разработана на основе обобщения подходов Международной Фармакопеи, Фармакопеи США и Фармакопеи Китая, а также согласуется со стандартами ISO/ДСТУ 2859-1 и 2859-4.

Разработанная процедура контроля и критерии оценивания результатов апробированы на 55-ти промышленных сериях жидких парентеральных препаратов отечественного производства (35 серий препаратов малого объема и 20 серий препаратов большого объема).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лікарські засоби для парентерального застосування / Загальні статті на лікарські форми // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. — Т. 1. — С. 1090.
2. 2.9.19. Механічні включення: невидимі частинки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. — Т. 1. — С. 442.
3. 2.9.20. Механічні включення: видимі частинки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. — Т. 1. — С. 445.
4. 2.9.20. Particulate Contamination: Visible Particles // European Pharmacopoeia. — 9th ed. — European Directorate for Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe. — 67075 Strasbourg Cedex, France, 2016. — 4016 p.
5. Appendix XIII Particulate Contamination: Visible Particles // The British Pharmacopoeia. — Vol. 1. — London: HMSO, 2017. — 1389 p.
6. Foreign Insoluble Matter Test for Injections // The Japanese Pharmacopoeia: english version. — XVII edition. — Tokyo, 2016. — P. 151.
7. USP <790> Visible particulates in injections // The United States Pharmacopoeia Convention / USP 40. On line. — 2017. — P. 671.

8. <1790> Visual Inspection of Injections // The United States Pharmacopeia Convention / First Supplement to USP 40-NF 35. On line. — 2017. — P. 8099.
9. Methods of Analysis: 5. Pharmaceutical technical procedures: 5.7. Tests for particulate contamination // The International Pharmacopoeia Sevens Edition 2017. On-line access mode: <http://apps.who.int/phint/2017/index.html#p/home>.
10. Test for Visible Particles // Pharmacopoeia of the People's Republic of China / Appendix V B. — Vol. 3. — China Medical Science Press. — 2010. — P. A—39.
11. Test for Visible Particles // Pharmacopoeia of the People's Republic of China / Appendix IX H. — Vol. 2. — China Medical Science Press. — 2010. — P. A—94.
12. ISO 2859-1: Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. Access mode: <https://www.iso.org/standard/1141.html>.
13. ДСТУ ISO 2859-1:2001 Плани вибіркового контролю, визначені приймальним рівнем якості для послідовного контролю партій (ISO 2859-1:1999, IDT). — К.: [б.в.], 2003. — 84 с.
14. 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — Доповнення 2, 2018. — С. 77.
15. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. — Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. — 396 с.
16. ISO 2859-4:2002. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels. — Access mode: <https://www.iso.org/standard/36164.html>.
17. ДСТУ ISO 2859-4:2004 Статичний контроль. Вибірковий контроль за альтернативною ознакою. Частина 4. Методи оцінювання заявлених рівнів якості (ISO 2859-4:2002, IDT). — К.: [б.в.], 2004. — 18 с.
18. ОФС 1.4.2.0005.15. Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах // Государственная Фармакопея Российской Федерации. — XIII издание. — Том 1. — 2015. — Государственная фармакопея XIII online. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>.
19. ҚД 42У-001-93. Інструкція. Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення. Міністерство охорони здоров'я України. Київ.
20. И 42-3-85. Временная инструкция по контролю инъекционных растворов на механические включения.
21. РДИ 42-1-89. Инструкция по контролю на механические включения сухих лекарственных средств для инъекций, применяемых в качестве растворов.
22. 2.9.40. Однорідність дозованих одиниць // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. — Т. 1. — С. 490.

Приложение

Текст для включения в национальную часть общей статьи 2.9.20 Дополнения 3 ГФУ 2-го издания (ГФУ 2.3):

«Повторюють процедуру, що зазначена в розділі *Методика* для інших 19 контейнерів.

Препарат витримує вимоги, якщо в жодному з 20 контейнерів не знайдено жодної частинки. Препарат не витримує вимог, якщо у більш ніж одному контейнері знайдено одну або декілька частинок.

Якщо одна або декілька частинок знайдені в одному контейнері, повторюють процедуру ще для 30 контейнерів. Жодної частинки не має бути знайдено в кожному з додаткових 30 контейнерів. Препарат витримує вимоги, якщо не більш як в одному з 50 контейнерів знайдено одну або декілька частинок. Препарат не витримує вимог, якщо у більш ніж одному з 50 контейнерів знайдено одну або декілька частинок.

Ця регламентація може бути застосована тільки за умови проведення 100 %-го контролю продукції на наявність видимих частинок механічних включень та якщо у подальшому вибіркового випробуванні продукції відповідно до вимог ISO 2859-1 за загальним рівнем контролю II (General Inspection Level II) для нормального контролю (normal inspection) механічні включення містяться не більше ніж у зазначеній кількості одиниць продукції для прийнятного рівня якості (AQL) — 0,65 %. Можуть бути застосовані інші плани вибіркового контролю з еквівалентними або більш жорсткими вимогами».

УДК 615.07

Резюме

Дмітрієва М. В., Гризодуб О. І., Сур С. В., Солобюкова Н. О., Карповець Т. П., Підпрудничков Ю. В. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
Корпорація «Артеріум», м. Київ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Механічні включення: видимі частинки. Фармакопейний контроль якості рідких лікарських засобів для парентерального застосування

Розроблено процедуру фармакопейного контролю і критерії оцінювання відсутності видимих механічних включень у рідких лікарських засобах для парентерального застосування для внесення в загальну статтю Державної Фармакопеї України (ДФУ) 2.9.20. *Механічні включення: видимі частинки*. Проведено аналіз підходів і вимог різних фармакопей світу до контролю видимих механічних включень у парентеральних препаратах з урахуванням пов'язаних з ними документів, які регламентують процедуру і вимоги технологічного контролю. Проведено аналіз ризиків для споживача і виробника при використанні різних підходів до контролю видимих механічних включень. Запропоновано двоступеневу (20 од. + 30 од.) методику фармакопейного контролю видимих механічних включень для рідких парентеральних препаратів, яка узагальнює підходи Міжнародної Фармакопеї, Фармакопеї США і Фармакопеї Китаю, а також узгоджується зі стандартами ISO/ДСЕУ 2859-1 і 2859-4. Методика апробована на 55-ти промислових серіях рідких лікарських засобів для парентерального застосування.

Ключові слова: видимі механічні вclusions, візуальний контроль, лікарські засоби для парентерального застосування, прийнятний рівень якості, вибірковий контроль, «підтверджуючий» підхід.

UDC 615.07

Summary

Dmitriieva M. V., Gryzodub O. I., Sur S. V., Solobiukova N. O., Karpovets T. P., Pidpruzhnykov Yu. V. Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Ukraine
Arterium Corporation, Ukraine
National University of Pharmacy, Ukraine

Particulate contamination: visible particles.

Pharmacopoeial control of the liquid parenteral preparations quality

A procedure for pharmacopoeial control as well as assessment criteria for the absence of visible particles in liquid parenteral preparations has been developed to be included in the General Chapter 2.9.20 *Particulate contamination: visible particles* of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Analysis of approaches and requirements of various world pharmacopoeias for the quality control of parenteral solutions as regards visible particles was conducted taking into account the related documents regulating the procedure and requirements for the technological process inspection. The analysis of the risks for patient and manufacturer when using different approaches to the control of visible particles was carried out. A two-step procedure (20 units + 30 units) for the pharmacopoeial control of visible particles in liquid parenteral preparations that synthesises the approaches of the International Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia and the Pharmacopoeia of the People's Republic of China and is consistent with ISO 2859-1:1999 and ISO 2859-4:2002 has been proposed. The procedure was tested on 55 industrial batches of liquid parenteral preparations of Ukrainian manufacturer.

Дмитриева Марина Васильевна. Ученый секретарь ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», руководитель научных направлений ГФУ «Фармако-технологические испытания», «Монографии на готовые лекарственные средства», «Межлабораторные сравнения результатов испытаний», к.фарм.н. (2009), ст. науч. сотр. (2016).

Гризодуб Александр Иванович. Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», главный научный сотрудник, д. х. н. (1990), профессор (1996).

Сур Сергей Владимирович. Директор по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум», доцент (2003), д. фарм. н. (2005).

Солобюкова Наталья Александровна. Менеджер по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум».

Карповец Тарас Петрович. Эксперт по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум», к. б. н. (2016).

Подпрузжников Юрий Васильевич. Профессор кафедры управления качеством Национального фармацевтического университета, сертифицированный экспертами ЕС аудитор и преподаватель GMP, GDP, д. фарм. н. (1996), профессор (2011).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.07:615.453.6

Бурмака О. В., Тригубчак О. В.
ПАТ «Фармак», м. Київ

Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу й аскорбінової кислоти

Метою роботи було створення аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти. Розроблено методики ідентифікації, кількісного визначення та визначення супровідних домішок у зазначених таблетках. Ідентифікацію запропоновано проводити методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) в умовах кількісного визначення активних компонентів препарату. Під час кількісного визначення парацетамолу та ацетилсаліцилової кислоти в шипучих таблетках детектування проводили за довжини хвилі 225 нм, а для аскорбінової кислоти — за 210 нм. Для шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти запропоновано тест «Супровідні домішки», де встановлено умови придатності хроматографічної системи, нормування саліцилової кислоти та 4-амінофенолу. Запропоновано хроматографічні умови, методику приготування необхідних розчинів для кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Ключові слова: шипучі таблетки, ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, аскорбінова кислота, кількісне визначення, супровідні домішки, ВЕРХ.

Під час фармацевтичної розробки закладається якість, ефективність та безпечність лікарського препарату [1, 2]. Розробка унікального вітчизняного комбінованого препарату проти-запальної дії, до складу якого входять ацетилсаліцилова кислота (АСК), парацетамол і аскорбінова кислота, у формі шипучих таблеток робить актуальним проведення аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини ICH Q6 «Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances» [3] під час фармацевтичної розробки потрібно встановити показники, які б характеризували якість препарату.

Згідно з фармакопейними вимогами для визначення доброякісності таблеток необхідно проводити їх випробовування за фармако-технологічними (розпаданню, розчиненню, однорідності дозованих одиниць, стійкості таблеток до роздавлювання) та фізико-хімічними показниками (ідентифікація, кількісне визначення, вміст супровідних домішок) [4, 5].

У Державній Фармакопеї України (ДФУ) для ідентифікації АСК у таблетках пропонується метод абсорбційної спектрофотометрії та якісна реакція на саліцилати. Кількісне визначення проводять спектрофотометричним методом, вимірюванням спиртового розчину за довжини хвилі 275 нм. Основною домішкою АСК є кислота саліцилова, що визначається

за допомогою реакції з розчином заліза(III) амонію сульфату [6]. З використанням методу спектрофотометрії було розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АСК і саліцилової кислоти в кишково-розчинних таблетках АСК [7].

У монографії ДФУ на таблетки парацетамолу зазначено ідентифікацію спектрофотометричним методом та методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Для кількісного визначення парацетамолу в таблетках пропонується метод абсорбційної спектрофотометрії. Згідно з рекомендаціями ДФУ для парацетамолу характерними домішками є 4-амінофенол (з нормуванням не більше 0.1 %), хлорацетанлід (з нормуванням не більше 0.001 %) та будь-яка інша домішка (не більше 0.25 %) [6].

Ідентифікацію аскорбінової кислоти в розчині для ін'єкцій і таблетках рекомендується проводити методом ТШХ та за допомогою реакції зі срібла нітритом у середовищі азотної кислоти (утворюється сірий осад). Кількісне визначення аскорбінової кислоти в розчині для ін'єкцій і таблетках проводять титриметричним методом [6]. Для кількісного визначення кислоти аскорбінової у комбінованих таблетках запропонована спектрофотометрична методика в УФ-діапазоні [8].

У доступній літературі аналогічну комбінацію речовин пропонують ідентифікувати методом ТШХ [9].

Для ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у багатоконпонентних готових лікарських засобах

доцільно використовувати метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє здійснити одночасний аналіз речовин і додержатись точності визначення з мінімальними затратами [10].

Враховуючи особливості складу та технології розроблених шипучих таблеток АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти, необхідно було запропонувати власні методики, щоб дослідити їх показники якості та стабільність.

Тому метою нашої роботи було створення аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки шипучих таблеток АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Матеріали і методи досліджень

Для дослідження використовувати розроблені шипучі таблетки АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Розробка методів контролю якості здійснювалась в умовах Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак». Водночас були задіяні такі прилади: рідинний хроматограф виробництва Agilent Technologies серії 1260 (США), ваги електронні Mettler Toledo AB54S (Швейцарія), ультразвукова баня. У ході роботи застосовували PTFE-фільтр з розміром пор 0.45 мкм, нейлоновий мембранний фільтр з розміром пор не більше 0.45 мкм, колонки Mediterranea SEA18 розміром 4.6 × 250 мм і Sphere Clone NH2 розміром 4.6 × 250 мм з розміром частинок 5 мкм. Також застосовували мірний посуд класу А фірми Simax (Чехія). У процесі приготування проб і рухомої фази використовували такі реактиви і стандартні зразки (СЗ): вода очищена, ацетонітрил (Sigma-Aldrich), буферний розчин рН 3.0, фосфатний буферний розчин рН 6.8, калію дигідрофосфат (Sigma-Aldrich), СЗ АСК (USP RS), СЗ саліцилової кислоти (Sigma-Aldrich), СЗ парацетамолу (ФСЗ ДФУ), СЗ 4-амінофенолу (Sigma-Aldrich), СЗ аскорбінової кислоти (USP RS).

Результати досліджень та їх обговорення

Щоб встановити показники якості препарату, керувалися фармакопейними вимогами та рекомендаціями ІСН Q6 [3–6]. Запропоновано ідентифікацію компонентів за допомогою часів утримування порівнюючи зі СЗ із використанням методу ВЕРХ в умовах кількісного визначення. Щоб підтвердити можливість проведення ідентифікації парацетамолу та АСК в умовах методики кількісного визначення парацетамолу та АСК, проводили хроматографування розроблених таблеток і плацебо в суміші води очищеної та ацетонітрилу (80:20 (об/об)). Рухомою фазою був буферний розчин рН 3.0 — ацетоні-

трил (80:20 (об/об)). Детектування проводили за довжини хвилі 225 нм. Хроматографували розчин плацебо (Рис. 1), розчин порівняння (Рис. 2) та випробовуваний розчин (Рис. 3).

Як видно з рисунків, на хроматограмі чітко відокремлюються піки парацетамолу та АСК, що співпадають за часом утримування з піками відповідних СЗ. Приблизні часи утримування піків: парацетамолу — 5 хв, АСК — 15 хв. Це свідчить про можливість одночасної ідентифікації парацетамолу та АСК. За додатковим хроматографуванням розчину аскорбінової кислоти було встановлено, що час її утримування дуже наближений до часу утримування піків плацебо (Рис. 3).

Для ідентифікації АСК і парацетамолу в шипучих таблетках на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій під час кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, час утримування піка АСК має співпадати з часом утримування піка АСК на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$, а час утримування піка парацетамолу має співпадати з часом утримування піка парацетамолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$.

Оскільки час утримування піка аскорбінової кислоти співпадає з часом утримування піків плацебо, то визначення аскорбінової кислоти потребує додаткових випробувань.

Для визначення аскорбінової кислоти детектування проводили за довжини хвилі 210 нм і рухому фазу змінили на фосфатний буферний розчин — ацетонітрил Р (35:65 (об/об)), також змінено інші умови хроматографування (див. методику «Кількісне визначення Аскорбінова кислота»). Під час розробки методики керувалися монографією Європейської Фармакопеї на аскорбінову кислоту. Хроматографували розчин порівняння (Рис. 4) і випробовуваний розчин (Рис. 5).

Отже, приблизний час утримування піка аскорбінової кислоти — 7 хв.

Для ідентифікації АСК у шипучих таблетках на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій під час кількісного визначення аскорбінової кислоти, час утримування піка аскорбінової кислоти має співпадати з часом утримування піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$.

Враховуючи те, що до складу препарату входять три активні фармацевтичні інгредієнти, для кількісного визначення довелося застосувати хроматографічний метод аналізу та розробити методики, що дозволяють розділяти активні компоненти на хроматографічній колонці.

Запропоновані хроматографічні умови, а також методику приготування необхідних розчинів для кількісного визначення АСК і парацетамолу описано нижче.

Розчинником була суміш *води Р* та *ацетонітрилу Р* (80:20 (об/об)).

Випробовуваний розчин. 1500.0 мг порошку 20 розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 100.0 мл, додають 20 мл *ацетонітрилу Р*, перемішують 5–10 хв, додають 20 мл *води Р*, перемішують 5–10 хв та доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл (допускається наявність бульбашок над позначкою мірної колби). Розчин фільтрують крізь PTFE-мембранний фільтр з розміром пор 0.45 мкм. 2.0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 20.0 мл.

Розчин порівняння. 30.0 мг СЗ АСК і 20.0 мг СЗ парацетамолу поміщають у мірну колбу на 100 мл, додають 20 мл *ацетонітрилу Р*, пере-

мішують 5–10 хв, додають 20 мл *води Р*, перемішують 5–10 хв і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл.

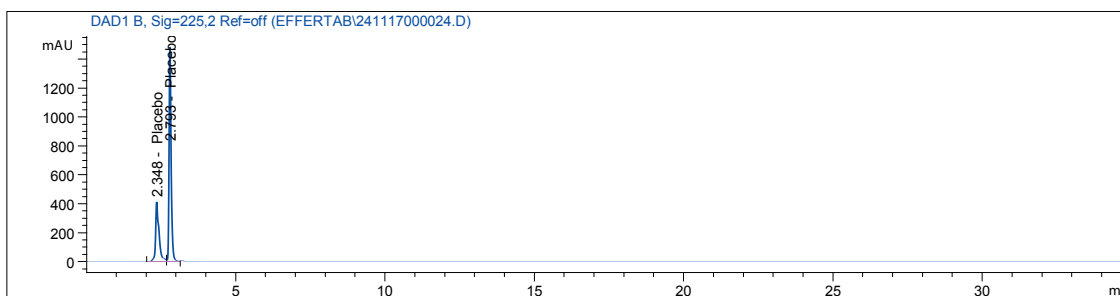
Розчин порівняння та випробовуваний розчин хроматографують негайно після приготування. Використовували колонку Mediterranea SEA18 розміром 4.6 × 250 мм з розміром частинок 5 мкм; температура термостата колонки — 35 °С.

Рухома фаза: буферний розчин рН 3.0 — *ацетонітрил Р* (80:20 (об/об)); швидкість рухомої фази — 1.0 мл/хв; детектування за довжини хвилі 225 нм; об'єм інжекції — 10 мкл; час хроматографування — 20 хв.

Хроматографують розчини порівняння і випробовуваний розчин.

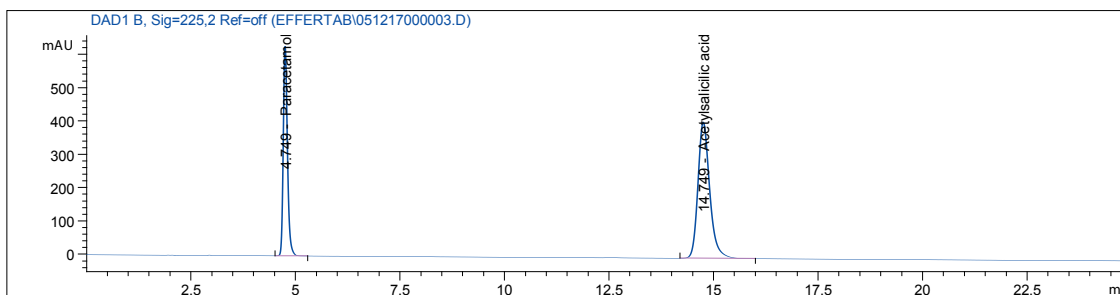
Приблизні часи утримування піків: парацетамолу — 5 хв, ацетилсаліцилової кислоти — 15 хв.

Рисунок 1



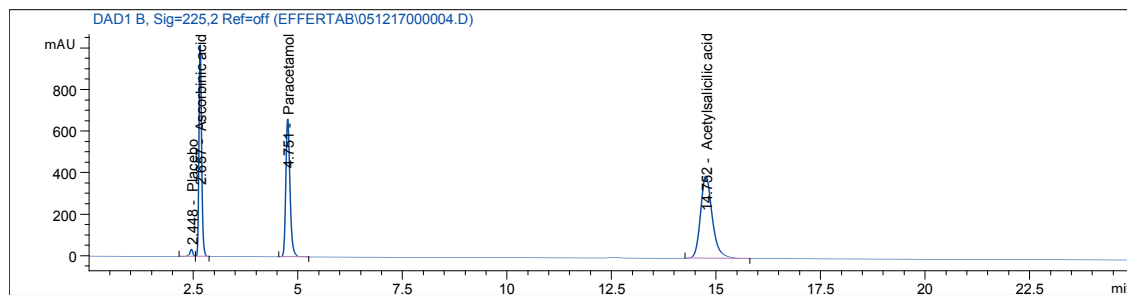
Хроматограма розчину плацебо

Рисунок 2



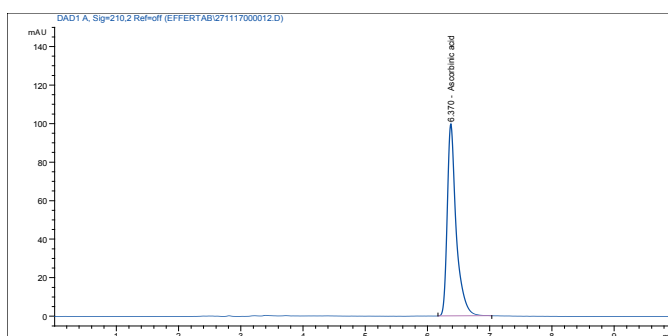
Хроматограма розчину порівняння

Рисунок 3



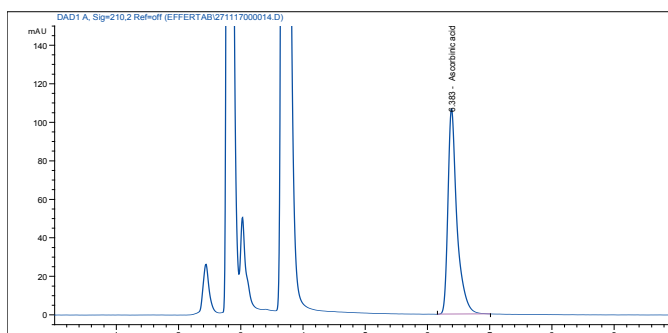
Хроматограма випробовуваного розчину

Рисунок 4



Хроматограма розчину порівняння

Рисунок 5



Хроматограма випробовуваного розчину

Придатність хроматографічної системи. Число теоретичних тарілок, розраховане за піками парацетамолу та АСК на хроматограмі розчину порівняння, становить не менше 2500. Фактор симетрії, розрахований для піків парацетамолу та АСК на хроматограмі розчину порівняння, становить від 0.8 до 1.8. Відносне стандартне відхилення, розраховане для піків парацетамолу та АСК на хроматограмі розчину порівняння, становить не більше 1.0 % (для трьох паралельних хроматограм).

Вміст парацетамолу та АСК (X_1) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \times m_0 \times 100 \times 20 \times P \times (100 - W_0) \times b}{S_0 \times 100 \times m_1 \times 2 \times 100 \times 100}$$

де S_1 — середнє значення площ піків парацетамолу або АСК, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 — середнє значення площ піків парацетамолу або АСК, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 — маса наважки СЗ парацетамолу або АСК, взятого для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

m_1 — маса наважки порошку 20 розтертих таблеток, взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

P — вміст основної речовини у відповідному СЗ, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

W_0 — втрата в масі при висушуванні або вміст води у відповідному СЗ, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

b — середня маса таблетки, у міліграмах.

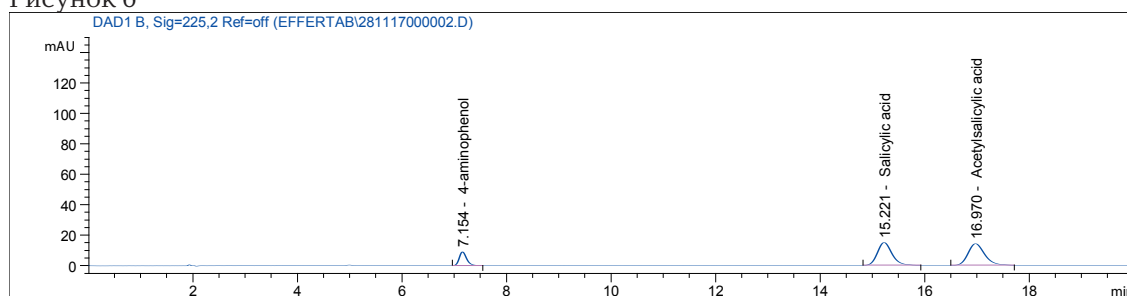
Вміст АСК має бути від 285.0 мг до 315.0 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

Вміст парацетамолу має бути від 190.0 мг до 210.0 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

Слід зазначити, що методики кількісного визначення парацетамолу та АСК розробили так, щоб одночасно можна було визначити специфічні супровідні домішки. Методика визначення вмісту супровідних домішок описана нижче.

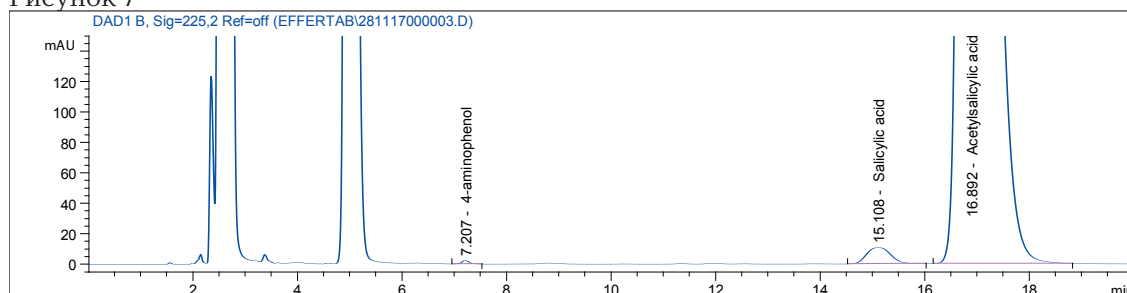
Випробовуваний розчин. До 1500.0 мг порошку 20 розтертих таблеток додають 10 мл ацетонітрилу P , перемішують протягом 5–10 хв, додають 10 мл води P , перемішують 5–10 хв, поміщають зразок в ультразвукову баню на 5–10 хв, доводять об'єм розчину водою P до 50.0 мл, перемішують і фільтрують крізь РТФЕ-фільтр з розміром пор 0.45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

Рисунок 6



Хроматограма розчину порівняння

Рисунок 7



Хроматограма випробовуваного розчину

Розчин порівняння. 30.0 мг СЗ АСК, 30.0 мг СЗ саліцилової кислоти, 10.0 мг СЗ 4-амінофенолу поміщають у мірну колбу на 50 мл, додають 10 мл *ацетонітрилу Р*, перемішують 5–10 хв, додають 30 мл *води Р*, перемішують до повного розчинення СЗ (близько 5–10 хв) і доводять *водою Р* до 50.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять розчинником до 100.0 мл.

Хроматографування проводять в умовах методики «Кількісне визначення парацетамолу та АСК».

На хроматограмі випробовуваного розчину (Рис. 7) видно окремі піки на 7 хв, 15 хв і 17 хв, що відповідають СЗ 4-амінофенолу, саліцилової кислоти та АСК (Рис. 6).

Придатність хроматографічної системи. Коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків саліцилової кислоти та АСК на хроматограмі розчину порівняння. Число теоретичних тарілок, розраховане за піком 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння, становить не менше 2500.

Оскільки домішки саліцилової кислоти та 4-амінофенолу є основними, які можуть утворюватися в процесі зберігання лікарського засобу, встановлено їх нормування. На момент випуску на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка саліцилової кислоти не має перевищувати 2.5 площі піка саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0.5 %), а на кінець терміну придатності — не має перевищувати 5 площі (не більше 1.0 %). На

хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 4-амінофенолу не має перевищувати площі піка 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0.1 %).

Кількісне визначення аскорбінової кислоти проводять методом ВЕРХ. Як розчинник використовували суміш *води Р* та *ацетонітрилу Р* (80:20 (об/об)).

Випробовуваний розчин. 1500.0 мг порошку 20 розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 100.0 мл, додають 20 мл *ацетонітрилу Р*, перемішують 5–10 хв, додають 20 мл *води Р*, перемішують 5–10 хв та доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл (допускається наявність бульбашок над позначкою мірної колби). Розчин фільтрують крізь РТФЕ-мембранний фільтр з розміром пор 0.45 мкм. 2.0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 20.0 мл.

Розчин порівняння. 30.0 мг СЗ аскорбінової кислоти поміщають у мірну колбу на 100 мл, додають 80 мл розчинника, перемішують до повного розчинення та доводять об'єм розчинником до 100.0 мл.

Колонка: Sphere Clone NH2 розміром 4.6 × 250 мм з розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Придатність хроматографічної системи»; температура термостата колонки — 45 °С.

Рухома фаза: фосфатний буферний розчин рН 6.8 — *ацетонітрил Р* (35:65 (об/об)) (термін придатності — 1 місяць). Швидкість рухомої

фази — 1.0 мл/хв. Детектування за довжини хвилі 210 нм. Об'єм інжекції — 10 мкл.

Хроматографують розчини порівняння і випробовуваний розчин.

Приблизний час утримування піка аскорбінової кислоти — 7 хв.

Придатність хроматографічної системи. Число теоретичних тарілок, розраховане за піком аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння, становить не менше 2500. Фактор симетрії, розрахований для піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння, становить від 0.8 до 1.9. Відносне стандартне відхилення, розраховане для піків аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння, становить не більше 1.0 % (для трьох паралельних хроматограм).

Вміст аскорбінової кислоти (X_2) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \times m_0 \times 100 \times 20 \times P \times (100 - W_0) \times b}{S_0 \times 100 \times m_1 \times 2 \times 100 \times 100},$$

де S_1 — середнє значення площ піків аскорбінової кислоти, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 — середнє значення площ піків аскорбінової кислоти, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 — маса наважки СЗ аскорбінової кислоти, взята для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

m_1 — маса наважки порошку 20 розтертих таблеток, взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

P — вміст основної речовини у СЗ аскорбінової кислоти, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

W_0 — втрата в масі при висушуванні СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

b — середня маса таблетки, у міліграмах.

Вміст аскорбінової кислоти має бути від 285.0 мг до 315.0 мг, в перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

Результати аналізу шипучих таблеток АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти наведено у вигляді Таблиці.

З Таблиці видно, що шипучі таблетки відповідають встановленим вимогам за перевіреними показниками. Це свідчить про доброякісність досліджуваних таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

Висновки

1. Розроблено методики для ідентифікації, кількісного визначення та визначення супровідних домішок у шипучих таблетках ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

2. Ідентифікацію запропоновано проводити методом ВЕРХ в умовах кількісного визначення компонентів препарату. Для визначення парацетамолу та АСК у шипучих таблетках детектування проводили за довжини хвилі 225 нм, а для аскорбінової кислоти — за довжини хвилі 210 нм.

3. Розроблено методику визначення вмісту супровідних домішок у шипучих таблетках АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти: розроблено умови хроматографування, встановлено придатність хроматографічної системи, нормування вмісту саліцилової кислоти та 4-амінофенолу.

4. Запропоновано хроматографічні умови, методику приготування необхідних розчинів для кількісного визначення АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Step 5 [Text]: EMEA/CHMP/167068/2004: Committee for Human Medicinal Products. — European Union: European Medicines Agency, 2017. — 24 p.

Таблиця

Результати аналізу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти

Показник	Вимоги нормативної документації	Кількість			Середнє значення
		серія 1	серія 2	серія 3	
Кількісне визначення, мг/табл.					
ацетилсаліцилової кислоти	285.0 – 315.0	298.3	301.7	296.5	298.8
парацетамолу	190.0 – 210.0	201.8	204.2	202.0	202.7
аскорбінової кислоти	285.0 – 315.0	305.4	302.6	304.3	304.1
Супровідні домішки, %					
саліцилової кислоти	Не більше 0.5	0.30	0.27	0.29	0.29
4-амінофенолу	Не більше 0.1	0.04	0.02	0.03	0.03

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів [Текст]: ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2013. — К: МОЗ України. — 20 с.
3. ICH Q6A Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Step 4 [Text]: ICH Expert Working Group. — International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1999. — 31 p.
4. Державна Фармакопея України: у 3 т. [Текст] / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 3. — 1128 с.
5. European Pharmacopoeia. 9th Edition [Text] / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe. Strasbourg Cedex. France, 2016. — 4016 p.
6. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — 724 с.
7. Розробка методик аналізу кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової [Текст] / О.В. Тригубчак, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий [та ін.] // Фармацевтичний часопис. — № 1 (17). — 2011. — С. 43-46.
8. Коваль В.М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагинат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї [Текст]: автореферат... канд. фармацевт. наук, спец.: 15.00.01 — технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / Коваль В.М. — Львів: МОЗ України Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького, 2012. — 22 с.
9. Reversed phase thin layer chromatography of five co-administered drugs with surfactant modified solvent system [Text] / Ali Mohamud, Sudhanshu Sharma, Showkat Ahmad Bhawani // Indian Journal of Chemical Technology. — Vol. 16. — 2009. — P. 344-350.
10. Хроматографические методы в аналитическом обеспечении создания и контроля качества лекарственных средств в Украине [Текст] / В.П. Георгиевский, Г.В. Георгиевский, А.А. Зинченко [и др.]; под ред. член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2016. — 288 с.

УДК 615.07:615.453.6

Резюме

Бурмака А. В., Тригубчак О. В.
ПАО «Фармак», Київ

Изучение параметров качества шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты

Целью работы было создание аналитического обеспечения фармацевтической разработки шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты. Разработаны методики идентификации, количественного определения и определения сопутствующих примесей в указанных таблетках. Идентификацию пред-

ложено проводить методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в условиях количественного определения активных компонентов препарата. При количественном определении парацетамола и ацетилсалициловой кислоты в шипучих таблетках детектирование проводили при длине волны 225 нм, а для аскорбиновой кислоты — при 210 нм. Для шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты предложен тест «Сопутствующие примеси», где установлены условия пригодности хроматографической системы, нормирование салициловой кислоты и 4-аминофенола. Предложены хроматографические условия, методика приготовления необходимых растворов для количественного определения ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты.

Ключевые слова: шипучие таблетки, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, аскорбиновая кислота, количественное определение, сопутствующие примеси, ВЭЖХ.

UDC 615.07:615.453.6

Summary

Burmaka O. V., Tryhubchak O. V.
Farmak JSC, Ukraine

The study of quality parameters of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid

The aim of the work was to provide analytical support for the pharmaceutical development of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid. Methods for identification, quantitative determination and determination of related substances in tablets mentioned above were developed. The identification is proposed to conduct by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC) under the conditions of quantitative determination of active compounds of the drug product.

The wavelength of 225 nm was used in the quantitative determination of paracetamol and acetylsalicylic acid in effervescent tablets. The detection of ascorbic acid was chosen to carry out at 210 nm.

The test of related substances for the effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid was proposed. The content limits of salicylic acid and 4-aminophenol, as well as the system suitability of the chromatographic system, were established. The chromatographic conditions, as well as the methodology of preparation of necessary solutions for quantitative determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid, are proposed.

Keywords: effervescent tablets, acetylsalicylic acid, paracetamol, ascorbic acid, quantitative determination, related substances, HPLC.

Бурмака Олексій Васильович. Провідний інженер технологічної лабораторії Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

Тригубчак Оксана Володимирівна. Доцент (2013), к. фарм. н. (2010), старший інженер технологічної лабораторії Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

Росада М. В., Бевз Н. Ю., Георгіянц В. А.
Національний фармацевтичний університет, м Харків

Використання методу високоефективної рідинної хроматографії для кількісної оцінки L-аргініну у комбінованих таблетках

Розроблено методику кількісного визначення L-аргініну у комбінованому лікарському засобі «Кораргін», таблетки, вкриті оболонкою, з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії. Проведено валідацію розробленої методики. Оцінено специфічність методики щодо впливу розчинника, плацебо і другої діючої речовини лікарської форми — рибоксину. Вивчено валідаційні характеристики, такі як специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторна прецизійність. Доведено можливість застосування методики під час контролю якості лікарського засобу. Розроблену методику включено до методів контролю якості препарату «Кораргін», таблетки, вкриті оболонкою, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна.

Ключові слова: L-аргінін, таблетки, метод ВЕЖХ, валідація, стандартизація.

Вступ

Згідно зі статистичними даними ВОЗ, захворювання серцево-судинної системи є основною причиною смертності в усьому світі. Україна посідає одне з перших місць у цій статистиці. Рибоксин та L-аргінін широко використовуються у медичній практиці для лікування таких захворювань серця, як ішемічна хвороба, інфаркт міокарда, кардіоміопатія, порушення ритму серця, а також для лікування захворювань печінки (гепатити, цироз та ін.) [1].

Комбінація L-аргініну та рибоксину позитивно впливає на ендотеліальну функцію мікросудинного русла вже через 6 годин [2] та має виражені вазодилатуючі властивості. Комбінація двох складових позитивно впливає на кардіо- і системну гемодинаміку: поліпшує скоротливу здатність міокарда, покращує коронарний кровообіг, сприяє зниженню артеріального тиску, зокрема в літньому віці [3, 4]. Прийом рибоксину у комбінації з L-аргініном супроводжується підвищенням вмісту оксиду азоту (NO) в крові, що призводить до посилення антигіпоксичних та антиоксидантних властивостей і нормалізує структуру та метаболізм міокарда при/у разі гіпоксії та кардіоміопатії [5, 6].

Комбіновані препарати мають ряд суттєвих переваг перед монопрепаратами, але з аналітичного погляду виникають складнощі з розробкою методик контролю якості кожного з активних фармацевтичних інгредієнтів.

Отже, розробка та валідація методики визначення L-аргініну у таблетках з рибоксином є актуальною.

У літературі зустрічаються публікації щодо кількісного визначення L-аргініну в комбінованих лікарських засобах з мілдронатом, L-гістидином та L-лізином [7–9] та у біологічних матрицях [10–12] методом високоефек-

тивної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з мас-спектрометричним детектуванням.

Метою роботи є розробка та валідація методики кількісного визначення L-аргініну методом ВЕРХ у присутності рибоксину в комбінованих таблетках «Кораргін», а також її валідація відповідно до вимог ДФУ до лікарських препаратів у формі таблеток [13].

Результати досліджень і їх обговорення

Об'єктом досліджень є таблетки «Кораргін», вкриті оболонкою (діючі речовини: рибоксин 100 мг, L-аргініну гідрохлорид в еквіваленті L-аргініну 100 мг, допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон 25, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), тальк, полісорбат 80, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), індигокармін (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104)). Як стандарт використовували фармакопейний стандартний зразок аргініну гідрохлориду, серія 1 від 15.01.2012 (ФСЗ ДФУ). Аналітичні дослідження проводили методом ВЕРХ на хроматографі Agilent 1200 фірми «Agilent Technologies» (Німеччина) з використанням ваг лабораторних електронних OHAUS AP 250D фірми «Ohaus Corporation» (США), мірного посуду класу А та реактивів, які відповідають вимогам ДФУ.

За описом досліджуваних таблеток — вкриті оболонкою, від світло-зеленого до зеленого кольору, з двоопуклою поверхнею.

Кількісний вміст рибоксину у препараті «Кораргін», таблетки, вкриті оболонкою, визначали за такою ж методикою, як і у монопрепараті «Рибоксин», таблетки, вкриті оболонкою [14]. Під час вивчення специфічності було підтверджено відсутність впливу плацебо та L-аргініну на кількісне визначення рибоксину [15]. Для кількісного визначення L-аргініну

у таблетках запропоновано використовувати метод рідинної хроматографії. Для визначення вмісту L-аргініну у випробовуваному розчині використовували як розчин порівняння розчин стандартного зразка L-аргініну. Оскільки, відповідно до вимог ДФУ, методика кількісного визначення має бути валідована, нами були досліджені основні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність та діапазон застосування.

Допуски вмісту (В) L-аргініну в готовій лікарській формі на момент випуску становлять $\pm 7.5\%$, тому під час проведення валідації критеріями оцінки цієї методики були параметри для $V = 7.5\%$, тобто максимальна невизначеність аналізу (Δ_{A_0}) має бути не більше 2.4% [16, 17].

Валідації піддавали методику, що описана нижче.

Випробовуваний розчин. 20 таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають 250.0 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої, витримують на ультразвуковій бані до повного розпадання таблеток, інтенсивно струшують протягом 5 хв, доводять об'єм розчину водою P до позначки, перемішують і фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор не більше 0.5 мкм, відкидаючи перші 10 мл фільтрату. 1.0 мл отриманого фільтрату поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 10.0 мл розчину 0.01 M натрію тетраборату, 0.4 мл розчину динітрофторбензолу, перемішують та витримують на водяній бані за температури від $80\text{ }^\circ\text{C}$ до $85\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 45 хв. Розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. Точну наважку 130.0 мг стандартного зразка (СЗ) аргініну гідрохлориду (ФСЗ ДФУ) поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 30.0 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої, доводять об'єм розчину водою P до позначки і перемішують. 1.0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 10.0 мл 0.01 M розчину натрію тетраборату, 0.4 мл розчину динітрофторбензолу, перемішують та витримують на водяній бані за температури від $80\text{ }^\circ\text{C}$ до $85\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 45 хв. Розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Хроматографування проводять в описаних нижче умовах:

— колонка розміром 150×4.6 мм, заповнена сорбентом Nupersil ODS з розміром частинок 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Придатність хроматографічної системи»;

— швидкість рухомої фази — 1.0 мл/хв;
— детектування за довжини хвилі 360 нм;
— температура колонки — $40\text{ }^\circ\text{C}$.

По 10 мкл випробовуваного розчину та розчину порівняння хроматографують на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором, отримуючи не менше трьох хроматограм для кожного з розчинів.

На хроматограмі випробовуваного розчину та розчину порівняння присутні два основних піки з відносними часами утримування: реагент (динітрофторбензол) — 1.00 , динітробензолне похідне аргініну — близько 2.07 .

Вміст L-аргініну в одній таблетці, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S \times m_0 \times 1000 \times 50 \times 1 \times P \times 0.827}{S_0 \times 1 \times 20 \times 50 \times 50 \times 100},$$

де S — середнє значення площ піків динітробензолного похідного аргініну, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;
 S_0 — середнє значення площ піків динітробензолного похідного аргініну, обчислене з хроматограм розчину порівняння;
 m_0 — маса наважки СЗ аргініну гідрохлориду, у міліграмах;
 0.827 — коефіцієнт перерахунку аргініну гідрохлориду на аргінін;
 P — вміст аргініну гідрохлориду у СЗ аргініну гідрохлориду, у відсотках;
 20 — кількість таблеток, що використовується для приготування випробовуваного розчину.

Перевірка придатності хроматографічної системи:

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

— коефіцієнт розділення піків реагенту та динітробензолного похідного аргініну має бути не менше 2.0 ;
— ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком динітробензолного похідного аргініну, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
— відносне стандартне відхилення, розраховане з площ піків динітробензолного похідного аргініну з хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1.0% ;
— коефіцієнт симетрії піка, розрахований з площ піків динітробензолного похідного аргініну з хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1.7 .

Приготування рухомої фази. Суміш 0.01 М розчину амонію ацетату рН 6.0 та ацетонітрилу Р у співвідношенні 85:15, дегазована будь-яким підходящим способом.

Приготування 0.01 М розчину амонію ацетату рН 6.0. 0.80 г амонію ацетату Р поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 200 мл води Р, доводять об'єм розчину водою Р до позначки та перемішують. Доводять рН до 6.0 потенціометрично (ДФУ, 2.2.3) за допомогою кислоти оцтової безводної Р.

Специфічність методики підтверджується відсутністю впливу допоміжних речовин, що відображають хроматограми:

- хроматограма розчину плацебо (Рис. 1);
- хроматограма розчину динітрофторбензолу (Рис. 2);
- хроматограма розчину порівняння (Рис. 3);
- хроматограма випробовуваного розчину (Рис. 4).

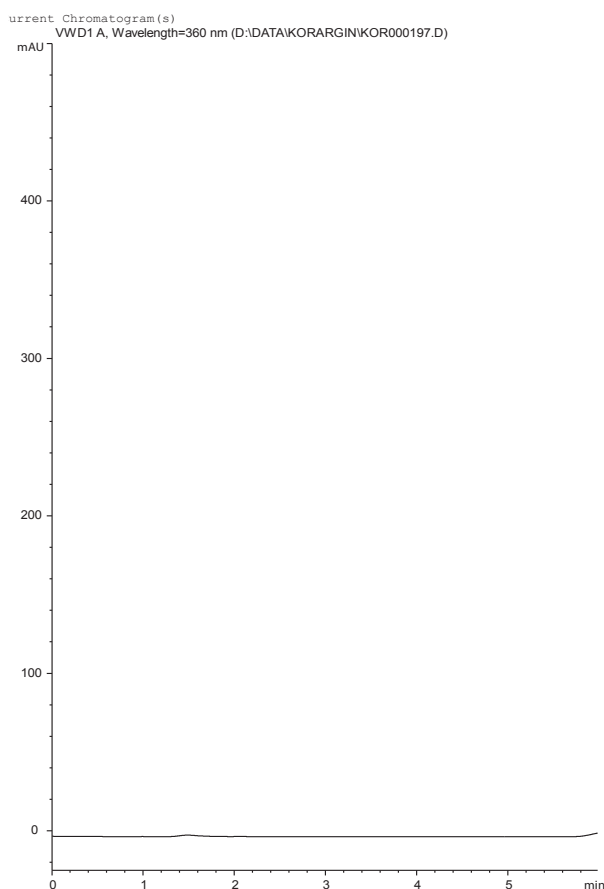
Придатність хроматографічної системи виконується, оскільки піки реагенту та динітробензольного похідного аргініну повністю розділяються (Рис. 5).

Лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування методики визначали на модельних сумішах з відомим вмістом L-аргініну в межах від 80 % до 120 % відносно максимального допустимого значення. Розчин порівняння та модельні розчини готувалися за однією методикою, фактичні величини X_i знаходили зі співвідношення $X = S_i/S_{st} \times 100 \%$. Значення X_i дорівнювали відношенню фактичних наважок СЗ аргініну гідрохлориду, які взяли для приготування модельного розчину і розчину порівняння. Робоча концентрація випробовуваного розчину і розчину порівняння становить близько 40 мкг/мл. Встановлено лінійність залежності площ піків розчинів від концентрації в області приблизно від 32.0 мкг/мл до 48.0 мкг/мл. На Рис. 6 наведено лінійну залежність площі піка від концентрації динітробензольного похідного аргініну в нормалізованих координатах.

Методом найменших квадратів проведено розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ для аргініну (Табл. 1).

Як видно з Табл. 1, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення аргіні-

Рисунок 1



Хроматограма розчину плацебо

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності для аргініну

Величина	Значення	Критерій (для допусків 92.5–107.5 %), $g = 9$	Висновок
b	1.0112	—	—
S_b	0.0112	—	—
a	0.5679	1) $\leq 1.8946 \times S_a = 2.1320$, 2) якщо не виконується 1), то ≤ 3.8	Відповідає
S_a	1.1253	—	—
S_r	0.4378	≥ 1.27	—
r	0.9996	≥ 0.9957	Відповідає

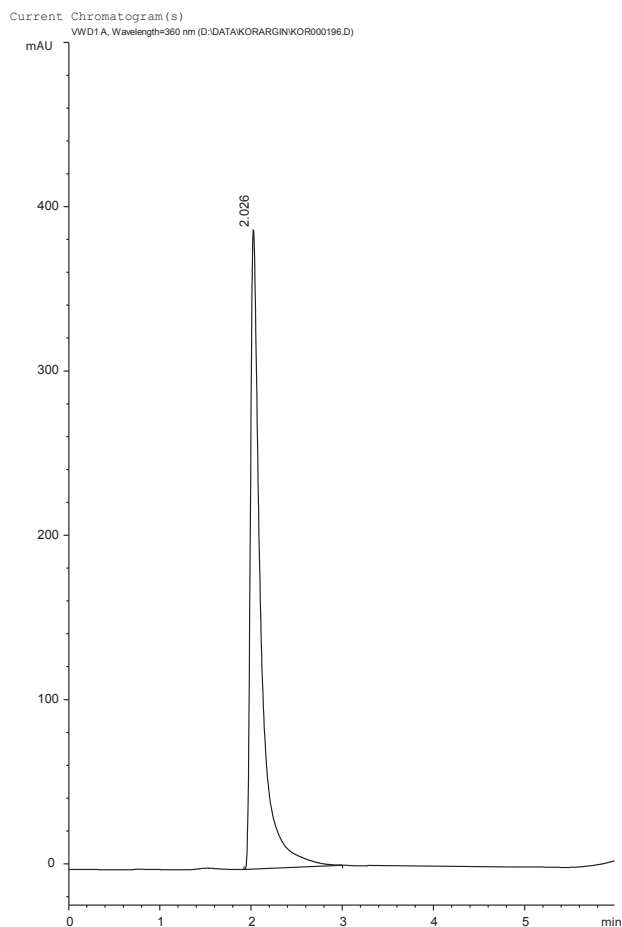
ну підтверджується у всьому діапазоні концентрацій (80-120 %). Високе значення коефіцієнта кореляції для аргініну $r = 0.9996$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0.9957$) і підтверджує лінійність між введеною і знайденою кількістю досліджуваної речовини (Табл. 2).

Для аргініну методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Z (0.7296) менше критичного значення для збіжності результатів (2.4 %) (Табл. 2).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики: систематична похибка методики (0.67) є практично незначущою, тобто методика аналізу характеризується достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 80 % до 120 % (Табл. 2).

Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності проводили на 5 пробах однієї серії препарату різними аналітиками в різні дні (три дні) з використанням різного мірного посуду шляхом оцінки значення відносного довірчого інтервалу, яке має бути менше максимально

Рисунок 2



Хроматограма розчину динітрофторбензолу

допустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta \bar{Z} \leq 2.4$ (за $B = 7.5$ %).

Внутрішньолабораторна прецизійність результатів аналізу підтверджена тим, що величина відносного довірчого інтервалу для п'яти паралельних визначень однієї серії препарату ($\Delta \bar{Z} = 0.20$ %) задовольняє критерій прийнятності (≤ 2.4 %) (Табл. 3).

Вимоги щодо прогнозованої невизначеності прободготовки (Δ_{Sp}) легко регулюються правильним вибором розведень та наважок, які використовуються під час аналізу. Отже, було підібрано раціональну схему прободготовки (Табл. 4).

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не має перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу для допусків вмісту ± 7.5 % та становить $\max \Delta_{As} \leq 2.4$ %.

Розрахунок Δ_{As} (%) проводили з урахуванням невизначеності прободготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції (вимірювання):

$$\Delta_{As}, \% = \sqrt{0.43^2 + 0.7^2} = 1.14 \% \leq \Delta_{As\text{теор}} = 2.4 \%$$

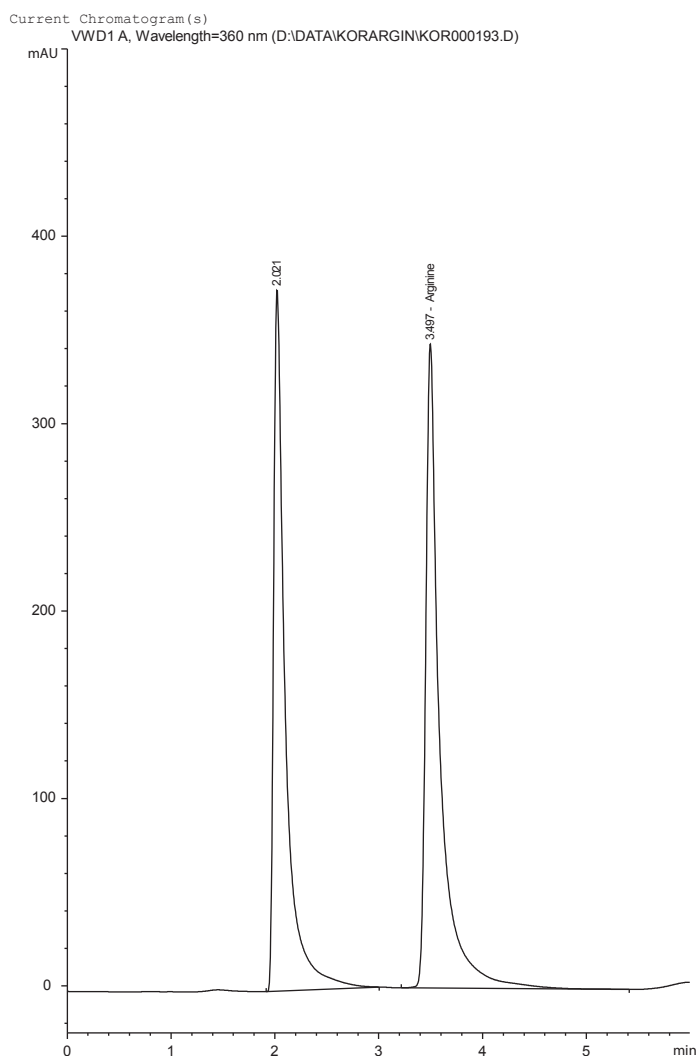
Отже, повна прогнозована невизначеність результатів для тесту «Кількісне визначення L-аргініну» не перевищує критичне значення $\Delta_{As\text{теор}} = 2.4$ %, тобто методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Висновки

1. Розроблено методику кількісного визначення L-аргініну методом високоефективної рідинної хроматографії.

2. Проведено валідацію методики кількісного визначення L-аргініну з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту ± 7.5 %, яка підтверджує специфічність, лінійність, пре-

Рисунок 3



Хроматограма розчину порівняння

Таблиця 2

Результати аналізу модельних сумішей і їх статистична обробка для кількісного визначення аргініну

№ модельного розчину	Наважка ФСЗ аргініну гідрохлориду, мг $m_{st} = 130.3$ мг	Введено, у % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$ %)	Середні значення площі піка (S_i) ($S_{st} = 2657.66$)	Знайдено, у % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_{st}$ %)	Знайдено, у % до введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$, %
1	103.3	79.28	2112.60	79.49	100.26
2	110.5	84.80	2269.26	85.39	100.70
3	117.7	90.33	2441.47	91.11	100.86
4	123.4	94.70	2541.88	95.64	100.99
5	130.1	99.85	2667.17	100.36	100.51
6	136.5	104.76	2789.92	104.98	100.21
7	143.3	109.98	2936.10	110.48	100.45
8	149.5	114.74	3094.00	116.42	101.46
9	156.8	120.34	3215.80	121.00	100.55
середнє, \bar{Z} %					100.67
Відносне стандартне відхилення, RSD_z , %					
$RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$					0.3924
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_z(\%) = t(95, n-1) \times RSD_z = 1.860 \times RSD_z$, %					0.7296
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (гранична невизначеність)					2.4
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $					0.67
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta\% = \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{3} = \frac{0.7296}{3} = 0.243$ ($0.243 \geq 0.67$); якщо не виконується 1), то $\Delta \leq \Delta_z$ ($0.67 \leq 0.7296$)					Не виконується Виконується
Загальний висновок про точність методики					Коректна

Таблиця 3

Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

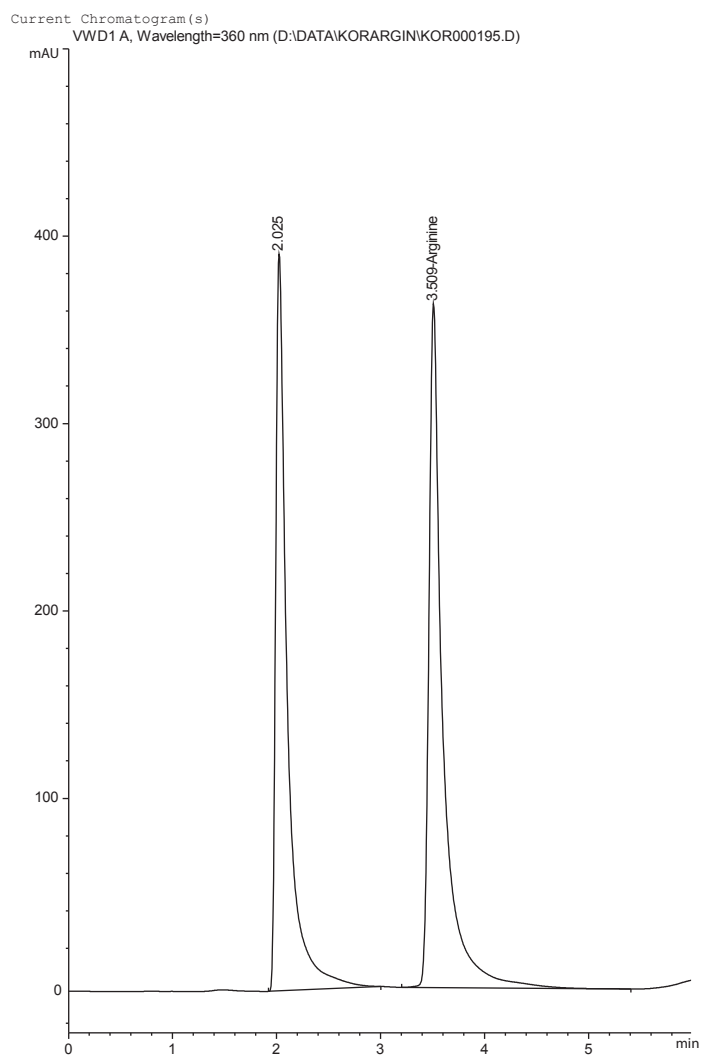
№ розчину	Величина Z_i , %		
	1-й дослід	2-й дослід	3-й дослід
1	101.21	100.47	100.83
2	100.58	100.61	100.56
3	100.67	100.32	100.27
4	100.94	100.69	100.58
5	100.33	100.92	100.62
Середнє \bar{Z} (%), $\bar{Z}(\%) = \frac{1}{5} \sum Z_i$	100.75	100.60	100.57
Об'єднане середнє	100.64		
Відносне стандартне відхилення, RSD_z (%), $RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{15}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$			0.25
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_z = t(95\%, 14) \times \frac{RSD_z}{\sqrt{5}}$			$1.76 \times 0.25/\sqrt{5} = 0.20 \leq 2.4$
Критичне значення збіжності результатів Δ_{As} , %			2.4

Таблиця 4

Розрахунок невизначеності пробопідготовки розчину порівняння та досліджуваного розчину

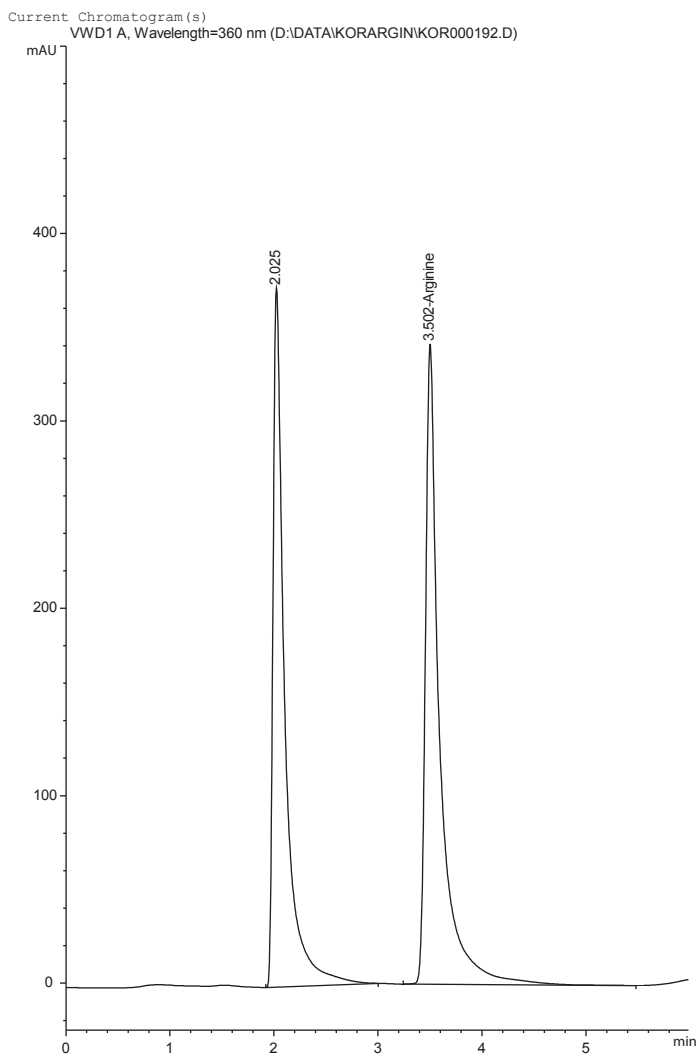
Ч. ч.	Операції пробопідготовки	Невизначеність
Розчин порівняння		
1.	Взяття наважки стандарту	$(0.2 \text{ мг} / 130 \text{ мг}) \times 100 \% = 0.15 \%$
2.	Доведення до об'єму в мірній колбі на 50 мл	0.17 %
3.	Взяття аліквоти піпеткою 1 мл	0.61 %
4.	Доведення до об'єму в мірній колбі на 50 мл	0.17 %
Випробовуваний розчин		
6.	Доведення до об'єму в мірній колбі на 1000 мл	0.05 %
7.	Взяття аліквоти піпеткою 1 мл	0.61 %
8.	Доведення до об'єму в мірній колбі на 50 мл	0.17 %
$\Delta_{SP} = \sqrt{0.15^2 + 0.17^2 + 0.61^2 + 0.17^2 + 0.05^2 + 0.61^2 + 0.17^2} = 0.43 \%$		

Рисунок 4



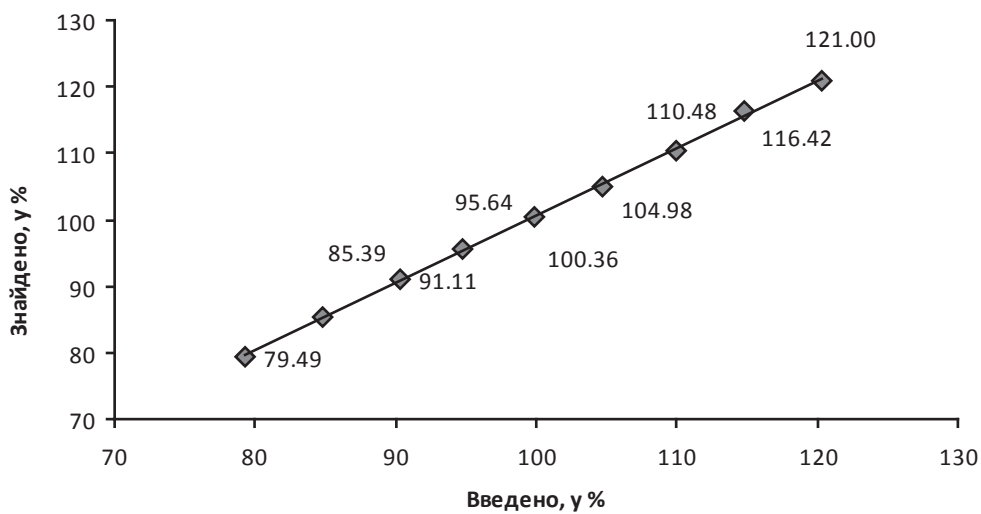
Хроматограма випробовуваного розчину

Рисунок 5



Хроматограма визначення придатності хроматографічної системи

Рисунок 6



Лінійна залежність площі піка від концентрації аргініну

цизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 16-е изд., перераб., испр. и доп. — Москва: Новая волна, 2010. — С. 702.
2. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., Дужак Г.В. // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5-11.
3. Hsiao G. Protective mechanisms of inosine in platelet activation and cerebral ischemic damage / G. Hsiao, Kuang H. Lin., Y. Chang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25. — P. 1998-2004.
4. Buckley S. *In vivo* inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia-induced DNA damage through MAP kinase signaling / S. Buckley, L. Barsky, K. Weinberg, D. Warburton // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2005. — V. 288. — P. L569-L575.
5. Modis K. Cytoprotective effects of adenosine and inosine in an *in vitro* model of acute tubular necrosis / K. Modis, D. Gero, N. Nagy [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* — 2009. — V. 158. — P. 1565-1578.
6. Marteau F. Involvement of multiple P2Y receptors and signaling pathways in the action of adenine nucleotides diphosphates on human monocyte-derived dendritic cells // *J. Leukocyte Biol.* — 2004. — V. 76. — P. 796-803.
7. Алмакаєва Л.Г. Валідація методики кількісного визначення міддронату та L-аргініну гідрохлориду в комбінованому препараті у формі концентрату для інфузій / Алмакаєва Л.Г., Назарова О.С., Вербова Ю.М. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 4 (18). — С. 60-65.
8. Шовковий А.В. Применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе комбинированного препарата «Таблетки Байкамин» [Электронный ресурс] / Шовковий А.В., Шенин А.Т., Лапкина Ю.И. // *Провизор.* — 1999. — № 14. — Режим доступа к журн.: http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N14/shenn.php?part_code=14&art_code=1687
9. Георгиевский В.П. Хроматографические методы в создании и контроле лекарственных средств в Украине // *Поверхность.* — 2014. — Вып. 6 (21). — С. 326-421.
10. Погорелова Т.Н. Количественное определение свободных форм L-аргинина и L-пролина в амниотической жидкости / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, Е.В. Нарезная, О.И. Аскалєпова, А.А. Никашина // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* — 2011. — № 1. — С. 48-50.
11. Стасюк Н.Е. Метод анализа L-аргинина с использованием аргиназы I / Стасюк Н.Е., Гайда Г.З., Гончар М.В. // *Прикладная биохимия и микробиология.* — 2013. — Т. 49. — № 5. — С. 531-536.
12. Faye B. Vicente. Quantification of arginine and its methylated derivatives in plasma by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) / V. Faye B., G. Vespa, A. Miller, S. Naumond // *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Biomolecular Analysis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* — Vol. 1378. — P. 21-30. — DOI 10.1007/978-1-4939-3182-8_3.
13. 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.
14. Росада М.В. Розробка та валідація методики кількісного визначення таблеток з рибоксином / Росада М.В., Бєвз Н.Ю., Георгіянець В.А. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2015. — № 5. — С. 21-26.
15. Росада М.В. Розробка та валідація методики кількісного визначення рибоксины у комбінованих таблетках кораргін / М.В. Росада, Н.Ю. Бєвз, В.А. Георгіянець, Н.В. Гарна // *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р.* — Харків, 2016. — Т. 1. — С. 208.
16. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // *Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств / Под ред. В.П. Георгиевского.* — Харьков: НТМТ. — Т. 1. — 2011. — С. 934-1063.
17. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // *Фармаком.* — 2006. — № 1/2. — С. 3-44.

УДК 543.544.5.068.7:54.062:547.495.9:615.453.6

Резюме

Росада Н. В., Бєвз Н. Ю., Георгіянець В. А.
Национальный фармацевтический университет

Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественной оценки L-аргинина в комбинированных таблетках

Разработана методика количественного определения L-аргинина в комбинированном лекарственном средстве «Кораргин», таблетки, покрытые оболочкой, с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проведена валидация разработанной методики. Оценена специфичность методики: влияние растворителя, плацебо и второго действующего вещества лекарственной формы — рибоксины. Изучены валидационные характеристики, такие как специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения и внутрिलाбораторная прецизионность. Доказана возможность применения методики при контроле качества лекарственного средства. Разработанная методика включена в методы контроля качества препарата «Кораргин», таблетки, покрытые оболочкой, производства ЗАО «Технолог», г. Умань, Украина.

Ключевые слова: L-аргинин, таблетки, метод ВЭЖХ, валидация, стандартизация.

UDC 543.544.5.068.7:54.062:547.495.9:615.453.6

Summary

Rosada M. V., Bevs N. Yu., Georgiyants V. A.
National University of Pharmacy, Ukraine

The use of high-performance liquid chromatography for the quantitative evaluation of L-arginine in combination tablets

An analytical procedure for the quantitative determination of L-arginine in the dosage form of *Corargin*, coated tablets, by high-performance liquid chromatography with UV-visible detection was developed and validated. Chromatographic analyses were performed on a Hypersil ODS (150 × 4.6 mm) column with a mobile phase of acetonitrile and 0.01 M ammonium acetate (85:15, v/v) at a flow rate of 1 mL/min. The L-arginine was detected and quantified using a UV detector at a wavelength of 360 nm. The specificity of the procedure — the influence of the solvent, placebo and another active ingredient of riboxin was estimated. The following validation characteristics were evaluated: specificity, linearity, precision (repeatability), accuracy, range and reproducibility. The applicability of the analytical procedure for the quality control of the drug was demonstrated. The proposed analytical procedure was included in the methods of quality control of the drug *Corargin*, coated tablets, manufactured by PJSC *Technolog*, Uman, Ukraine.

Keywords: Larginine, tablets, HPLC method, validation, standardization.

Росада Микола Володимирович. Закінчив Національний фармацевтичний університет (2009). Аспірант без відриву від виробництва кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Безз Наталія Юрївна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1985). К. фарм. н. (1993),

доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (1996).

Георгіяню Вікторія Аконівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1987). Д. фарм. н. (2005), професор (2005). Завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (2010).

УДК 615.07

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

Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества

Показано, что для допусков содержания $\pm 5\%$ тесты «Количественное определение» (КО) и «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ) взаимно согласованы с позиции концепции неопределенности Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ). Однако максимально допустимое технологическое варьирование ($RSD_{unit} = 10\%$), в отличие от «беспроблемной» технологии ($RSD_{unit} = 2\%$), не позволяет использовать описанные в ГФУ «гарантирующие» допуски для КО с учетом неоднородности для твердых дозированных лекарственных средств (ТДЛС). При отсутствии информации о технологическом варьировании КО корректно проводить из ≥ 20 единиц ТДЛС. Производитель может обосновать использование меньшего количества единиц лекарственных средств.

Предложен план эксперимента для оценки варьирования содержания активного фармацевтического ингредиента (АФИ) между единицами ТДЛС при промышленном выпуске исходя из оценки робастности технологического варьирования для лабораторных серий.

При промышленном производстве необходимо стандартизовать максимально допустимое отклонение среднего веса единицы ТДЛС от значения, эквивалентного номинальному содержанию АФИ.

Остается нерешенным вопрос, как контролировать приемлемость отклонения фактического значения RSD_{unit} от оценки, полученной при валидации, на которую опирается обоснование для введения гарантии качества ТДЛС.

Ключевые слова: твердые дозированные лекарственные средства, однородность дозированных единиц, количественное определение, технологическое варьирование, неопределенность результатов анализа, стратегия усреднения для количественного определения, обеспечение качества.

Введение

Оценка качества лекарственных средств (ЛС) включает в себя оценку двух противоположно направленных аспектов:

- оценка свойств всей серии как единого целого (оценка некоего «среднего» для всей серии параметра);
- оценка варьирования между дозами, которые получит пациент. Это касается в первую очередь дозированных ЛС (особенно твердых дозированных ЛС), но также и любых многодозовых препаратов. Далее данный аспект рассматривается только для твердых дозированных ЛС (ТДЛС).

Оценка среднего значения контролируется тестом «Количественное определение» (КО), а варьирование — тестом «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ).

Поскольку невозможно контролировать неоднородность прямым методом для всей серии (т.к. традиционно используется «разрушающий»

контроль), выводы о свойстве всей серии делаются на основании результатов анализа, полученных для выборки единиц ЛС. Корректность и надежность сделанных выводов обеспечивает применение метрологии.

Для обеспечения надежной оценки данных аспектов качества ЛС необходимо обеспечить корректность для:

- стратегии усреднения при оценке «среднего для серии» свойства: например, из какого числа единиц ТДЛС может быть приготовлена средняя проба для КО, чтобы результат с приемлемой надежностью отражал свойство всей серии;
- стратегии обеспечения представительности выборки при изучении варьирования между дозами: сколько индивидуальных единиц необходимо проанализировать, чтобы оценка варьирования с приемлемой надежностью отражала свойство всей серии.

Можно видеть, что испытания ОДЕ и КО взаимосвязаны друг с другом — их совмест-

ное применение позволяет описать свойства серии. Это аналогично статистическому описанию генеральной совокупности (подчиняющейся нормальному распределению), которая описывается двумя параметрами — средним значением и стандартным отклонением.

Результат КО (оценка среднего значения) зависит от варьирования (какая стратегия усреднения используется, т.е. из скольких единиц ТДЛС получен результат КО). Результат ОДЕ (оценка варьирования) также зависит от того, как при производстве было заложено среднее значение, т.к. расчет *RSD* проводится от номинального значения содержания.

В фармации на оба эти испытания накладываются внешние ограничения. Для готовых лекарственных средств (ГЛС) допуски содержания КО $\pm 5\%$ принимаются регистрирующими органами без дальнейшего обоснования [1]. Тест ОДЕ имеет более сложную расчетную часть, однако его назначением является подтверждение, что генеральное значение *RSD* действующего вещества между единицами ТДЛС не превышает 10% [2, 3]. Наличие таких предельных значений еще больше усиливает взаимосвязь КО и ОДЕ.

Добросовестный производитель заинтересован в гарантии качества продукции, т.е. в обеспечении приемлемо низкого риска того, что при независимом анализе ГЛС результаты не будут соответствовать спецификациям. Гарантия качества также ожидается от производителя уполномоченными органами (в частности, в GMP это концепция «качество, встроенное в продукт», у регистрирующих органов — наличие спецификаций при выпуске [1]).

Таким образом, наличие внутренней взаимосвязи между тестами КО и ОДЕ и наличие внешних ограничений приводят к необходимости совместного рассмотрения данных тестов для формулирования стратегии обеспечения качества по этим тестам.

Применение концепции неопределенности, введенной в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ), которую в данном случае можно рассматривать как количественную оценку рисков на базе метрологии, позволило создать взаимосогласованную систему метрологически обоснованных требований к спецификациям и связанному с ними результату анализа, к методикам анализа, к стандартным образцам, к аналитическому оборудованию и к технологии [4]. В связи с применением данной концепции возникает новый пласт вопросов к обеспечению качества ЛС по КО и ОДЕ, а именно: насколько спецификации данных тестов (нормирование и методология выполнения) являются взаимно непротиворечивыми? Например, существует ли

риск, что при минимальном выполнении одних требований производитель не будет соответствовать другим? Кроме того, применение данной концепции потенциально позволит сформулировать требования для обеспечения гарантии качества продукции исходя из риска принятия некорректного заключения о качестве.

Целью нашей работы является оценка взаимной согласованности тестов КО и ОДЕ с позиции концепции неопределенности ГФУ, рассмотрение вопросов обеспечения гарантии качества для тестов КО и ОДЕ, выявление нерешенных проблем и анализ возможных путей их решения.

Анализ последних исследований и публикаций

Оценка фактических возможностей технологии

Отчет об однородности ТДЛС, сделанный в Product Quality Research Institute [5], позволяет провести анализ типичного варьирования для современного уровня технологии для *RSD* содержания действующего вещества (активного фармацевтического ингредиента, АФИ) между единицами дозированного ЛС [6]. $RSD > 5\%$ может иметь место только для ГЛС, для которых имеются объективные проблемы с обеспечением однородности. Для дозированных ЛС, у которых отношение массовой доли АФИ к массовой доле вспомогательных веществ в единице дозированного ЛС превышает 80%, однородность между единицами дозированного ЛС определяется однородностью массы [7] и может быть очень высока. Поэтому предельно низкое значение *RSD* однородности, которое можно установить прямым методом определения АФИ, фактически определяется возможностями методики анализа. Учитывая, что требования к максимально допустимой неопределенности методики ($\max \Delta_{As}^{(1)}$) для КО с допусками содержания $\pm 5\%$ составляют 1.6% [8], на практике вряд ли возможно выделение *RSD* однородности меньше 0.8%. Отметим, что для результатов, представленных в [5], медиана для *RSD* составляет порядка 2%. Технологию, обеспечивающую $RSD \leq 2\%$, можно называть «беспроблемной» технологией. Таким образом, для «беспроблемной» технологии *RSD* существенно ниже предельного значения (10%). Вместе с тем наблюдаются и фактические значения для $RSD > 5\%$.

Сделанная оценка является базой для оценивания возможности гарантии качества для тестов КО и ОДЕ.

(1) Здесь и далее под неопределенностью понимается односторонний доверительный интервал для уровня надежности 95%.

Стратегия усреднения для КО

Необходимо отметить, что для теста ОДЕ приемочное число AV (Acceptance Value = 15 %) фактически представляет собой доверительный интервал, в пределах которого с надежностью 95 % находятся результаты содержания действующего вещества в индивидуальных единицах дозированного ЛС [9]. Это в три раза шире, чем допуски содержания для КО ($\pm 5\%$). Соответствие спецификациям для КО достигается за счет уменьшения варьирования в результате усреднения значения содержания для нескольких единиц дозированного ЛС. Поэтому использование для КО метрологически обоснованной стратегии усреднения является критическим фактором для обеспечения надежности принятия решения о соответствии спецификациям.

Для КО традиционно используется стратегия усреднения из 20 единиц дозированного ЛС. Однако в фармакопейных монографиях описано также использование и меньшего количества единиц ЛС. Так, например, Фармакопея США (USP) [10] приводит иное количество единиц, необходимое для количественного определения АФИ в монографиях на ТДЛС: Acyclovir Tablets — не менее 10 единиц, Almotripan Tablets — не менее 8 единиц, Amoxicillin and Clavulanic Acid Extended-Release tablets — не менее 6 единиц, Almodipine and Benazepril Hydrochloride capsules — не менее 5 единиц, Alfuzosin Hydrochloride Extended-Release Tablets — используют «подходящее количество» единиц. Официальные рекомендации для стратегии усреднения отсутствуют.

Вместе с тем с применением корректной стратегии усреднения связаны практические вопросы. Например, возможно ли рассчитывать результаты КО из 1-й стадии ОДЕ (т.е. из 10 единиц); если нельзя получить однородный образец из 20 единиц и отобрать из него необходимую навеску (например, для мягких желатиновых капсул), то из скольких единиц корректно проводить КО; и т.д.

В литературе имеются единичные публикации, в которых рассматривается стратегия усреднения для КО [11, 12]. В цитируемых работах рассматривается отдельный аспект обеспечения качества, а именно оптимизация суммарной неопределенности результата анализа (Δ_{As}) за счет оптимизации числа повторных измерений и минимального количества единиц ТДЛС для приготовления усредненной пробы, которую анализируют. Критерий, предлагаемый авторами, не связан с шириной допусков содержания для КО, а следовательно, он не учи-

тывает риск принятия некорректного заключения о соответствии спецификациям.

Такой анализ стратегии усреднения для ТДЛС был проведен нами ранее [6]. Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ (1):

$$\max\Delta_{Sampling} = 15/\sqrt{20} = 3.35\% \quad (1)$$

Для конкретного ТДЛС в условиях валидированного окружения может быть установлено генеральное значение *RSD* для варьирования действующего вещества между единицами ТДЛС. Отметим, что такая оценка является специфичной именно для конкретного ТДЛС, полученного по конкретной технологии. В любом случае *RSD* не должно превышать 10 %, что контролируется тестом ОДЕ [2, 3]. Чем меньше фактическое значение *RSD*, тем меньшее число таблеток метрологически корректно использовать для расчета результатов КО. Зная значение генерального *RSD* для конкретного ТДЛС, возможно оценить варьирование, обусловленное неоднородностью пробы, полученной из выборки для *n* единиц ТДЛС:

$$fact\Delta_{Sampling} = RSD/\sqrt{n} \times t, \quad (2)$$

где *fact* $\Delta_{Sampling}$ — односторонний доверительный интервал для уровня надежности 95 %, обусловленный варьированием между единицами конкретного ТДЛС;
n — число единиц ТДЛС, для которых были получены результаты определения индивидуального содержания и рассчитан результат КО как среднее значение;
t — односторонний коэффициент Стьюдента для уровня надежности 95 %.

При выполнении КО значение *fact* $\Delta_{Sampling}$ (2) не должно превышать *max* $\Delta_{Sampling}$ (1), т.е. 3.35 %. Следовательно, можно оценить требования к генеральному значению *RSD*, исходя из минимального числа единиц ТДЛС, из результатов анализа которых можно корректно рассчитать результат КО:

Число таблеток (<i>n</i>), используемое для КО	Требования к фактическому значению генерального <i>RSD</i>
30	10.8
20	8.7
10	5.8
5	3.5

Учитывая требования данной таблицы, выгоды, полученные нами ранее [6], можно представить в расширенном виде:

- расчет КО из ОДЕ для 30 единиц всегда корректен;
- расчет КО из 20 единиц предполагает несколько более высокие требования к генеральному RSD ($\leq 8.7\%$), чем требует тест ОДЕ ($\leq 10\%$);
- чтобы использовать результаты ОДЕ из меньшего количества единиц для расчета КО, необходимо знать фактическое значение для генерального RSD ;
- корректно использовать результаты ОДЕ из 10 единиц для расчета значения КО при условии, что $RSD \leq 5.8\%$ (легко выполнимо для «беспроблемных» технологий, однако нуждается в экспериментальном подтверждении);
- если фактическое значение $RSD \leq 3.5\%$, теоретически возможно использовать 5 таблеток, однако это создает риски непредставительности выборки, которые могут быть недооценены;
- использование менее 5 таблеток представляется некорректным, т.к. такое количество не отражает варьирование содержания АФИ между единицами ЛС для всей серии.

Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с данной концепцией разработка и валидация методики должна заканчиваться после исследования свойств реального ТДЛС и не ограничиваться только исследованием модельных растворов.

В работе [6] была сформулирована проблема, нуждающаяся в решении. Аналитическая методика, которая должна содержать стратегию усреднения, разрабатывается перед проведением фармацевтической разработки и является элементом обеспечения ее качества. На этапе разработки методики отсутствует промышленная серия ТДЛС, значение RSD для которой необходимо знать, чтобы корректно разработать стратегию усреднения для аналитической методики.

Таким образом, для корректного применения предложенного критерия необходимо разработать подход к оценке прогнозируемого максимального значения RSD для конкретного ТДЛС, которое будет обеспечено для промышленного выпуска.

Взаимная согласованность тестов КО для допусков содержания $\pm 5\%$ и ОДЕ для ТДЛС

В Общем тексте ГФУ 5.3.N.1. *Статистический анализ результатов химического экспери-*

мента [9, 13], в разделе 6.3.3. *Учет факторов неоднородности для дозированных единиц* фактически сводится «бюджет» для основных источников варьирования, которые и формируют допуски содержания дозированных ЛС.

Однако в явном виде анализ взаимной согласованности КО и ОДЕ не проводится.

Нам неизвестны другие работы, посвященные данному вопросу.

Таким образом, является актуальным проведение анализа взаимной согласованности КО и ОДЕ.

Гарантия качества продукции для КО с учетом неоднородности для дозированных ЛС

Цель введения «гарантирующих» пределов содержания — не допустить выпуск ГЛС, содержание АФИ в дозированных единицах которого находится в пределах спецификаций, но слишком близко к ним (в «серой» зоне) [14]. Это создает риск браковки препарата при его анализе в другой лаборатории исключительно по метрологическим причинам.

Такая постановка вопроса совершенно правомерна, поскольку допуски содержания включают в себя и варьирование результатов анализа. Поэтому ГЛС, для которого содержание активного ингредиента в дозированных единицах находится в «серой зоне», является фактически «скрытым браком».

Поэтому в ГФУ в общем тексте 5.3.N.1. *Статистический анализ результатов химического эксперимента* [9, 13], в разделе 6. *Интерпретация результатов анализа*, п. 6.3.2. *Валидуемая методика* приводятся рекомендации по построению «гарантирующих» допусков, учитывающих $\max\Delta_{As}$. Они могут быть выражены в виде «гарантирующих» допусков следующим образом:

$$\begin{aligned} B_{Guar_Low} &= B_{Low} + \max\Delta_{As}; \\ B_{Guar_High} &= B_{High} - \max\Delta_{As}; \end{aligned} \quad (3)$$

где B_{Low} и B_{High} — нижний и верхний допуски содержания для КО в готовом ЛС;

$\max\Delta_{As}$ — максимально допустимая неопределенность результата анализа для КО в готовом ЛС с данными допусками содержания;

B_{Guar_Low} и B_{Guar_High} — нижний и верхний «гарантирующие» допуски содержания.

Вышеописанная постановка задачи идеально подходит для однородных ГЛС, например рас-

творов. Однако для дозированных ГЛС, особенно для ТДЛС, основным источником варьирования результатов анализа является технологический фактор. Поэтому даже из 20 единиц ТДЛС оценка среднего значения содержания получается достаточно неопределенной. Так, только за счет неоднородности два результата количественного определения, выполненного из различных 20 единиц ТДЛС, могут различаться на $\sqrt{2} \times 15 / \sqrt{20} = 4.7\%$. Здесь не учтено варьирование результатов анализа Δ_{As} , за счет которого различие может быть еще большим. В связи с этим прямое применение «гарантирующих» допусков содержания, описанных в (3), не имеет смысла без учета фактора неоднородности ТДЛС, который оказывает критическое влияние на результат КО.

ГФУ предлагает следующий подход (5.3.N.1, п. 6.3.3. *Учет факторов неоднородности для дозированных единиц*): технологическое варьирование для конкретного препарата должно быть стабильным. Поэтому возможно и важно установить генеральную характеристику варьирования RSD_{unif} . Исходя из значения RSD_{unif} возможно оценить фактическое суммарное варьирование результата КО при независимом анализе в другой лаборатории. Учитывают следующие источники варьирования:

- фактическое технологическое варьирование для данного препарата, и
- максимально допустимое варьирование результатов анализа в другой лаборатории.

Тогда для КО с допусками содержания $\pm 5\%$ суммарное варьирование Δ_{Σ} может быть выражено следующим образом (предполагается, что при производстве закладывается номинальное значение содержания, равное 100 %):

$$\begin{aligned} \Delta_{\Sigma} &= \max \Delta_{As} + \frac{RSD_{unif} \times U}{\sqrt{n}} = \\ &= 1.6\% + \frac{RSD_{unif} \times 1.65}{\sqrt{n}}. \end{aligned} \quad (4)$$

В ГФУ предлагается использовать данную оценку варьирования для гарантии качества продукции. Если результат КО при выпуске ЛС производителем находится в пределах спецификаций, суженных на оценку Δ_{Σ} (4), то при независимом анализе в другой лаборатории с высокой надежностью результат КО будет находиться в пределах спецификаций.

Необходимо отметить, что такое «сужение» может фактически быть равным ширине спецификаций, — однако это и естественно, поскольку здесь учитывается основной фактор варьирования, который и определяет ширину спецификаций, — технологическое варьирова-

ние. Но для такого случая, несмотря на то, что сумма технологического и аналитического варьирования не превышает ширины спецификаций, введение «гарантирующих» допусков может быть невозможно, т.к. при этом найденное значение содержания X должно быть равно номинальному ($X = 100\%$). Вместе с тем хотя бы в связи с аналитическим варьированием, X может отклоняться от номинального содержания на величину $\max \Delta_{As} = 1.6\%$.

Именно в связи с этим приведенные требования не являются, собственно говоря, «гарантирующими» допусками содержания. Выполнение требования (4) всего лишь позволяет утверждать, что предприятие в состоянии выпускать качественную продукцию. Однако производителю необходимо использовать «гарантирующие» спецификации при выпуске, чтобы по ним контролировать выпускаемую продукцию. Таким образом, условие, при котором можно реально вводить данные требования как «гарантирующие» допуски содержания, не сформулировано.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что для предложенного подхода остается нерешенным вопрос, обеспечивают ли фактические возможности технологии введение таких требований.

Гарантия качества продукции для ОДЕ

Стратегия обеспечения представительности выборки для дозированных ЛС стандартизована в монографии 2.9.40. *Однородность дозированных единиц* [15] и в предшествующих ей монографиях Европейской Фармакопеи, которые действуют только для уже зарегистрированных ЛС, 2.9.5. *Однородность массы для дозированного лекарственного средства* и 2.9.6. *Однородность содержания в единице дозированного лекарственного средства*. Однако эти фармакопейные монографии описывают только требования к ЛС (спецификации).

Вопрос, как надежно обеспечить выполнение данных требований (т.е. гарантия качества), поднимался в научной литературе много раз (см., например, [2]).

Исходя из концепции неопределенности и требований к $\max \Delta_{As}$ для ОДЕ были предложены следующие «гарантирующие» значения RSD [3, 8]:

$$RSD_{guar}(10) \leq 4.07\%, RSD_{guar}(30) \leq 4.53\%. \quad (5)$$

Отметим, что требования к ОДЕ $\max \Delta_{As} = 3\%$, введенные в ГФУ [8] и в Руководство по валидации [16], базируется именно на RSD_{guar} .

Введение «гарантирующих» требований к *RSD* требует оценки, насколько это согласуется с возможностями технологии.

Результаты и их обсуждение

Анализ взаимной согласованности тестов КО для допусков содержания $\pm 5\%$ и ОДЕ для ТДЛС

В соответствии с фармакопейным правилом принятия решения [17], описанном в Международной Фармакопее ВОЗ [18], Европейской Фармакопее [15] и Фармакопее США [10], допуски содержания содержат в себе:

- технологическое варьирование (обычно основной компонент варьирования для ТДЛС);
- аналитическое варьирование (должно быть незначимым для корректного заключения о соответствии спецификациям);
- изменения в процессе хранения (здесь рассматривается как отсутствующее для наиболее распространенного случая).

Для допусков содержания КО $\pm 5\%$ реализация данного подхода дает следующие оценки:

Аналитическое варьирование. Чтобы сделать заключение о соответствии спецификациям по результатам анализа ЛС, максимально допустимое аналитическое варьирование ($\max\Delta_{As}$) должно быть незначимо по сравнению с допусками содержания [8, 9]:

$$\max\Delta_{As} = 0.32 \times 5\% = 1.6\%. \quad (6)$$

Технологическое варьирование. Для теста ОДЕ приемочное число *AV* (Acceptance Value) = 15% представляет собой доверительный интервал, в пределах которого с надежностью 95% находятся результаты содержания действующего вещества в индивидуальных единицах ТДЛС. Технологическое варьирование не может превышать данное значение, иначе ЛС не соответствует спецификациям по ОДЕ.

Совместное варьирование технологии и аналитики. Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ [6, 9]:

$$\max\Delta_{Sampling} = 15 / \sqrt{20} = 3.35\%, \quad (7)$$

где $\max\Delta_{Sampling}$ — максимально допустимое варьирование результатов КО, обусловленное неоднородностью пробы, выраженное как односторонний доверительный интервал, в процентах, для уровня надежности 95%;

- 15 — максимально допустимый интервал отклонений содержания действующего вещества от номинального значения, в процентах, для индивидуального ТДЛС;
- 20 — число единиц ТДЛС, используемых для получения усредненной пробы для КО.

Тогда совместное варьирование будет составлять:

$$3.35\% + 1.6\% = 4.95\%. \quad (8)$$

В соотношении (8) использована не сумма квадратов, а сумма. Это связано с тем, что при проведении внешнего анализа величина $\max\Delta_{Sampling}$ неизвестна и выступает как систематическая погрешность, которая, в рамках данной процедуры КО, не может быть уменьшена аналитическими методами.

Полученное соотношение позволяет сделать следующие выводы:

- требования к КО с допусками содержания $\pm 5\%$ и требования к ОДЕ являются взаимно непротиворечивыми;
- «гарантирующие» спецификации при выпуске, учитывающие технологическое варьирование, нельзя вводить без соответствующего обоснования, т.к. суммарное предельно допустимое варьирование технологии и аналитической методики фактически равно ширине спецификаций. Для такого случая при введении «гарантирующих» допусков (т.е. при сужении спецификаций) предприятие будет постоянно браковать свою продукцию при выпуске;
- усреднение из 20 единиц дозированного ЛС для КО является корректным выбором «по умолчанию» (если нет информации от производителя, насколько фактическое варьирование меньше максимально допустимого). Т.е. при контроле ЛС на соответствие фармакопейной монографии (т.е. без документации производителя) для КО нужно обязательно использовать усреднение не менее чем из 20 единиц ТДЛС;
- производитель обоснованно может использовать минимально достаточное число единиц ТДЛС для КО.

Гарантия качества продукции для КО с учетом неоднородности для дозированных ЛС

Описанное выше «подтверждение качества» является обязательным условием для установления «гарантирующих» допусков в их классическом понимании: если данное условие не

выполняется, то введение «гарантирующих» допусков приведет к тому, что производитель будет часто браковать выпускаемые серии по данному критерию. И корректирующие действия должны заключаться в улучшении технологии, т.е. фактического значения *RSD*.

Оценим для «беспроблемной» технологии ($RSD_{unit} = 2\%$; $n = 20$), как соотносится варьирование с шириной спецификаций:

$$\Delta_{Guar} = 5\% - 1.6\% - \frac{2 \times 1.65}{\sqrt{20}} = 2.7\%. \quad (9)$$

Таким образом, для «беспроблемной» технологии ТДАС суммарное варьирование — технологическое и результатов анализа — занимает менее половины ширины допусков содержания $\pm 5\%$.

Отметим, что это фактически означает, что результат анализа должен находиться в пределах:

$$\begin{aligned} X_{min} &= 95\% + 2.7\% = 97.7\%; \\ X_{max} &= 105\% - 2.7\% = 102.3\%. \end{aligned} \quad (10)$$

Учитывая, что при производстве закладывается номинальное значение содержания, данный диапазон является вполне приемлемым.

Однако при использовании данного подхода остаются следующие нерешенные проблемы.

1. Обеспечение приемлемо малого отклонения фактического среднего значения содержания АФИ от номинального значения содержания для производственной серии

Чтобы гарантировать качество выпускаемого ГЛС по показателям КО и ОДЕ, необходимо также контролировать отклонение среднего значения от номинального. Все предшествующие обоснования опирались на предположение, что среднее значение равно номинальному.

Для ТДАС отклонение среднего значения от номинального для серии при ее производстве фактически контролируется при ручной регулировке массы таблеточного ядра в начале производства серии. (Состав таблеточной массы известен после предварительного ее анализа на однородность непосредственно перед производством серии, и средняя масса ядра устанавливается таким образом, чтобы она была эквивалентной номинальному содержанию АФИ для данной таблеточной массы). При этом на предприятии может вообще отсутствовать нормирование величины, на которую фактическое значение должно отличаться от номинального.

Данный вопрос также не решен в руководствах и в научной литературе.

Можно сформулировать следующие рекомендации. При отклонении среднего от номинального значения больше чем на 1.5% для ОДЕ используется другая схема расчетов. Поэтому отклонение на 1.5% может быть основанием для замечания инспектора.

С другой стороны, нет смысла добиваться отличия меньшего, чем 0.5%. Величина 0.5% соответствует максимально допустимой неопределенности для стандартного образца [19], поэтому на уровне 0.5% отклонение от 100% на самом деле уже не контролируется методикой КО.

Необходимо отметить, что данный вопрос нуждается в дальнейшей стандартизации.

2. Варьирование фактического значения RSD содержания АФИ между единицами ЛС в промышленном производстве

Отметим, что вышеприведенные оценки возможности введения «гарантирующих» допусков основаны на оценке генерального значения *RSD*, которая была сделана единоразово, например при валидации методики КО на лабораторной серии. При промышленном производстве фактическое значение *RSD* будет неизбежно варьировать. Остается открытым вопрос, необходимо ли контролировать отличие фактического значения *RSD* от такового, полученного при валидации? Или достаточно использовать «подтверждающий» подход: если результаты КО соответствуют «гарантирующим» допускам, то нет основания считать, что *RSD* изменилось? Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Гарантия качества продукции для ОДЕ

Корректность применения «гарантирующих» *RSD* ($RSD_{guar}(10) = 4.07$, $RSD_{guar}(30) = 4.53$) (5) возможно оценить с использованием критерия Фишера.

Для уровня надежности 95% и 99% для «беспроблемной» технологии ($RSD = 2\%$) для первой стадии ОДЕ (10 единиц ЛС) и второй стадии (30 единиц ЛС) при выполнении анализа могут быть получены следующие максимальные значения *RSD* (RSD_{max}):

$$\begin{aligned} RSD_{max} &= 2\% \times \sqrt{F(95\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \\ RSD_{max}(10) &= 2 \times \sqrt{1.880} = 2.7\%; \\ RSD_{max}(30) &= 2 \times \sqrt{1.495} = 2.4\%. \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} RSD_{max} &= 2\% \times \sqrt{F(99\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \\ RSD_{max}(10) &= 2 \times \sqrt{2.407} = 3.1\%; \\ RSD_{max}(30) &= 2 \times \sqrt{1.696} = 2.6\%, \end{aligned} \quad (12)$$

где N — число единиц ЛС на первой и второй стадии ОДЕ (10 и 30 соответственно);

F — критерий Фишера.

Полученные оценки для RSD_{max} существенно меньше «гарантирующих» RSD . Поэтому использование предложенных «гарантирующих» RSD вполне обоснованно для «беспроблемной» технологии.

Прогноз технологического варьирования для промышленного выпуска на стадии фармразработки

Как было рассмотрено выше, для того чтобы ввести в методику КО корректную стратегию усреднения, необходимо знать оценку варьирования содержания АФИ между единицами ЛС при промышленном выпуске. Увеличение варьирования во многом определяется именно свойствами конкретной таблеточной массы для данного ЛС. Лабораторное оборудование должно быть прототипом промышленного и отличаться от последнего только производительностью. Поэтому оценка технологического варьирования для лабораторной серии должна быть не хуже, чем при промышленном выпуске. При этом важной является оценка робастности технологии по отношению к технологическим факторам при производстве. Если для технологии при наработке лабораторной серии для конкретного ЛС возможно показать, что значимое влияние варьирования технологических факторов отсутствует, то оценку технологического варьирования возможно использовать как прогнозируемую и для промышленного выпуска.

Предлагается следующий алгоритм эксперимента для изучения робастности технологии и оценки технологического варьирования (Рис. 1):

1. Подготовка эксперимента:
 - 1.1. Определение технологических параметров, которые могут критически повлиять на технологическое варьирование.
 - 1.2. Определение диапазона варьирования для данных параметров, который должен быть шире, чем возможное варьирование данных параметров при серийном производстве.
 - 1.3. В зависимости от числа параметров разработка дизайна эксперимента по наработке лабораторно-промышленных серий, который позволил бы оптимально:
 - 1.3.1. Выявлять взаимное влияние данных факторов на технологическое варьирование.

- 1.3.2. Выделить варьирование, обусловленное неоднородностью массы таблетки и обусловленное неоднородностью таблеточной массы.

- 1.4. Определение достаточного числа анализируемых единиц ТДЛС, которое позволило бы с заданной надежностью получить информацию.
2. Нарботка экспериментальных серий ЛС при разных параметрах технологического процесса.
3. Анализ единиц ТДЛС из наработанных серий.
 - 3.1. Определение массы таблеток.
 - 3.2. Определение содержания АФИ в таблетках.
 - 3.3. Определение содержания АФИ с учетом индивидуальной массы ТДЛС.
4. Обработка результатов и принятие решений:
 - 4.1. Вывод о значимости/незначимости неоднородности таблеточной массы по отношению к варьированию веса таблетки:
 - 4.1.1. Значима: проводится анализ риска невыполнения теста ОДЕ.
 - 4.1.1.1. Высокий риск: проводится дополнительное изучение с целью стандартизации технологии для обеспечения надежности прохождения теста ОДЕ.
 - 4.1.1.2. Низкий риск: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.1.2. Незначима: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.2. Вывод о робастности технологии:
 - 4.2.1. Не робастна (критические технологические факторы влияют на RDS теста ОДЕ): проводится анализ риска невыполнения теста ОДЕ.
 - 4.2.1.1. Высокий риск: проводится дополнительное изучение с целью стандартизации технологии для обеспечения надежности прохождения теста ОДЕ.
 - 4.2.1.2. Низкий риск: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.2.2. Робастна:

4.2.2.1. В методику КО включают стратегию усреднения.

4.2.2.2. Информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.

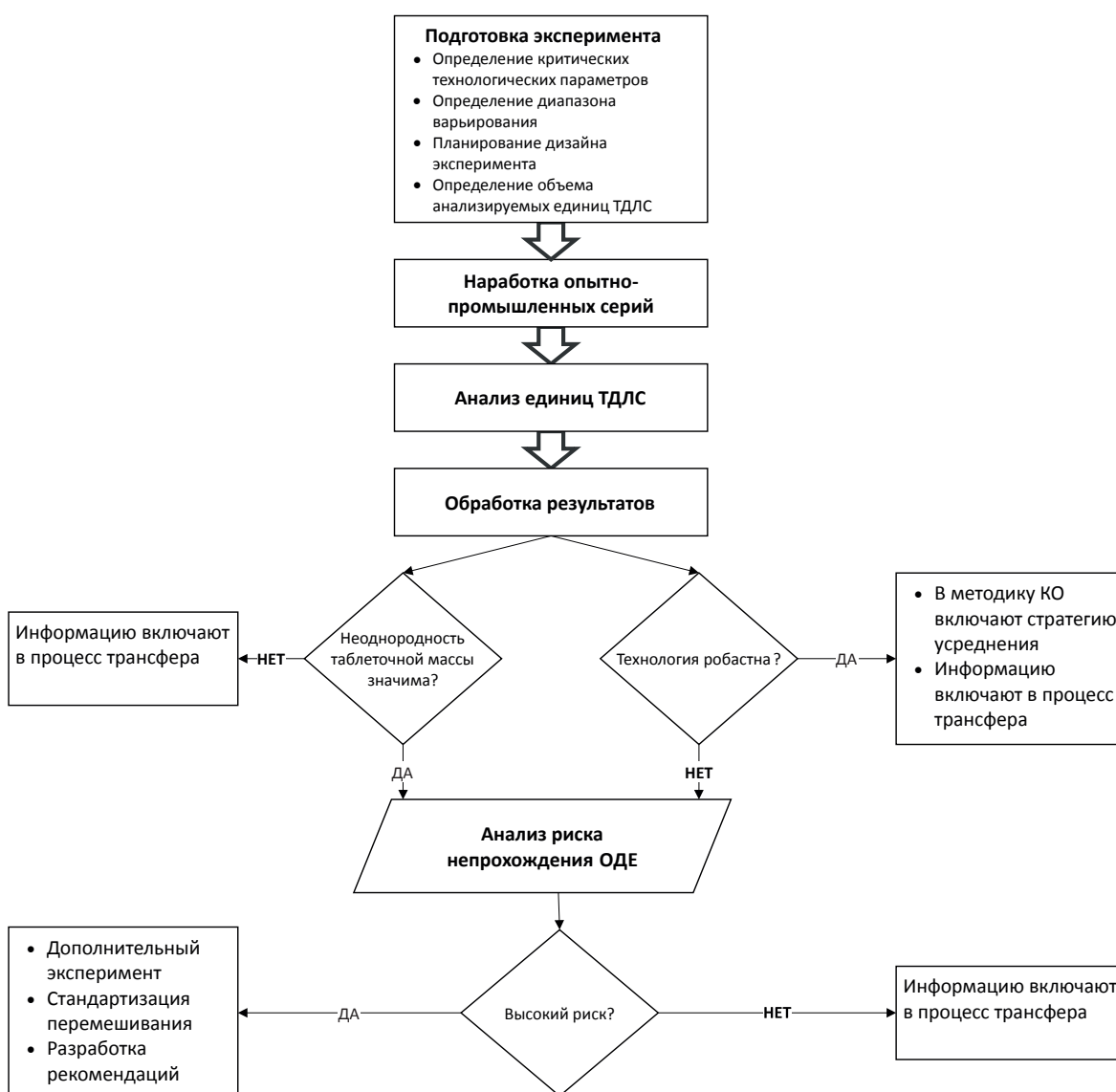
Таким образом, предложенная схема эксперимента позволяет не только исследовать робастность технологии собственно таблетирования, но и из полученных данных оценить качество перемешивания таблеточной смеси. Необходимо подчеркнуть, что информация о технологических рисках, полученная на стадии

фармразработки, обязательно должна отражаться в документации при трансфере аналитических методик / масштабировании технологии на промышленное оборудование.

Выводы

1. Требования к КО с допусками содержания $\pm 5\%$ и требования к ОДЕ являются взаимно непротиворечивыми.
2. При контроле качества ЛС по фармакопейной монографии КО (без информации от производителя о фактическом технологическом варьировании) необходимо проводить

Рисунок 1



Алгоритм эксперимента по прогнозу технологического варьирования для промышленного выпуска на стадии фармразработки

- не менее чем из 20 единиц ЛС. Однако производитель, основываясь на знаниях о фактическом технологическом варьировании, может вводить в методику КО усреднение из меньшего числа единиц ЛС.
3. Если фактическое технологическое варьирование равно максимально допустимому ($RSD = 10\%$), то это не позволяет вводить «гарантирующие» спецификации при выпуске, учитывающие неоднородность между единицами ЛС.
 4. Значение $RSD \leq 2\%$ (характерное для современной технологии) позволяет вводить «гарантирующие» допуски содержания для КО с учетом неоднородности между единицами ЛС.
 5. Предложенные ранее «гарантирующие» значения RSD для теста ОДЕ представляются вполне выполнимыми с точки зрения возможностей современной технологии.
 6. Предложена схема эксперимента, позволяющего оценить технологическое варьирование для промышленного выпуска на стадии фармразработки.
 7. Выделены вопросы, требующие дальнейшего изучения и стандартизации:
 - обеспечение приемлемо малого отклонения фактического среднего значения содержания АФИ от номинального значения содержания для производственной серии;
 - контроль фактического значения RSD содержания АФИ между единицами ЛС в промышленном производстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Specifications and Control Tests on the Finished Product: ICH Topic 3AQ11a / The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – London: EMEA, 1991. – P. 83-94.
2. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. – 3rd ed. / Sanford Bolton, Charles Bon. – New York: Marcel Dekker inc, 2004. – 737 p.
3. Гризодуб А.И. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2004. – Т. 2, вып. 1 (5). – С. 24-34; Там же. – 2005. – Т. 3, вып. 1 (9). – С. 60-64.
4. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. Метрологический контроль качества результатов измерений // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 16-25.
5. Garth Boehm, Jon Clark, John Dietrick et al. Results of Statistical Analysis of Blend and Dosage Unit Content Uniformity Data Obtained from the Product Quality Research Institute Blend Uniformity Working Group Data-Mining Effort // PDA J Pharm Sci and Tech. – 2004; 58. – P. 62-74.
6. Леонтьев Д.А. Изучение влияния неоднородности расфасованной таблеточной массы на результаты количественного определения дезлоратадина в таблетках, покрытых оболочкой / Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Н.В. Воловик, А.И. Гризодуб // Научный форум: медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам IX междунар. науч.-практ. конф. – № 1 (9). – Москва: МЦНО, 2018. – С. 72-78.
7. Гризодуб А.И. Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий: учет факторов неоднородности / А.И. Гризодуб, Н.Н. Архипова, Г.И. Кожушко, Н.Н. Зволлинская, Д.А. Леонтьев // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 5-19.
8. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань // 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. – Т. 1. – С. 910-929.
9. 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Дополнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – С. 77-112.
10. USP 41 – NF 36. – The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. – United States Pharmacopeial Convention Inc., USA, November 2017. – 8200 p.
11. Brent Harrington, Beverly Nickerson, Michele Xuemei Guo, Marc Barber, David Giamalva, Carlos Lee, and Garry Scrivens. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy for Assay of Solid Oral Drug Products // Anal. Chem. – 2014; 86. – P. 11930-11936.
12. Beverly Nickerson, Brent Harrington, Fasheng Li, Michele Xuemei Guo. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy Case Studies for Assay of Solid Oral Drug Products // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2017; 146. – P. 59-67.
13. Гризодуб А.И. Пересмотр общего текста 5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента для включения в Дополнение 2 Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.В. Дмитриева, Н.В. Воловик // Фармаком. – 2018. – № 1. – С. 9-15.
14. 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.
15. European Pharmacopoeia. 9th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. – 4016 p.
16. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. – Москва: Спорт и Культура-2000, 2007. – 192 с.
17. Volovyk N., Leontiev D., Denisenko N. Methodological approaches to the certification of reference standards of the State Pharmacopoeia of Ukraine // Arh. Farm. (Serbia) / Special Issue. – 2016; 66. – P. 301-302.
18. The International Pharmacopoeia. 7th Edition, 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> (дата обращения: 07.02.2018).
19. 5.12. Стандарти зразки, N // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Дополнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – С. 95-96.

УДК 615.07

Резюме

Леонт'єв Д. А., Петрус В. В., Гризодуб О. І., Воловик Н. В. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
ПАТ НВЦ «Боршчагівський ХФЗ», м. Київ

Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості

Показано, що для допусків вмісту $\pm 5\%$ тести «Кількісне визначення» (КВ) та «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) взаємно узгоджені з позиції концепції невизначеності Державної Фармакопеї України (ДФУ). Однак максимально допустиме технологічне варіювання ($RSD_{unit} = 10\%$), на відміну від «безпроблемної» технології ($RSD_{unit} = 2\%$), не дозволяє використовувати описані в ДФУ «гарантуючі» допуски для КВ з урахуванням неоднорідності для твердих дозованих лікарських засобів (ТДЛЗ). За відсутності інформації щодо технологічного варіювання КВ коректно проводити ≥ 20 одиниць ТДЛЗ. Виробник може обґрунтувати використання меншої кількості одиниць ЛЗ.

Запропоновано план експерименту для оцінювання варіювання вмісту активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) між одиницями ТДЛЗ під час промислового випуску виходячи з оцінювання робастності технологічного варіювання для лабораторних серій.

У процесі промислового виробництва необхідно стандартизувати максимально допустиме відхилення середньої ваги одиниці ТДЛЗ від значення, еквівалентного номінальному вмісту АФІ.

Залишається невирішеним питання, як контролювати прийнятність відхилення фактичного значення RSD_{unit} від отриманої під час валідації оцінки, на яку спирається обґрунтування для введення гарантії якості ТДЛЗ.

Ключові слова: тверді дозовані лікарські засоби, однорідність дозованих одиниць, кількісне визначення, технологічне варіювання, невизначеність результатів аналізу, стратегія усереднення для кількісного визначення, забезпечення якості.

UDC 615.07

Summary

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

Assay and uniformity of dosage units: non-uniformity effects and quality assurance

An assessment of the mutual consistency of the tests of Assay and Uniformity of Dosage Units (UDU) was carried out applying the uncertainty concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). We have found that for the content limits

of $\pm 5\%$, the tests of Assay and UDU are in good agreement with each other. However, when $RSD_{unit} = 10\%$ (the maximum allowable variation), it is impossible to use the guard bands for Assay that take account of non-uniformity of solid dosage forms (SDF) as described in SPhU, as opposed to the case when $RSD_{unit} = 2\%$ («trouble-free» technology). In the absence of information on technological variation, Assay should be conducted from no less than 20 units of SDF provided a manufacturer does not justify a fewer number of SDF units for averaging a sample for Assay.

To assess the variation of the API content between SDF units in industrial production, we propose an experimental plan based on the assessment of the robustness of technological variation for laboratory series. In industrial production, the maximum permissible deviation of the average weight of SDF from the value equivalent to the nominal API content has to be standardized.

The unresolved question remains as to how to control the acceptability of the deviation of the actual value of RSD_{unit} from the evaluation obtained during validation, on which the justification for quality assurance of SDF is based.

We have found that for when $RSD_{unit} = 10\%$ (the maximum allowable variation), To assess the variation of the API content between SDF units in industrial production, we propose an experimental plan based on the assessment of the robustness of technological variation for laboratory series.

Keywords: solid dosage forms, uniformity of dosage units, assay, technological variation, uncertainty of measurement results, averaging strategy for assay, quality assurance.

Леонт'єв Дмитрій Анатольєвич. Д. фарм. н. (2016), ст. науч. сотр. (2002). Начальник отдела валидации и стандартных образцов, заместитель директора по научной работе ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Петрус Василій Васильєвич. Окончил Национальный технический университет Украины «КПИ» (2015). Аспирант Национального фармацевтического университета (2016). Инженер опытно-внедренческой лаборатории БХФЗ (2015).

Гризодуб Александр Иванович. Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», главный научный сотрудник, д. х. н. (1990), профессор (1996).

Воловик Наталья Валерьевна. К. фарм. н. (2008). Заместитель начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Фармакологічні дослідження

УДК 615.233:615.457.2

Маслова Н. Ф., Литвинова Е. В., Борщевская М. И.
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств
и медицинской продукции», г. Харьков
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
ПАО «Фармак», г. Харьков

Изучение фармакологических свойств и токсичности отечественного препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля

Основное место в структуре хронических заболеваний органов дыхания принадлежит хроническому обструктивному бронхиту. В связи с указанным, ПАО «Фармак» разработал сбалансированный комбинированный препарат «Пектолван Ц», сироп от кашля, который является стабильным при хранении.

Цель работы — фармакологическое и токсикологическое изучение препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак», Украина), в сравнении с препаратом «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare, Великобритания). Установлено, что при однократном внутриведении в терапевтической дозе «Пектолван Ц», сироп от кашля, оказывает противокашлевое действие на модели экспериментального кашля у морских свинок, а также усиливает функциональную активность мерцательного эпителия у лягушек.

По уровню переносимости (острая токсичность) и выраженности фармакологических эффектов разработанный препарат «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), соответствует препарату «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare).

Ключевые слова: противокашлевое действие, активность мерцательного эпителия, острая токсичность, «Пектолван Ц», сироп от кашля.

Хронические заболевания органов дыхания представляют собой одну из наиболее актуальных проблем медицины ввиду их значительной распространенности, частой потери больными трудоспособности [1]. Основное место в структуре хронических заболеваний органов дыхания принадлежит хроническому обструктивному бронхиту (ХОБ), доля которого, по данным разных авторов, составляет 70–80 % [2]. ХОБ — одно из наиболее распространенных и наиболее затратных заболеваний органов дыхания. По данным ВОЗ, среди лидирующих причин смертности в последнее время ХОБ занимает пятое место с прогнозом его выхода в течение ближайших 20 лет на третью позицию [3]. Медико-социальная значимость ХОБ обусловлена неослабевающим ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности населения во всех странах мира [4].

В Украине ХОБ является одной из самых распространенных патологий и составляет 26.1 % от всех впервые выявленных и зарегистрированных заболеваний [5], при этом по причине заболеваемости ХОБ в среднем за год признаются инвалидами 2200 пациентов. Ежегодный прирост заболеваемости органов дыхания в Украине составляет 5–6 %. В настоящее время этот показатель находится в пределах 25052.9 пациентов на 100 тыс. населения. Приведенные данные подчеркивают актуальность разработки и внедрения в Украине лекарственных средств,

предназначенных для лечения больных с заболеваниями дыхательных путей, и, в частности, препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих мукоцилиарный клиренс.

Одним из препаратов, применяемых при лечении как ХОБ [6–9], так и риносинуситов [10], а также отитов [11], является «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare, Великобритания), содержащий в своем составе сбалансированную комбинацию двух действующих веществ: карбоцистеина и амброксола.

Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют, что обоснованием целесообразности использования двух муколитических действующих веществ в одном лекарственном средстве является возможность продемонстрировать разные механизмы фармакологического действия и при этом их синергетический эффект. Сочетанное использование препаратов позволяет воздействовать практически на все патогенетические механизмы как нарушений продукции секрета желез дыхательных путей, так и его элиминации. Комбинированное применение этих муколитиков способствует значимому улучшению терапии заболеваний, сопровождающихся повышенным образованием мокроты и задержкой ее выведения как из верхних, так и из нижних дыхательных путей.

Муколитики и мукорегуляторы являются наиболее востребованными при лечении продуктивного кашля, сходны по фармакологическим свойствам и показаниям к применению, но в то же время имеют некоторые особенности, которые при их совместном применении усиливают фармакологический эффект.

К муколитикам относятся препараты, которые разжижают мокроту, практически без увеличения ее объема, и облегчают ее выведение из легких. Амброксол обладает секретолитическим и секретокинетическим действием, восстанавливает мукоцилиарный транспорт (МЦТ), увеличивает проникновение антибиотиков в легочную ткань. Он стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости, восстанавливает МЦТ путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия. Отличительной особенностью амброксола и его производных является способность увеличивать продукцию сурфактанта за счет повышения его синтеза, секреции и торможения распада. Являясь одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, а также усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета способствует достижению выраженного отхаркивающего эффекта.

Мукорегуляторы — лекарственные препараты, увеличивающие синтез сиаломуцинов (мукорегулирующий эффект) и изменяющие вязкость бронхиального секрета (муколитический эффект). К мукорегуляторам относятся карбоцистеин. Он обладает одновременно как муколитическим, так и мукорегулирующим эффектом. Карбоцистеин стимулирует активность сиалилтрансферазы, увеличивает синтез сиаломуцинов, оптимизируя баланс сиаломуцинов и фукомуцинов, восстанавливает эластичные (вязкоупругие) свойства слизи. Карбоцистеин не действует непосредственно на структуру слизи, в отличие от прямого муколитика ацетилцистеина. Карбоцистеин обладает не только муколитическим эффектом, но и восстанавливает нормальную активность секреторных (бокаловидных) клеток слизистой оболочки дыхательных путей, повышает продукцию IgA, что особенно важно у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [12]. Это позволяет отнести карбоцистеин к наиболее современным и перспективным мукоактивным лекарственным средствам. Кроме мукорегулирующего действия, карбоцистеин

оказывает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект.

Таким образом, дополнительное включение карбоцистеина к амброксолу не только обеспечивает мукорегулирующее действие, но и расширяет спектр фармакологического эффекта, включая антиоксидантное и противовоспалительное действие, оказывает положительное влияние на иммунную систему.

Однако «Милистан», сироп от кашля, при всех его преимуществах является недостаточно стабильным и при изменении температуры хранения в растворе образуется дисперсный осадок. Химическая стабильность двух активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) — карбоцистеина и амброксола гидрохлорида — в одной системе находится в очень узких пределах pH и существенно зависит от сателитного окружения вспомогательных веществ.

В связи с вышеизложенным для улучшения стабильности препарата в соответствии с Патентом на полезную модель (UA 44581) [13] подобран качественный и количественный состав вспомогательных веществ, которые входят в состав препарата «Пектолван Ц». Для стабилизации предложенного сиропа в процессе хранения в качестве щелочного агента выбрано органическое вещество, тропное составу готовой лекарственной формы (ГЛФ), — аминокислотное производное сорбитола 1-деокси-1-(метиламино)-D-глюкитол (меглюмин), который обеспечивает растворимость действующего вещества — карбоцистеина — в процессе приготовления сиропа и его стабильность в лекарственной форме. 1-Деокси-1-(метиламино)-D-глюкитол (меглюмин) вместе с лимонной кислотой моногидратом образует стойкую буферную систему, которая обеспечивает стабильность ГЛФ в процессе хранения при температуре не выше 25 °С.

Таким образом, ПАО «Фармак» разработал сбалансированный комбинированный препарат «Пектолван Ц», сироп от кашля, который является стабильным при хранении.

Цель работы — фармакологическое и токсикологическое изучение препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля, в сравнении с препаратом «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare, Великобритания).

Методы исследования

Фармакологическое (противокашлевое) действие препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля, изучали на модели экспериментального кашля у морских свинок [14] по модифицированному методу [15]. Кашлевой рефлекс вызывали 6 % раствором аммиака в камере емкостью 0.54 м³,

снабженной специальным устройством для распыления жидкостей. Интенсивность кашля морских свинок учитывали по количеству кашлевых реакций животного (судорожные сокращения грудной клетки) в течение 3 мин его пребывания в атмосфере распыленного аммиака. Тестирование морских свинок на интенсивность кашля проводили до введения препаратов (исходный уровень) и через 30, 60 и 90 мин после их применения.

Опыты проведены на 18 беспородных морских свинок обоего пола массой 400–600 г. Животные находились в условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Все животные были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой. На двух группах морских свинок изучали специфическое действие соответственно разработанного препарата и препарата «Милистан», сироп от кашля; третья группа служила контролем (животные не получали лечения).

Исследуемые препараты животным вводили однократно внутрижелудочно в виде ГЛФ (сироп) в объеме 0.1 мл на 100 г массы тела сразу после определения у них исходного уровня кашлевого рефлекса. С учетом коэффициента пересчета на млекопитающих (Рыболов Ю. Р. [16]) выбранная доза является среднеэффективной (ED_{50}) для морских свинок.

Отхаркивающее (секретомоторное) действие изучали исходя из способности карбоцистеина, входящего в состав разработанного препарата, активизировать функцию реснитчатого эпителия лягушек, выражающуюся в ускорении колебательных движений ресничек последнего, что приводит к усилению продвижения мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выделению. Эксперимент выполнен по методу [17], который позволяет выявить интенсивность двигательной функции мерцательного эпителия пищевода лягушек. Для ее определения на свободную поверхность мерцательного эпителия пищевода лягушки помещали корковую пробку размером 1×1 мм (груз) и отмечали время, за которое груз, благодаря колебательным движениям ресничек мерцательного эпителия, перемещается на расстояние в 1 см. Активность мерцательного эпителия регистрировали с 5–10-минутным интервалом в течение 30 мин после начала эксперимента.

Опыты проведены на 24 спинальных лягушках массой 70–100 г, которые были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой. На двух группах лягушек изучали специфическое действие соответственно разработанного препарата и препарата сравнения «Милистан», сироп от кашля; третья группа служила контролем (животные

не получали лечения). Исследуемые препараты лягушкам вводили в течение 2 дней однократно внутрижелудочно в виде ГЛФ (сироп) в дозе 1.0 мл/кг в объеме 0.01 мл на 10 г массы тела животного. Последнее введение осуществляли за 60 мин до проведения эксперимента.

Опыты по изучению острой токсичности проведены на 24 крысах обоего пола массой 290–330 г, находившихся в условиях вивария на стандартном рационе питания. Все животные были распределены на 2 группы по 12 особей в каждой (6 самцов и 6 самок).

Препараты вводили соответственно первой и второй группе животных внутрижелудочно в виде готовой лекарственной формы (сироп), однократно в дозе 15 мл/кг (что в пересчете на сумму действующих веществ — амброксол и карбоцистеин — соответствует 360.0 мг/кг).

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток, ежедневно учитывая их внешний вид, поведенческие реакции, отношение к воде и пище, а также динамику изменения массы тела. Последние три показателя определяли до применения препарата, а также на 7-е и 14-е сутки после их введения.

Опыты проводились в соответствии с требованиями комиссии по биоэтике ГП «ГНЦЛС», а также в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных», согласующимися с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986, с изменениями, внесенными в 1998 г.) и принятыми Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

При проведении данных опытов и в дальнейшем статистическую обработку результатов экспериментов проводили при помощи пакета прикладных программ Primer Biostatistics, Sigmastat (США, 1994). Для оценки достоверности полученных результатов был выбран уровень значимости $P \leq 0.05$.

Результаты исследования

В ходе эксперимента установлено, что при химическом раздражении дыхательных путей аэрозолем 6 % аммиака у всех животных наблюдается характерная кашлевая реакция — судорожные сокращения грудной клетки, число которых в течение 3 мин тестирования составляет в среднем 25.3 кашлевых толчка. Повторное помещение контрольных (нелеченных) морских свинок в атмосферу распыленного аммиака не вызывает у них значительных изменений числа кашлевых реакций.

Лечение животных препаратами «Пектолван Ц» и «Милистан» оказывает четкое противокашлевое действие, которое характеризуется уменьшением интенсивности проявлений экспериментального кашля у подопытных морских свинок по сравнению с контрольными (нелечеными) животными (Табл. 1).

Динамика выраженности выявленного эффекта у животных, получавших разработанный препарат, составляет на 30-й минуте после введения в среднем 35 %, на 60-й и 90-й минуте соответственно 64 % и 29 % относительно контрольной (нелеченной) группы морских свинок. В группе животных, получавших препарат «Милистан», сироп от кашля, динамика выраженности противокашлевого эффекта составляла на 60-й минуте после введения 36.3 %, на 60-й и 90-й минуте соответственно 67.4 % и 21.5 %.

Таким образом, данные проведенного эксперимента свидетельствуют, что однократное внутрижелудочное применение разработанного препарата (1.0 мл/кг) у морских свинок на фоне модели экспериментального кашля статистически достоверно снижает кашлевую реакцию животных. По интенсивности противокашлевого действия разработанный препарат не отличается от препарата «Милистан», сироп от кашля.

Результаты, представленные в Табл. 2, свидетельствуют, что в контрольной группе на 5-й минуте эксперимента время перемещения груза на расстояние в 1 см в среднем составляло 75.5 ± 20.1 с. В дальнейшем у данных лягушек наблюдается спонтанное снижение функциональной активности мерцательного эпителия, что выражается в снижении скорости перемещения груза, которая к 30-й минуте снизилась более чем на 40 %.

У лягушек, получавших разработанный препарат, функциональная активность мерцательного эпителия относительно контрольной группы достоверно выше. Так, на 5-й минуте наблюдения у данной группы лягушек скорость перемещения груза составляла в среднем 28.3 ± 1.9 с, на 10-й минуте — 34.5 ± 3.5 с, на 20-й минуте — 36.2 ± 3.6 с и на 30-й минуте — 36.7 ± 3.4 с. В контрольной группе лягушек скорость движения груза, измеряемая в аналогичные отрезки времени, составляла соответственно 75.5 ± 20.1 ; 89.5 ± 19.3 ; 94.5 ± 19.0 и 107.0 ± 23.4 с.

Динамика выраженности секретомоторного эффекта у животных, получавших разработанный препарат и «Милистан», сироп от кашля, уже на 5-й минуте составляла от 58 % до 62 % и

Таблица 1

Влияние препаратов «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), на проявление экспериментального кашля у морских свинок (n = 6)

Препарат, изготовитель	Число кашлевых реакций (за 3 мин тестирования)			
	Исход. уровень	30 мин	60 мин	90 мин
Контроль, нелеченные	24.5 ± 3.5	24.7 ± 3.6	23.7 ± 2.9	23.5 ± 3.0
«Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»)	28.8 ± 8.4	18.7 ± 5.8	$10.3 \pm 3.0^*$	20.3 ± 5.4
«Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare)	22.5 ± 1.9	$14.3 \pm 1.8^*$	$7.3 \pm 1.0^*$	17.7 ± 1.6

Примечания.

* $P \leq 0.05$ — изменение показателей относительно контроля. Различие между группами животных, получавших разработанный и референтный препараты: P всегда > 0.05 .

Таблица 2

Влияние препаратов «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), на функциональную активность мерцательного эпителия лягушек (n = 6)

Препарат, изготовитель	Динамика функциональной активности мерцательного эпителия (время перемещения груза на расстояние 1 см, с)			
	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Контроль, нелеченные	75.5 ± 20.1	89.5 ± 19.3	94.5 ± 19.0	107.0 ± 23.4
«Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»)	$28.3 \pm 1.9^*$	$35.5 \pm 3.5^*$	$36.2 \pm 3.6^*$	$36.7 \pm 3.4^*$
«Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare)	31.5 ± 2.3	$35.0 \pm 1.2^*$	$37.8 \pm 1.6^*$	$38.8 \pm 1.5^*$

Примечание.

* $P \leq 0.05$ — изменение показателей относительно контроля. Различие между группами животных, получавших разработанный и референтный препараты: P всегда > 0.05 .

в дальнейшем на протяжении всего эксперимента (30 мин) опускалась ниже 60 %.

Исходя из результатов, полученных при проведении данного эксперимента, можно заключить, что однократное внутрижелудочное применение разработанного препарата (1.0 мл/кг по ГЛФ) в течение 2 дней статистически достоверно повышает функциональную активность мерцательного эпителия у лягушек, тем самым указывая на четкое отхаркивающее (секретомоторное) действие, которым обладает разработанный препарат. По интенсивности секретомоторного действия разработанный препарат не отличается от препарата «Милистан», сироп от кашля.

При изучении острой токсичности установлено, что препараты «Пектолван Ц» и «Милистан» при однократном внутрижелудочном введении в дозе 15.0 мл/кг по ГЛФ (сироп) не вызывают у крыс видимых признаков отравления. Сразу после введения препаратов у некоторых животных отмечается лишь кратковременное снижение двигательной активности, небольшое учащение дыхания и нежелание принимать пищу и воду, что вызвано, по-видимому, дискомфортом при введении большого объема препарата в желудок. В течение 45 мин эти явления полностью исчезают, поведенческие реакции и общее состояние животных не отличаются от

исходного (крысы умеренно подвижны, охотно принимают воду и пищу, шерстный покров характеризуется как блестящий и гладкий, слизистые рта и носа без видимых изменений). В течение последующих 14 суток наблюдения поведенческие реакции и общее состояние крыс находятся в норме.

При определении массы тела у всех подопытных животных было установлено, что в течение эксперимента отмечается умеренное по отношению к исходному уровню (до введения препаратов) ее увеличение. Данные, приведенные в Табл. 3, свидетельствуют, что у крыс, получавших «Пектолван Ц», сироп от кашля и «Милистан», сироп от кашля на 14-е сутки наблюдения прирост массы тела относительно исходной составил в среднем: самки — 4.9 %, самцы — 7.0 %. Это соответствует показателям физиологической нормы для данного вида животных.

Важно также отметить, что в течение всего периода наблюдения за подопытными крысами (14 суток) ни в одной из групп животных, получавших как разработанный препарат, так и препарат сравнения, не отмечалось летальных исходов (Табл. 4).

Таким образом, результаты, полученные при проведении исследования острой токсичности, позволяют, исходя из общепринятой классифи-

Таблица 3

Динамика массы тела у крыс при однократном внутрижелудочном введении (15.0 мл/кг) препаратов «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare) (n = 6)

Препарат, производитель	Период определения	Самки, масса тела, г	Самцы, масса тела, г
«Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»)	исходный	319.2 ± 3.5	328.3 ± 5.3
	на 7-е сутки	329.2 ± 4.5	340.0 ± 7.7
	на 14-е сутки	335.0 ± 4.5*	352.5 ± 10.5
«Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare)	исходный	307.5 ± 6.5	315.0 ± 6.2
	на 7-е сутки	307.5 ± 9.4	325.8 ± 8.3
	на 14-е сутки	305.8 ± 12.7	335.8 ± 13.0

Примечание.

* $P \leq 0.05$ по отношению к исходным данным. Между группами животных, получавших разработанный и референтный препараты: P всегда > 0.05 .

Таблица 4

Показатели острой токсичности препаратов «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), при однократном внутрижелудочном применении у крыс (n = 12)

Препарат, производитель	Доза:		Гибель животных:		LD ₅₀ , мл/кг
	по ГЛФ (сироп)	по сумме действующих веществ	погибшие/общее	%	
«Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»)	15.0 мл/кг	360.0 мг/кг	0/12	0	> 15.0
«Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare)	15.0 мл/кг	360.0 мг/кг	0/12	0	> 15.0

кации, отнести разработанный препарат «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и препарат сравнения «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), к группе практически нетоксичных веществ.

Выводы

Изучение специфической активности разработанного лекарственного средства «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), показало, что препарат оказывает выраженное противокашлевое и отхаркивающее (секретомоторное) действие.

Статистически значимых различий при изучении специфической фармакологической активности между разработанным препаратом «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и препаратом сравнения «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), не установлено.

Изученные препараты одинаково хорошо переносятся при однократном внутривнутреннем применении у крыс в максимально допустимом объеме для указанного вида животных (в дозе 15.0 мл/кг).

Различий при изучении острой токсичности разработанного препарата «Пектолван Ц», сироп от кашля (ПАО «Фармак»), и препарата сравнения «Милистан», сироп от кашля (Mili Healthcare), не установлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косарев В.В., Бабанов С.А. Распространенность хронического бронхита среди взрослого населения // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и ист. медицины. — 2006. — № 1. — С. 31-34.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М., 2001. — 36 с.
3. Европейское респираторное общество: обзор материалов XIII ежегодного конгресса / Фещенко Ю.И., Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю. // Український пульмонологічний журнал. — 2004. — № 1. — С. 63-65.
4. Застосування «Антивіру» в комплексному лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного бронхіту / Мельник В.П., Панасик О.П., Сірош О.А. та ін. // Фітотерапія. Часопис. — 2004. — № 3. — С. 16-19.
5. Костромина В.П., Ярошук Л.Б. Заболевания органов дыхания: взгляд на проблему с точки зрения гематоксикологии и возможности терапии в лечении заболеваний дыхательной системы // Український пульмонологічний журнал. — 2006. — № 2. — С. 21-23.
6. Банадига Н.В. Диференційована оцінка характеристик кашлю та вираженості ендобронхіту: критерії вибору муколітичної терапії // Здоровье ребенка. — 2007. — № 1(4). — С. 1-4.
7. Буряк В.Н. Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей // Здоров'я України. — 2014. — С. 44-45.
8. Майданник В.Г. Эффективность применения препарата «Милистан от кашля» при острых бронхитах у детей (4-я фаза клинических исследований) // Клиническая педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 89-96.

9. Прохоров Е.В., Островский И.М., Акиморчкина Н.А. Опыт использования и оценка эффективности препарата Милистан от кашля при острой бронхопневмонии у детей // Здоровье ребенка. — 2007. — № 4(1). — С. 12-14.
10. Юрочко Ф. Клінічне дослідження препарату Мілістан від кашлю при гострих синуситах у дітей // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 8(212). — С. 1-4.
11. Патогенетическое значение мукоактивных препаратов в лечении больных риносинуситом / Носуля Е.В., Ким И.А., Банщикова Н.А., Харченко Н.Н. // Доктор Ру. — 2006. — № 2. — С. 25-30.
12. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. // Expert Opinion in Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 299(2). — P. 693-703.
13. Патент 44581 UA, МКІ А61К9/00, А61К9/46, А61К47/00. Сироп для лікування бронхопульмональних захворювань / Борщевська М.І., Жебровська Ф.І., Костюк Г.В. (Україна). — № U200903695; Заявл. 15.04.2009; Опубл. 12.10.2009.
14. Ковалева В.Л. Модель кашля у морських свинок, індуцированого лимонної кислотою // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Минздрав РФ. — М.: ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000. — С. 248.
15. Callaway I.K., King R.G. Данные о периферических механизмах, опосредующих противокашлевое действие опиоидов у морских свинок // J. Pharmacology. — 1991. — Vol. 22. — № 6. — P. 1103-1108.
16. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — № 6. — С. 1513-1516.
17. Меликян Р.Г. Сравнительная оценка методов исследования двигательной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей // Экспериментальная хирургия и анестезиология. — 1966. — № 1. — С. 79-82.

УДК 615.233:615.457.2

Резюме

Маслова Н. Ф., Літвінова О. В., Борщевська М. І. ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Харків
Національний фармацевтичний університет, Харків
ПАТ «Фармак», Харків

Вивчення фармакологічних властивостей і токсичності вітчизняного препарату «Пектолван Ц», сироп від кашлю

Основне місце в структурі хронічних захворювань органів дихання належить хронічному обструктивному бронхіту. У зв'язку із зазначеним, ПАТ «Фармак» розробив збалансований комбінований препарат «Пектолван Ц», сироп від кашлю, який є стабільним при зберіганні.

Мета роботи — фармакологічне і токсикологічне вивчення препарату «Пектолван Ц», сироп від кашлю (ПАТ «Фармак, Україна»), порівнюючи з препаратом «Мілістан», сироп від кашлю (Mili Healthcare, Велика Британія).

Встановлено, що у разі одноразового внутрішньопшлункового введення в терапевтичній дозі «Пектолван Ц», сироп від кашлю, чинить протикашльову дію на моделі експериментального кашлю у мурчаків, а також підсилює функціональну активність миготливого епітелію у жаб.

За рівнем переносимості (гостра токсичність) та вираженості фармакологічних ефектів розроблений препарат «Пектолван Ц», сироп від кашлю (ПАТ «Фармак»), відповідає препарату «Мілістан», сироп від кашлю (Mili Healthcare, Велика Британія).

Ключові слова: протикашльова дія, активність миготливого епітелію, гостра токсичність, «Пектолван Ц», сироп від кашлю.

UDC 615.233:615.457.2

Summary

Maslova N. F., Litvinova O. V., Borschevska M. I.
State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products», Ukraine
National University of Pharmacy, Ukraine
CJSC «Farmak», Ukraine

The pharmacological properties and toxicity study of the domestic drug *Pectolvan C*, cough syrup

The main place in the structure of chronic diseases of the respiratory system has the chronic obstructive bronchitis, the share of which, according to different authors, is 70-80 %. For the treatment of this disease, CJSC «Farmak» has developed a balanced combined drug *Pectolvan C*, cough syrup, the rational qualitative and quantitative composition of which ensures its stability in storage.

The aim of this work is to study pharmacological and toxicological properties of the *Pectolvan C* in comparison with the drug *Milistan*, cough syrup (Mili Healthcare, Great Britain).

It has been found that a single intragastric therapeutic dosing of *Pectolvan C* has an antitussive effect on the model of experimental cough in guinea pigs and also enhances the

functional activity of ciliated epithelium in frogs. The safety level (acute toxicity) and pharmacological effects correspond to the comparison drug.

The results reveal that the *Pectolvan C*, cough syrup (CJSC «Farmak», Ukraine), is comparable in the pharmacological action with the *Milistan*, cough syrup (Mili Healthcare, Great Britain).

Keywords: antitussive action, activity of ciliated epithelium, acute toxicity, *Pectolvan C*, cough syrup.

Маслова Наталья Федоровна. Ученый секретарь ГП «ГНЦЛС», д. б. н. (1994), профессор (2000) (ORCID iD 0000-0001-8094-7998).

Литвинова Елена Вячеславна. Доцент Национального фармацевтического университета, к. б. н., ст. науч. сотр. (ORCID iD 0000-0003-1578-7398).

Борщевская Марина Ильинична. Руководитель Департамента биотехнологии ПАО «Фармак», д. фарм. н. (1996), профессор (2008).

До відома авторів журналу «Фармаком»

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

1. Редакція журналу приймає до розгляду аналітичні статті з актуальних питань розвитку науки та інноваційної діяльності у фармацевтичній галузі як в Україні, так і у світі.
2. У журналі також друкуються інформаційні повідомлення про ювілейні дати, пам'ятні та видатні події у сфері фармації.
3. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Також за результатами наукового рецензування статті можуть бути повернені авторам на доопрацювання. Відправлені авторам на доопрацювання і виправлення статті слід повернути до редакції не пізніше ніж за 7 днів після отримання.
4. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.
5. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту.
6. Матеріали статей та коректура авторам не повертаються.
7. Публікація матеріалів у науково-практичному журналі «Фармаком» платна. Вартість розміщення статті — 46 грн / 1 стор. у Word. Якщо публікація термінова, оплата здійснюється за подвійним тарифом.
8. Оплата здійснюється після рецензування статей і їх схвалення до друку, про що авторів повідомляють додатково.
9. Робота подається українською, російською або англійською мовою, в 2 примірниках, підписаних усіма авторами, а також в електронному варіанті електронною поштою або на електронному носії.
10. До статті має додаватися заява автора (за наявності співавторів — спільна, за підписами усіх співавторів) про те, що стаття є власною розробкою автора (авторів), ніде раніше не друкувалася і не знаходиться на розгляді в інших виданнях), і експертний висновок про можливість публікації у відкритій пресі.
11. Відповідальність за достовірність інформації в публікаціях несуть автори.
12. Оригінали статей і рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року після виходу відповідного номера.

СТРУКТУРА І ЗМІСТ СТАТТІ

1. УДК (на початку статті в лівому верхньому куті).
2. Назва статті мовою статті (рядковими літерами жирним шрифтом).
3. Прізвище І.Б., Прізвище І.Б. ... мовою статті.
4. Назва організації або установи, де працює(ють) автор(и), мовою статті.
5. Резюме мовою статті (80-150 слів). У резюме слід відобразити мету статті, постановку проблеми, основні висновки. При складанні резюме рекомендується дотримуватися вимог ДСТУ 7.9-95.
6. Ключові слова (5-7 слів).
7. Основний текст статті. Рекомендується структурувати роботу за допомогою підзаголовків. Стаття може містити такі елементи:
 - *Вступ* (слово «Вступ» писати не обов'язково): містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, на яких засноване розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановку задачі);
 - *Матеріали і методи досліджень*: викладають основний матеріал дослідження;
 - *Результати досліджень і їх обговорення*: наводять обґрунтування отриманих наукових результатів. У даному розділі слід уникати прямого повторення даних з таблиць. Обговорення результатів необхідно обмежити розглядом лише найважливіших встановлених фактів з урахуванням попередніх даних щодо досліджуваного питання. Інакше кажучи, більша частина обговорення має бути присвячена інтерпретації результатів.
 - *Висновки*: наводять висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.
8. Література: список використаних джерел інформації, оформлений згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Список літератури надається в порядку цитування джерел у статті. У тексті посилання на використані джерела нумеруються в порядку появи і позначаються в квадратних дужках [1, 2, 3-10].
9. Переклад на англійську та російську мову заголовка статті, П.І.Б. авторів, назв організацій і ключових слів.
10. Розширене резюме англійською мовою (150-300 слів).
11. Відомості про авторів мовою статті, що містять:
 - П.І.Б. усіх авторів (повністю, без скорочень);
 - назву посади, наукове звання (із зазначенням року), науковий ступінь (із зазначенням року);

- місце роботи;
- робочу адресу, контактні телефон та e-mail для листування (дані не публікуються в журналі).

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕКСТУ

1. Формат сторінки — А4, книжкова.
2. Шрифт — Times New Roman.
3. Розмір шрифту — 14.
4. Інтервал — 2.0.
5. Вирівнювання — по ширині.
6. Поля документа — 2.5 мм.
7. Обсяг — не більше 15 сторінок (без урахування резюме).
8. Усі сторінки тексту мають бути пронумеровані.
9. Скорочення і умовні позначення, крім загальноновживаних у наукових і технічних текстах, застосовують у виняткових випадках або дають їх визначення при першому вживанні.
10. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.
11. Усі аббревіатури мають бути розшифровані при першому згадуванні.
12. У числах, які представляють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати точкою.
13. Комп'ютерний набір статті має виконуватися в текстовому редакторі MS Word 97, під час написання в іншій версії — у форматі «rtf».
14. Формули мають бути набрані в редакторі формул, вбудованому в MS Word (Microsoft Equation).

Звертаємо увагу авторів, що при використанні ними формату «docx» деякі символи можуть бути втрачені при редакційній обробці.

ОФОРМЛЕННЯ МАЛЮНКІВ/ТАБЛИЦЬ

1. Ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті й мають бути підписані.
2. Малюнки/таблиці наводяться в тексті статті, без обтікання.
3. Посилання на таблиці і малюнки наводяться в тексті статті як (Табл. 1, Рис. 1).
4. Графіки, діаграми та ін. рекомендується будувати в табличному редакторі Excel 97. Якщо є ілюстративний матеріал, створений за допомогою інших програм, зображення необхідно подавати у векторному форматі WMF.
5. На графіку мають бути позначені експериментальні точки.
6. Фотографії, файли з растровими зображеннями мають бути високої якості, не повинні мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар тощо). Формати файлів— «tiff», «bmp».
7. Криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки.
8. Структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin і надані у векторному форматі «wmf».
9. Різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

Зверніть увагу! Друкована версія журналу виходить у чорно-білому виконанні, авторам слід це врахувати при кольоровому оформленні графіків і малюнків.

При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

Приклад заяви

Головному редактору журналу «Фармаком»
члену-кор. НАН України, д.фарм.н., професору
Георгієвському В.П.

ЗАЯВА

Цим засвідчую, що стаття, надана для публікації у науково-практичному журналі «Фармаком» (далі — «Фармаком») на тему «___», (___ стор.) є моєю власною розробкою, раніше не публікувалась і не друкувалась в інших наукових виданнях, не знаходиться на розгляді в інших журналах. Я ознайомився(лася) з вимогами до подання й оформлення наукових статей до журналу та даю згоду на публікацію статті у наступному номері «Фармакома».

«___» _____ 20__ р.

П.І.Б.