



ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ – ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ



Стандартизація нестерильних рідких лікарських засобів виготовлених в аптеках

Олександр Здорик
доцент кафедри якості, стандартизації та
сертифікації ліків, НФаУ
д. фарм. н., проф.

www.sphu.org

Випадковості не випадкові

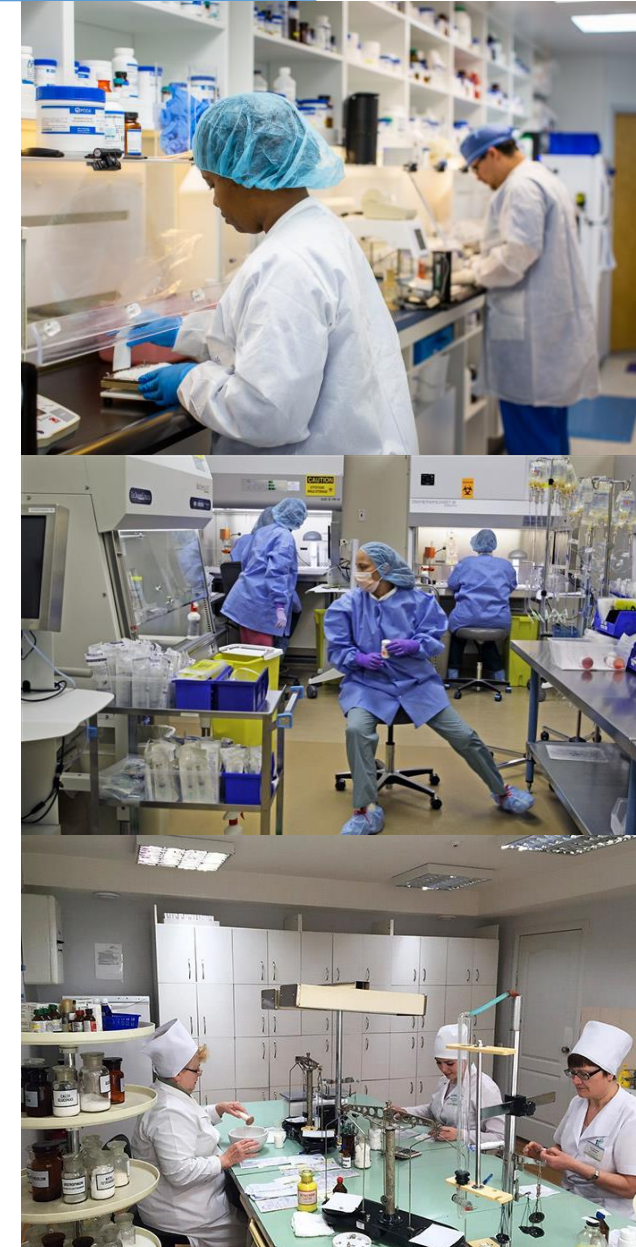


20 років - ДФУ
15 років – початок роботи над ЛЗВА
10 років – початок знайомства з фармакопейними підходами стандартизації ЛЗВА
5 років – введення окремих монографій на ЛЗВА

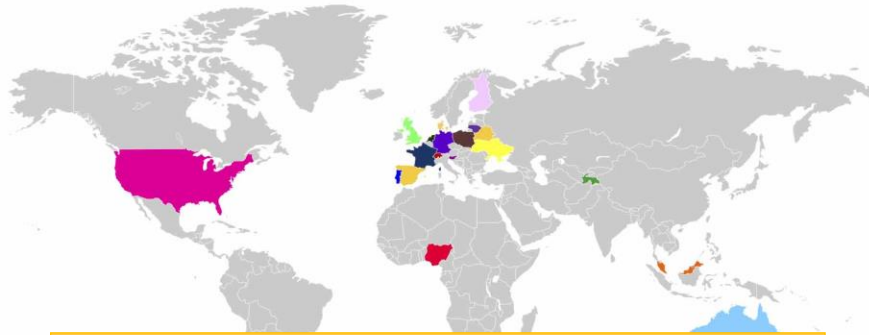
Сучасний стан виготовлення нестерильних рідких ЛЗВА у різних країнах світу



Рис.1 Актуальні напрямки застосування ЛЗВА



Сучасний стан виготовлення нестерильних рідких ЛЗВА у різних країнах світу



Актуальність фармакопейної стандартизації найбільш вживаних оральних ЛЗВА

ТОП активних речовин

- спіронолактон
- каптоприл
- гідрохлоротіазид
- солі неорганічних металів
- вітаміни
- глюкоза

ТОП терапевтичних груп

- серцево-судинні
- діуретики
- антибактеріальні
- нутрієнти та вітаміни
- електроліти
- протиепілептичні

ВЕЛИКОБРИТАНІЯ

тверді: порошки, капсули
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, комбінації

ГОЛАНДІЯ

тверді: таблетки, капсули, порошки д/оральних
рідкі: розчини, суспензії, оральні краплі, сиропи,

ДАНІЯ

тверді: порошки, капсули, таблетки
рідкі: розчини, суспензії, комбінації, оральні краплі

МАЛАЙЗІЯ

рідкі: розчини, суспензії, сиропи

ІСПАНІЯ

тверді: порошки, капсули
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, настойки, оральні краплі, еліксири, оральні шприці

НІМЕЧЧИНА

тверді: капсули, порошки, пелети, таблетки
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, настойки

НІГЕРІЯ

рідкі: розчини, суспензії, сиропи

ПОЛЬЩА

тверді: кахети, капсули
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, комбінації

ПОРТУГАЛІЯ

тверді: порошки, капсули
рідкі: розчини, суспензії, сиропи

СЛОВЕНІЯ

тверді: порошки, капсули
рідкі: розчини, суспензії, сиропи

США

рідкі: розчини, суспензії, сиропи

ФРАНЦІЯ

тверді: порошки, капсули, таблетки, порошки д /оральних
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, оральні краплі, оральні

УКРАЇНА

тверді: порошки
рідкі: розчини, мікстури

ФІНЛЯНДІЯ

тверді: порошки, капсули
рідкі: розчини, суспензії

ТАДЖИКИСТАН

тверді: порошки
рідкі: розчини

ШВЕЙЦАРІЯ

тверді: капсули, порошки, таблетки
рідкі: розчини, суспензії, сиропи, оральні краплі

Сучасний стан виготовлення нестерильних рідких ЛЗВА у різних країнах світу

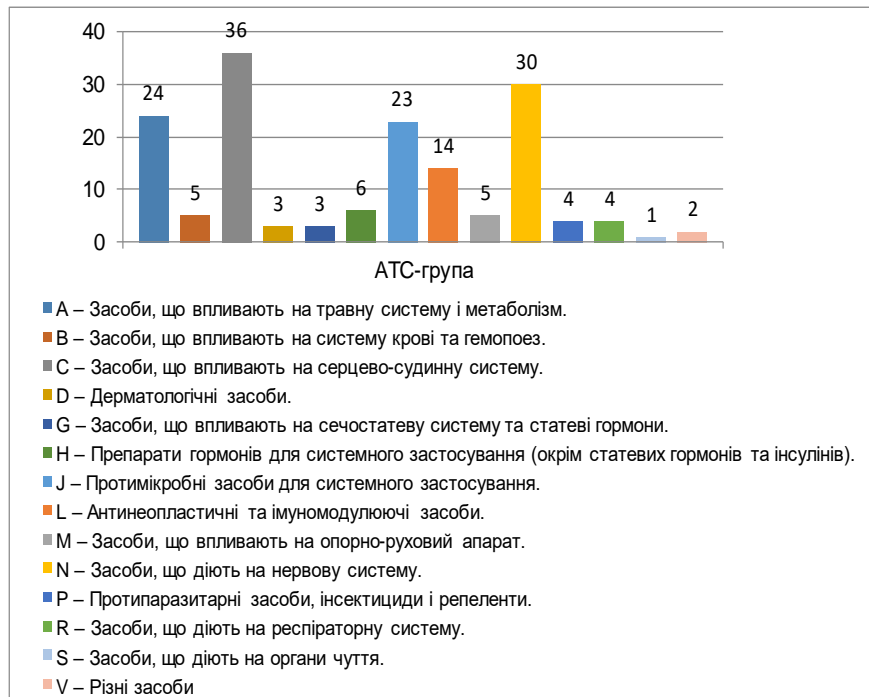


Рис. 2 Класифікація рідких оральних ЛЗВА, що виготовляються з ГЛЗ

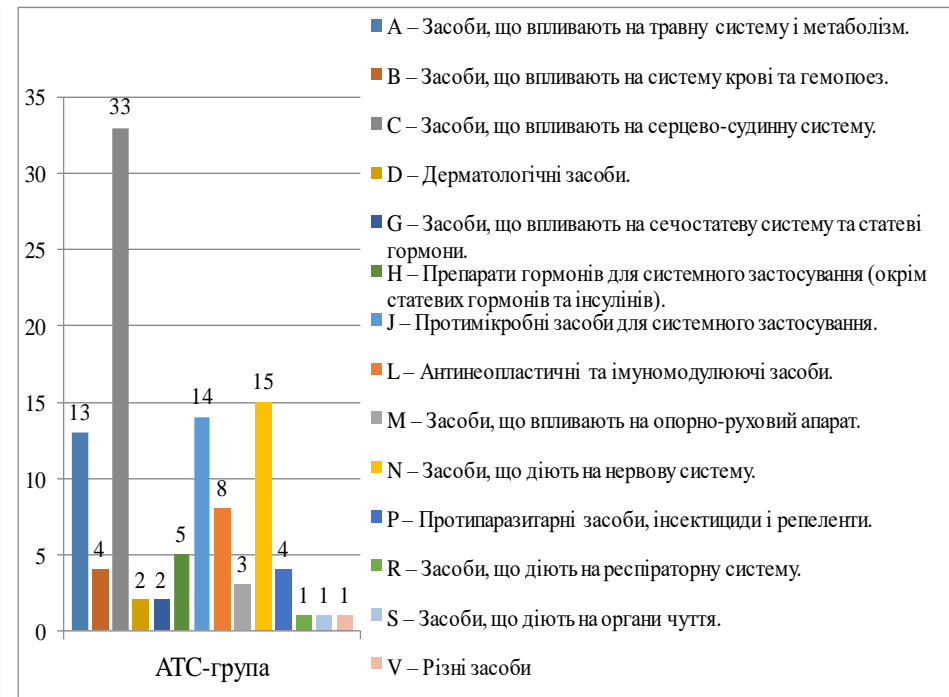


Рис. 3 АТС-класифікація рідких оральних ЛЗВА, що виготовляються з ГЛЗ для застосування в педіатрії

Виготовлення ЛЗВА з ГЛЗ розповсюджене у таких країнах, як:
 США – 149 АФІ; Франція – 80 АФІ; Іспанія – 56 АФІ;
 Малайзія – 49 АФІ; Швейцарія – 41 АФІ; Нігерія – 21 АФІ.

МОНОГРАФІЇ USP НА РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ.

Amiodarone Hydrochloride Compounded Oral Suspension

DEFINITION

Amiodarone Hydrochloride Compounded Oral Suspension contains NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of amiodarone hydrochloride ($C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl$). Prepare Amiodarone Hydrochloride Compounded Oral Suspension 5 mg/mL as follows (see *Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations* (795)).

Amiodarone Hydrochloride tablets ^a equivalent to	600 mg of amiodarone hydrochloride
Vehicle: a 1:1 mixture of Ora-Sweet ^b (regular or sugar-free) and Ora-Plus, ^b a sufficient quantity to make	120 mL

^a Cordarone 200-mg tablets, Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
^b Paddock Laboratories, Minneapolis, MN.

Calculate the required quantity of each ingredient for the total amount to be prepared. Place the required number of *Amiodarone Hydrochloride tablets* in a suitable mortar and comminute to a fine powder with a pestle. Adjust the pH of the *Vehicle* to 6.5 ± 0.5 with a sodium bicarbonate 50-mg/mL solution prepared in Purified Water. Add the *Vehicle* in small portions and triturate to make a smooth paste. Add increasing volumes of the *Vehicle* to make an amiodarone hydrochloride liquid that is pourable. Transfer the contents of the mortar, stepwise and quantitatively, to a calibrated bottle. Add enough of the *Vehicle* to bring to final volume and mix well.

C_u (mg/mL) = nominal concentration of amiodarone hydrochloride in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

SPECIFIC TESTS

PH (791): 5.8–6.8

ADDITIONAL REQUIREMENTS

PACKAGING AND STORAGE: Package in tight, light-resistant containers. Store in a refrigerator or at controlled room temperature.

BEYOND-USE DATE: NMT 90 days after the date on which it was compounded when stored in a refrigerator; NMT 30 days when stored at controlled room temperature

LABELING: Label it to state that it is to be well shaken before use and to state the *Beyond-Use Date*.

USP REFERENCE STANDARDS (11)

USP Amiodarone Hydrochloride RS



Sildenafil Compounded Oral Suspension

DEFINITION

Sildenafil Compounded Oral Suspension contains NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of sildenafil ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$).

Prepare Sildenafil Compounded Oral Suspension 2.5 mg/mL of sildenafil as follows (see *Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations* (795)).

Sildenafil Citrate tablets ^a equivalent to	250 mg of sildenafil
Vehicle: a 1:1 mixture of Ora-Sweet ^b and Ora-Plus, ^b a sufficient quantity to make	100 mL

^a Viagra 25-mg tablets, Pfizer Inc., New York, NY.
^b Paddock Laboratories, Minneapolis, MN.

Calculate the required quantity of each ingredient for the total amount to be prepared. Place the required number of *Sildenafil Citrate tablets* in a suitable mortar, and comminute to a fine powder with a pestle. Add the *Vehicle* in small portions, and triturate to make a smooth paste. Add increasing volumes of the *Vehicle* to make a sildenafil liquid that is pourable. Transfer the contents of the mortar, stepwise and quantitatively, to a calibrated bottle. Add enough of the *Vehicle* to bring to final volume, and mix well.



Spironolactone Compounded Oral Suspension

DEFINITION

Spironolactone Compounded Oral Suspension contains NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of spironolactone ($C_{24}H_{32}O_4S$). Prepare Spironolactone Compounded Oral Suspension 5 mg/mL as follows (see *Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations* (795)).

Spironolactone tablet(s) ^a equivalent to	500 mg
Ora-Blend ^b , a sufficient quantity to make	100 mL

^a Spironolactone 25-mg tablet, Qualitest Pharmaceuticals, Huntsville, AL.

^b Perrigo Pharmaceuticals, Allegan, MI.

Crush the *Spironolactone tablet(s)* to a fine powder, and pass through a 40-mesh sieve. Wet the powder with a small amount of *Ora-Blend*, and triturate to make a smooth paste. Add the *Ora-Blend* to make the mortar contents pourable.

Clopidogrel Compounded Oral Suspension

DEFINITION

Clopidogrel Compounded Oral Suspension contains NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of clopidogrel ($C_{16}H_{16}ClNO_2S$).

Prepare Clopidogrel Compounded Oral Suspension 5 mg/mL as follows (see *Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations* (795)).

Clopidogrel tablet(s) ^a equivalent to	525 mg
Vehicle: A 1:1 mixture of Ora-Plus ^b and Ora-Sweet ^b , a sufficient quantity to make	105 mL

^a Clopidogrel 75-mg tablets, Dr. Reddy's Laboratory Limited, Bridgewater, NJ.
^b Perrigo Pharmaceuticals, Allegan, MI.

Crush the *Clopidogrel tablet(s)* to a fine powder using a mortar and pestle or by other mechanical means. Wet the powder with a small amount of *Vehicle*, and triturate to make a smooth paste. Add the *Vehicle* to make the contents pourable. Transfer the contents stepwise and quantitatively to a calibrated container using the remainder of the *Vehicle*. Add sufficient *Vehicle* to bring to final volume. Shake to mix well.

ASSAY PROCEDURE

Solution A: 10 mM sodium phosphate adjusted with ...



BEYOND-USE DATE: NMT 90 days after the date on which it was compounded, when stored at 2°–8° or at controlled room temperature

USP REFERENCE STANDARDS (11)
USP Clopidogrel Bisulfate RS

2020

USP
Compounding
Compendium

Current with USP 43-NF 38
through First Supplement

Extemporaneous FORMULATION

Pharmaceutical Services Division
Ministry of Health Malaysia

Проблемні питання аптечного ВИГОТОВЛЕННЯ

- Валідація аналітичних методик для водорозчинних вітамінів
- Стандартизація розчинів-концентратів аптечного виготовлення
- Дослідження стабільності рідких ЛЗВА, що містять антибіотики
- Розробка тест-систем для експрес-аналізу нестерильних рідких ЛЗВА
- Дослідження стабільності і стандартизація сиропів аптечного виготовлення, що містять діуретики;
- Розробка нормативів і методологічних рекомендацій; використання ГЛЗ для виготовлення ЛЗВА;
- Вивчення термінів придатності ЛЗВА, розробка підходів до вивчення стабільності і термінів придатності ЛЗВА;
- Стандартизація внутрішньоаптечної заготовки;
- Розробка СОП у виробничій аптеці;
- Розрахунки при виготовленні та перевірка доз в аптеках
- Забезпечення якості рідких ЛЗВА



World Health
Organization

Essential medicines
selection, ITEM 5:
Extemporaneous review.
Draft for consultation.



Всеукраїнська нарада
«Актуальні питання щодо
виготовлення ліків в умовах
аптеки» від 22.01.2015,
м. Харків, Україна

Створення робочої групи наукового напрямку «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках.»



Формування національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА



Національна фармакопейна концепція якості ЛЗВА

<i>ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ</i>				
Нестерильні ЛЗВА*	Стерильні ЛЗВА*	Розрахунки при виготовленні	Дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання	Забезпечення якості ЛЗВА*
Вимоги до лікарських форм*		Розрахунки при виготовленні	Процедура дослідження стабільності та визначення термінів і умов зберігання	Персонал,* умови виготовлення та обладнання,* документація,* валідація виготовлення
Внутрішньоаптечна заготовка, м'які ЛЗВА, порошки, супозиторії та пеларії		Принципи дозування та розрахунок доз		
Рідкі ЛЗВА (суспензії, розчини, сиропи, настої, відвари), очні краплі та мазі, назальні краплі, розчини для ін'єкцій та інфузій		Таблиця доз	Таблиця термінів придатності	Показники якості, допуски вмісту,* контроль якості*
<i>МОНОГРАФІЇ НА ЛЗВА</i>				
Підхід до розробки монографій				
Монографії на внутрішньоаптечну заготовку			Монографії на офіційні/магістральні ЛЗВА	
Концентрати	Напівфабрикати	ЛЗВА про запас (малосерійні)		
Примітка.	розроблено, потребує перегляду або доповнення	не розроблено	* інформація міститься в наказах МОЗ і потребує узгодження з ДФУ	

Рис. 4 Національна фармакопейна концепція якості ЛЗВА

Формування підходу до розробки монографій на ЛЗВА

Проаналізовані підходи **Фармакопей** Великої Британії (BP), США (USP), Республіки Білорусь (ФРБ), Чеської Республіки, **Національних формулярів** Німеччини (NRF), Малайзії (MEF), Франції (FNF), Сербії, Іспанії, Португалії (FGP).

Таблиця 1

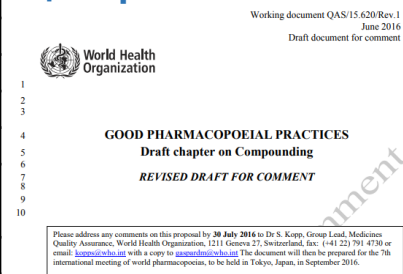
Структура монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення

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

**Rick Schnatz,
Jeanne Sun,
Відділ
стандартизації
ЛЗВА, фармакопея
США**



**О. І. Гризодуб,
директор ДП
«Фармакопейний
центр»**



- Здорик О. А. Формування підходу до розроблення монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках / О. А. Здорик, В. А. Георгіянец, О. І. Гризодуб // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 69–77.
- Experience of the United States pharmacopoeia in compounding preparations standardization and monograph development / R.G. Schnatz, J.H. Sun, O.A.Zdoryk // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: Матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (13-16 вересня 2016, м. Харків). у 2 т. Т. 1. – Харків : НФаУ, 2016. – С 223-224.

Формування підходу до розробки монографій на ЛЗВА

Таблиця 2

Структурні частини монографій на ЛЗВА

Назва структурної частини	Примітка	Приклад		
Назва	обов'язкова частина	«Азитроміцину суспензія оральна, аптечного виготовлення» / «Azithromycini suspensio peroralis». «Калію йодиду розчин 20 %, концентрований розчин, виготовлений в аптеках» / Solutio Kalii iodidi 20 %.		
Склад	обов'язкова частина	Димедролу – 0.01 г Ефедрину гідрохлориду – 0.1 г Олії ментолової 1 % – 10 крапель Олії кісточкової – 10 г	Йоду – 0.25 г Калію йодиду – 0.5 г Гліцерину – 98.5 г Води очищеної – 0.75 мл	Калію йодиду - 200 г Вода очищена - до 1000 мл
Допуски вмісту	обов'язкова частина	Вміст кальцію хлориду гексагідрату (CaCl ₂ , 6H ₂ O). Не менше 47,5 % (м/об) і не більше 52,5 (м/об).		
Технологія виготовлення	обов'язкова частина	В мірну прокалібровану посудину підхожої місткості вносять воду очищену приблизно 2/3 потрібної кількості, додають необхідну кількість калію йодиду, перемішують до повного розчинення, доводять об'єм розчину водою очищеною до позначки, фільтрують у контейнер, що щільно закупорюється, із забарвленого скла і проводять контроль.		
Посилання на загальні статті фармакопеї	у разі потреби	Посилання на загальну статтю «Лікарські засоби виготовлені в аптеках» та статті на конкретну лікарську форму даного розділу		
Властивості (опис)	обов'язкова частина	Для розчинів – прозорий, безбарвний розчин; порошоків – порошок білого кольору.		
Ідентифікація	обов'язкова частина	Можливим є наведення двох ідентифікацій : першої – для відтворення в умовах лабораторій з контролю якості ЛЗ; другої для відтворення в умовах виробничих аптек.		
Випробування	обов'язкова частина	Прозорість – розчин S має бути прозорим (відповідність вимогам загальної статті ДФУ 2.2.1); кольоровість – розчин S має бути безбарвним (2.2.2, метод II ДФУ); кислотність або лужність.		
Кількісне визначення	обов'язкова частина	Можуть бути наведені декілька методик для відтворення в умовах аптек та лабораторій з контролю якості ЛЗ.		
Зберігання	обов'язкова частина	30 діб при температурі від 15 °С до 25 °С у контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці.		
Маркування	у разі потреби	Інформація стосовно маркування ЛЗВА наведена у загальній статті		
Посилання на регуляторні документи	у разі потреби	Посилання на документи, видані уповноваженими органами, наприклад на примітки до Настанов і Директиви Європейського Союзу. Ці посилання призначені для інформування користувачів фармакопеї.		
Застереження	у разі потреби	Спеціальні зазначення про необхідні запобіжні заходи.		
Застосування	у разі потреби	Для розчинів для зовнішнього застосування: наносити на ділянку ураженої шкіри за допомогою ватного тампону. Для порошоків для орального застосування: по 1 порошоку 2 рази на день після прийому їжі.		

Формування підходу до розробки монографій на ЛЗВА



Рис. 5 – Алгоритм розробки монографій на ЛЗВА для введення до ДФУ

Формування підходу до розробки монографій на ЛЗВА



Рис. 5 – Алгоритм розробки монографій на ЛЗВА для введення до ДФУ (продовж.)

Формування підходу до розробки монографій на ЛЗВА

Структура досьє на лікарські засоби, виготовлені в аптеках

I. Загальна інформація (обґрунтування вибору об'єктів дослідження, характеристика ЛЗВА, маркування та медичне застосування, данні про дослідну лабораторію, строки виконання досліджень, інформація про виконавців).

II. Хімічна, фармацевтична інформація про лікарський засіб, виготовлений в аптеках (діючі та допоміжні речовини, назва, склад, лікарська форма, вміст, опис, технологія виготовлення, ідентифікація, випробування, кількісне визначення, упаковка, зберігання, маркування, застосування, посилання на регуляторні документи, застереження, апробація матеріалів інформаційно-аналітичних і експериментальних досліджень).

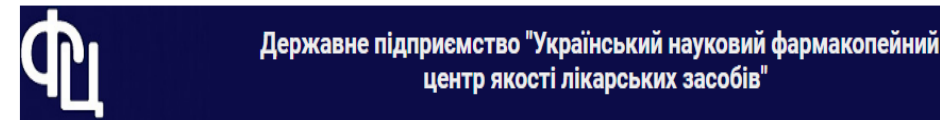
III. Нормативна база

IV. Звіт досліджень

V. Проект монографії

VI. Висновок експерта ДП «Фармакопейний центр» за матеріалами дослідження.

№	Вміст	Вислізь	Вислізь	Вислізь
№	Вміст	Сп.№	Сп.№	Сп.№
1	Загальна інформація	1.000	1.000	1.000
2	Обґрунтування вибору об'єкта дослідження та його характеристик	1.000	1.000	1.000
3	Хімічна характеристика лікарського засобу, виготовленого в аптеці, порівняння з ліцензійним	1.000	1.000	1.000
4	Інформаційні дані про дослідну лабораторію	1.000	1.000	1.000
5	Страна виробника досліддя	1.000	1.000	1.000
6	Інформація виконавця	1.000	1.000	1.000
7	Вислізь виготовлений за рецептурою аптеки в Україні	1.000	1.000	1.000
8	Інформація про ліцензійний виготовлення за ліцензійною технологією	1.000	1.000	1.000
9	Інформація про ліцензійний виготовлення за ліцензійною технологією	1.000	1.000	1.000
10	Інформація про ліцензійний виготовлення за ліцензійною технологією	1.000	1.000	1.000



Головна | Про нас | Напрямки діяльності | Журнал «ФАРМАКОМ» | Новини | Інформаційні ресурси | Контакт

Монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках

Державна Фармакопея України >> Проекти текстів та монографії Додаток до ДФУ другого видання (ДФУ 2.2) >> Монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках

- [Калію броміду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Калію йодиду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Кальцію хлориду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Кальцію хлориду розчин 50 %, концентрований розчин](#)
- [Натрію броміду розчин 20 %, концентрований розчин](#)

Інформація про ДФУ	ДФУ друге видання (ДФУ 2.0)	1-й том ДФУ 2.0
НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ
НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	НАТРІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ
КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ
КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ РОЗЧИН 50 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ
КАЛІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛІЮ БРОМІДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ
КАЛІЮ ЙОДИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛІЮ ЙОДИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ	КАЛІЮ ЙОДИДУ РОЗЧИН 20 %, КОНЦЕНТРОВАНІЙ РОЗЧИН, ВИГОТОВЛЕНИЙ В АПТЕКАХ



Забезпечення якості та валідація технології виготовлення рідких ЛЗВА



Передумови та підходи до забезпечення якості рідких ЛЗВА



Рис. 6 Стратегія забезпечення якості рідких ЛЗВА

Забезпечення якості рідких ЛЗВА, виготовлених з ГЛЗ

Асортимент ЛЗВА, що виготовляються з готових лікарських засобів (рідкі оральні лікарські форми), класифікований за системою АТС

№	АТС-код ("Компендіум - лікарські препарати," 2018)	АФІ	Технологія/ Модифікація	Середовище/Допоміжні речовини	Виробники ГЛЗ на ринку України ("Державний реєстр лікарських засобів України," 2016; "Компендіум - лікарські препарати," 2018)
1.	A02BA02. Антагоністи H2-рецепторів.	Ранітидин (Glass & Haywood, 2006; Karnes, Harris, Garnett, & March, 1989)	Виготовлення рідкого орального засобу з таблеток	Простий сироп, вода очищена.	Таблетки, порошок (субстанція).
2.	A02BA03. Антагоністи H2-рецепторів.	Фамотидин (P. J. Dentinger, Swenson, & Anaizi, 2000; Glass & Haywood, 2006)	Виготовлення рідкого орального засобу з таблеток	Вода очищена, 1:1 Ora-Sweet-Ora-Plus. pH 5.8	Таблетки, порошок для розчину для ін'єкцій, порошок (субстанція).
...					
159.	V03AF03. Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.	Лейковорин/ кальцію фолінат ("<795> Pharmaceutical compounding - Nonsterile preparations," 2016)	Виготовлення рідкого орального засобу з препарату для в/в введення	Вода для ін'єкцій USP, стерильна	Розчин для ін'єкцій, порошок (субстанція).
160.	V08C A Парамагнітні контрастні засоби	Запіза амоніо шитрат (Ministry of Health Malaysia, 2015)	Виготовлення рідкого орального засобу з порошку	Хлороформна вода double strength BP, лимонна віддушка, простий сироп, вода.	-

Зміна фізичних, хімічних, мікробіологічних характеристик, ЛФ, рецептура, технологія виготовлення, стабільність.

Нормативні вимоги: загальна стаття ДФУ «При виготовленні лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна застосовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі»

Методична база: відсутня.

Якість АФІ, ГЛЗ та допоміжних речовин: вхідний контроль.

Дизайн виготовлення: включає валідацію процесів, визначення показників та критеріїв якості препарату; розмір часток, час розтирання та перемішування, наявність оболонки таблетки.

Контроль якості: ускладнення через наявність допоміжних речовин, необхідності валідації аналітичних методик; використання інструментальних експрес-методів.

Термін придатності: не може бути просто перенесений на термін придатності ЛЗВА; сумісність компонентів у рідкому дисперсійному середовищі, літературні дані.

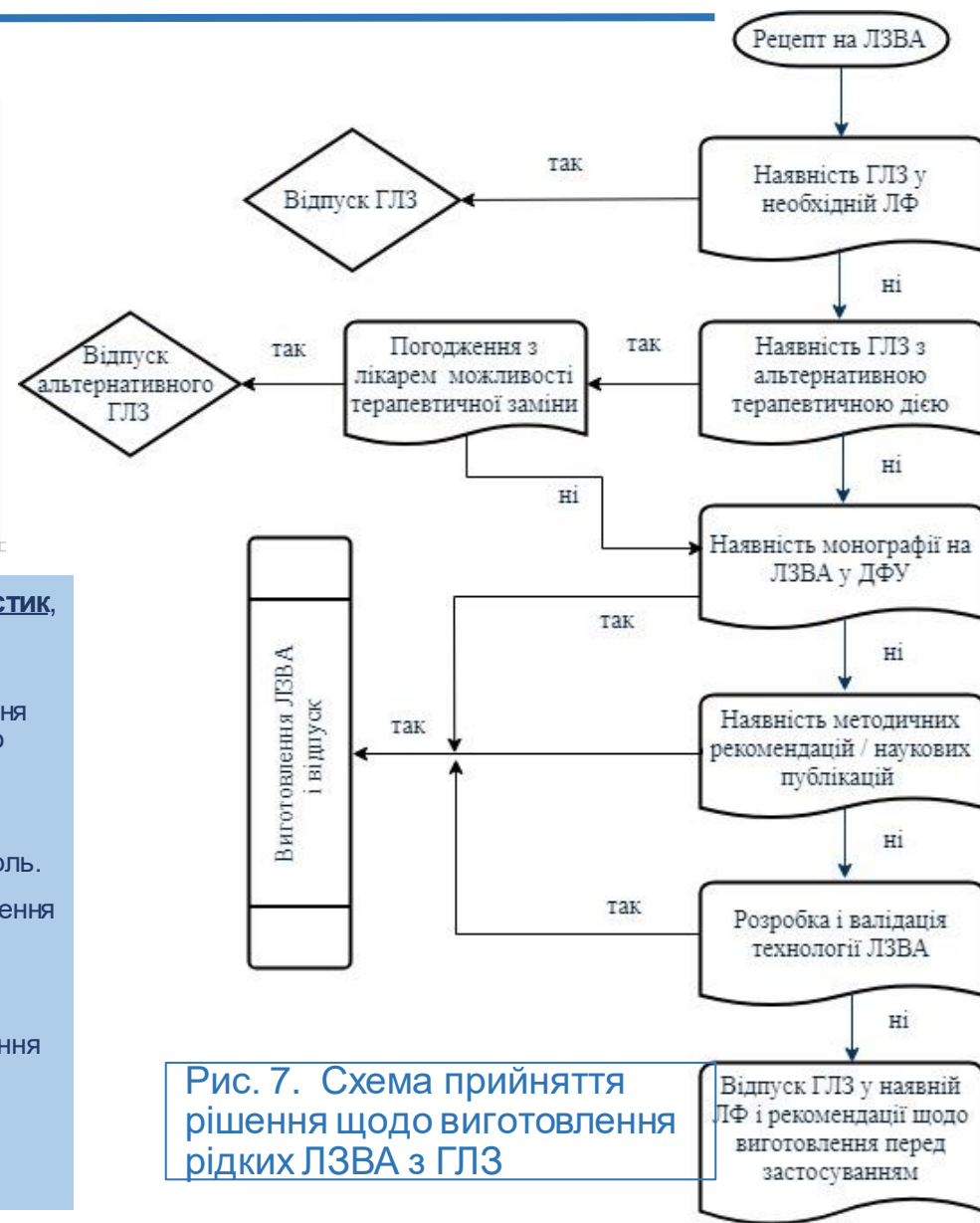


Рис. 7. Схема прийняття рішення щодо виготовлення рідких ЛЗВА з ГЛЗ

Забезпечення якості та валідація технології виготовлення

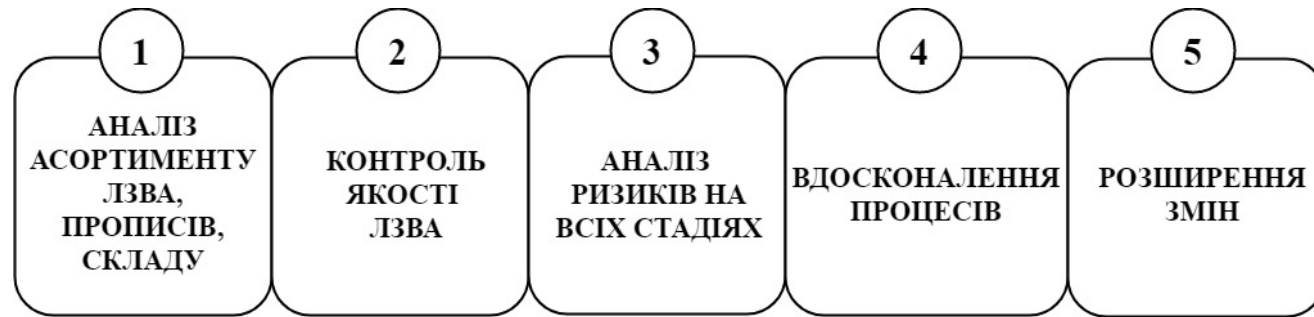


Рис. 8 Алгоритм валідації технології виготовлення ЛЗВА

Таблиця 3

Показники якості рідких ЛЗВА з урахуванням вимог ДФУ до ЛФ

Лікарська форма	Показник якості	Критерій
Оральна суспензія	Опис	Має відповідати опису
	Ідентифікація	Підтвердження вмісту АФІ
	Кількісний вміст	Допуски вмісту $\pm 10\%$
	Розмір частинок	1–50 мкм
	Однорідність вмісту діючої речовини	$\leq 15,0\%$
	Однорідність маси доз	$\leq 10,0\%$
	Об'єм седиментації	$\geq 0,9$
	Мікробіологічна чистота	ТАМС < 100, ТУМС < 100, відсутність <i>Escherichia coli</i>
Розчини-концентрати	Опис (прозорість кольоровість)	Має відповідати опису
	pH	$\pm 10\%$ від встановленого показника
	Ідентифікація	Підтвердження вмісту АФІ
	Кількісний вміст	Допуски вмісту $\pm 5\%$
	Мікробіологічна чистота	ТАМС < 100, ТУМС < 100, відсутність <i>Escherichia coli</i>
Очні краплі	Опис (прозорість кольоровість)	Має відповідати опису
	Механічні домішки	Відсутність механічних домішок
	pH	$\pm 10\%$ від встановленого показника
	Ідентифікація	Підтвердження вмісту АФІ
	Кількісний вміст	Допуски вмісту $\pm 10\%$
	Стерильність	Має витримувати випробування на стерильність

Забезпечення якості та валідація технології виготовлення

Таблиця 4

Показники якості рідких ЛЗВА, виготовлених із субстанцій та ГЛЗ

ЛЗВА/ Показники якості суспензій оральних	Виготовлення з АФІ/ ГЛЗ	Ідентиф.	Розмір часток, мкм	Однорідність доз. одиниць (≤ 15,0 %)	Однорідність маси доз (≤ 10 %)	Об'єм седиментації (макс. ≥ 0,9)	Кількісний вміст, мг/мл	Мікробіолог. чистота ТАМС/ ТУМС/ E coli
Азитроміцину суспензія оральна (20 мг/мл)	субст.	+	1–20	9,02 ± 0,47	4,91±0,27	0,99 ± 0,01	19,87 ± 0,06	–
Гідрохлоротиазиду суспензія оральна (5 мг/мл)	субст.	+	1–20	8,22 ± 0,11	3,24±0,09	0,99 ± 0,01	5,00 ± 0,01	< 10/< 10/–
	табл.	+	1–50	8,63 ± 2,35	3,26±0,58	0,96 ± 0,01	5,00 ± 0,01	< 10/< 10/–
Спіронолактону суспензія оральна (5 мг/мл)	субст.	+	1–20	9,23 ± 0,44	1,34±1,07	0,98 ± 0,01	5,00 ± 0,01	< 10/< 10/–
	табл.	+	1–50	7,04 ± 0,45	6,0±1,68	0,97 ± 0,01	5,01 ± 0,01	< 10/< 10/–
Фуросеміду суспензія оральна (5 мг/мл)	субст.	+	1–20	9,12 ± 0,56	5,25±0,09	0,98 ± 0,01	4,99 ± 0,01	< 20/< 10/–
	табл.	+	1–50	7,93 ± 2,49	4,23±3,28	0,95 ± 0,01	5,00 ± 0,02	< 10/< 10/–
Комбінована суспензія оральна з фуросемідом і каптоприпом (по 2,5 мг/мл кожного)	субст.	+	1–20	8,42 ± 0,19	4,45±0,22	0,99±0,01	2,51 ± 0,03/ 2,50 ± 0,02	< 10/< 10/–
ЛЗВА/ Показники якості очних крапель	АФІ/ ГЛЗ	Ідентиф.	Проз.	Кольор.	Механ. домішки	рН	Кількісний вміст, мг/мл	Стерильність
Бензилпеніциліну натрію очні краплі (1 000 000 ОД/10 мл)	субст.	+	+	+	–	5,23 ± 0,04	59,6 ± 0,43	+
	пор. д/ін.	+	+	+	–	5,87 ± 0,01	59,3 ± 0,02	+
Цефазоліну натрію очні краплі (50 мг/мл)	субст.	+	+	+	–	5,23 ± 0,03	50,0 ± 0,02	+
Рибофлавіну очні краплі (20 мг/мл)	субст.	+	+	+	–	5,58 ± 0,09	20,0 ± 0,01	+
ЛЗВА/ Показники якості концентрованих розчинів	Резиник вода очищ./ вода д/ін.	Ідентиф.: катіони/ аніони	Проз.	Кольор.	рН	Кількісний вміст, мг/мл	Мікробіолог. чистота ТАМС/ ТУМС/ E coli	
Калію броміду розчин 20 %	вода очищ.	+/+	+	+	5,65 ± 0,06	20,12 ± 0,23	< 30/< 10/–	
	вода д/ін.	+/+	+	+	5,66 ± 0,06	20,05 ± 0,08	< 30/< 10/–	
Калію йодиду розчин 20 %	вода очищ.	+/+	+	+	6,00 ± 0,06	20,02 ± 0,06	< 20/< 10/–	
	вода д/ін.	+/+	+	+	6,05 ± 0,04	20,12 ± 0,08	< 25/< 10/–	
Кальцію хлорид розчин 20 %	вода очищ.	+/+	+	+	6,43 ± 0,06	20,04 ± 0,11	< 10/< 10/–	
	вода д/ін.	+/+	+	+	6,43 ± 0,01	20,05 ± 0,07	< 10/< 10/–	
Кальцію хлорид розчин 50 %	вода очищ.	+/+	+	+	5,86 ± 0,03	50,19 ± 0,05	< 10/< 10/–	
	вода д/ін.	+/+	+	+	5,80 ± 0,08	50,20 ± 0,02	< 10/< 10/–	
Натрію броміду розчин 20 %	вода очищ.	+/+	+	+	5,90 ± 0,02	20,11 ± 0,12	< 10/< 10/–	
	вода д/ін.	+/+	+	+	5,91 ± 0,06	20,17 ± 0,14	< 10/< 10/–	

Розробка, валідація та обґрунтування вибору методик кількісного визначення розчинів-концентратів

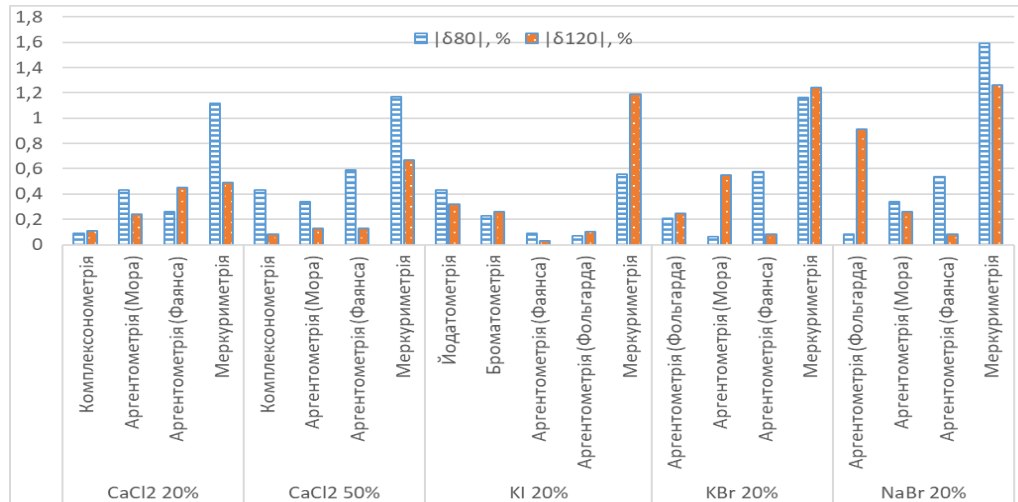


Рис. 9 Оцінка результатів систематичних похибок крайніх точок для концентрацій 80 % і 120 %

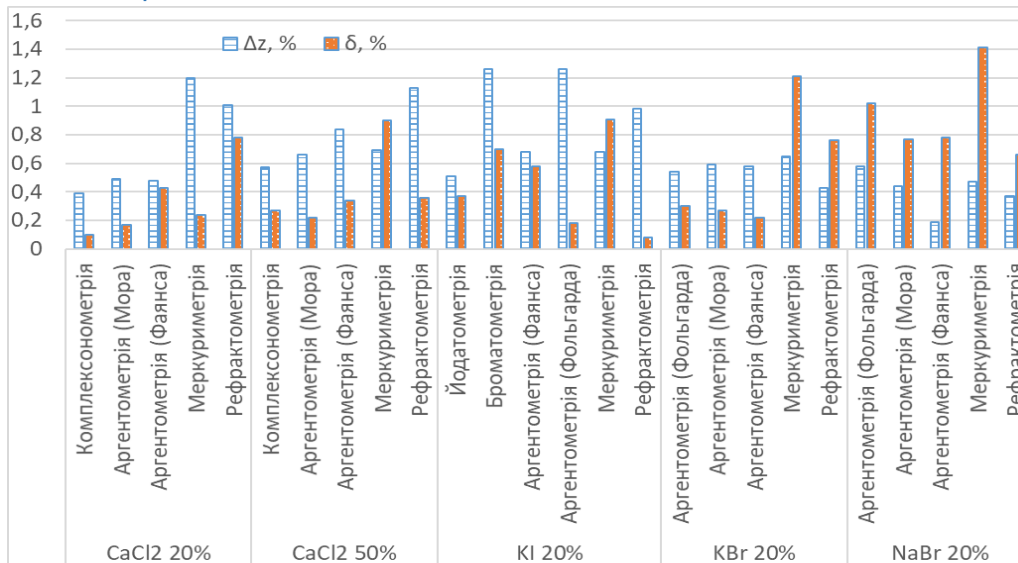


Рис. 10 Оцінка результатів кількісного визначення компонентів у складі розчинів-концентратів аптечного виготовлення

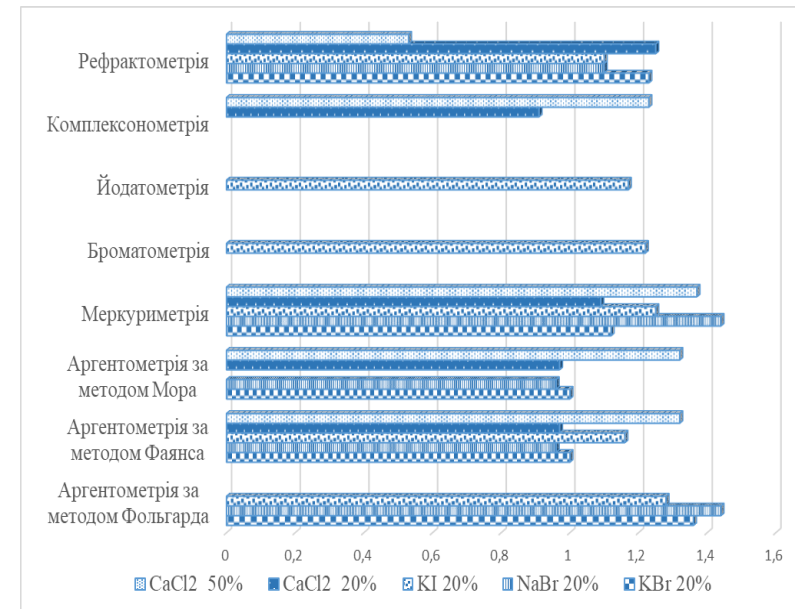


Рис. 11 Розрахунок теоретичної невизначеності аналізу методик кількісного визначення розчинів-концентратів

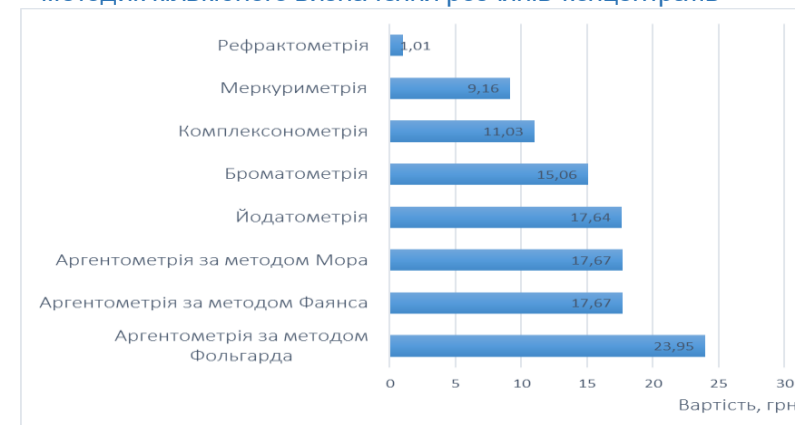


Рис. 12 Порівняльний аналіз вартості кількісного визначення концентрованих розчинів

Визначення підходу дослідження стабільності рідких ЛЗВА

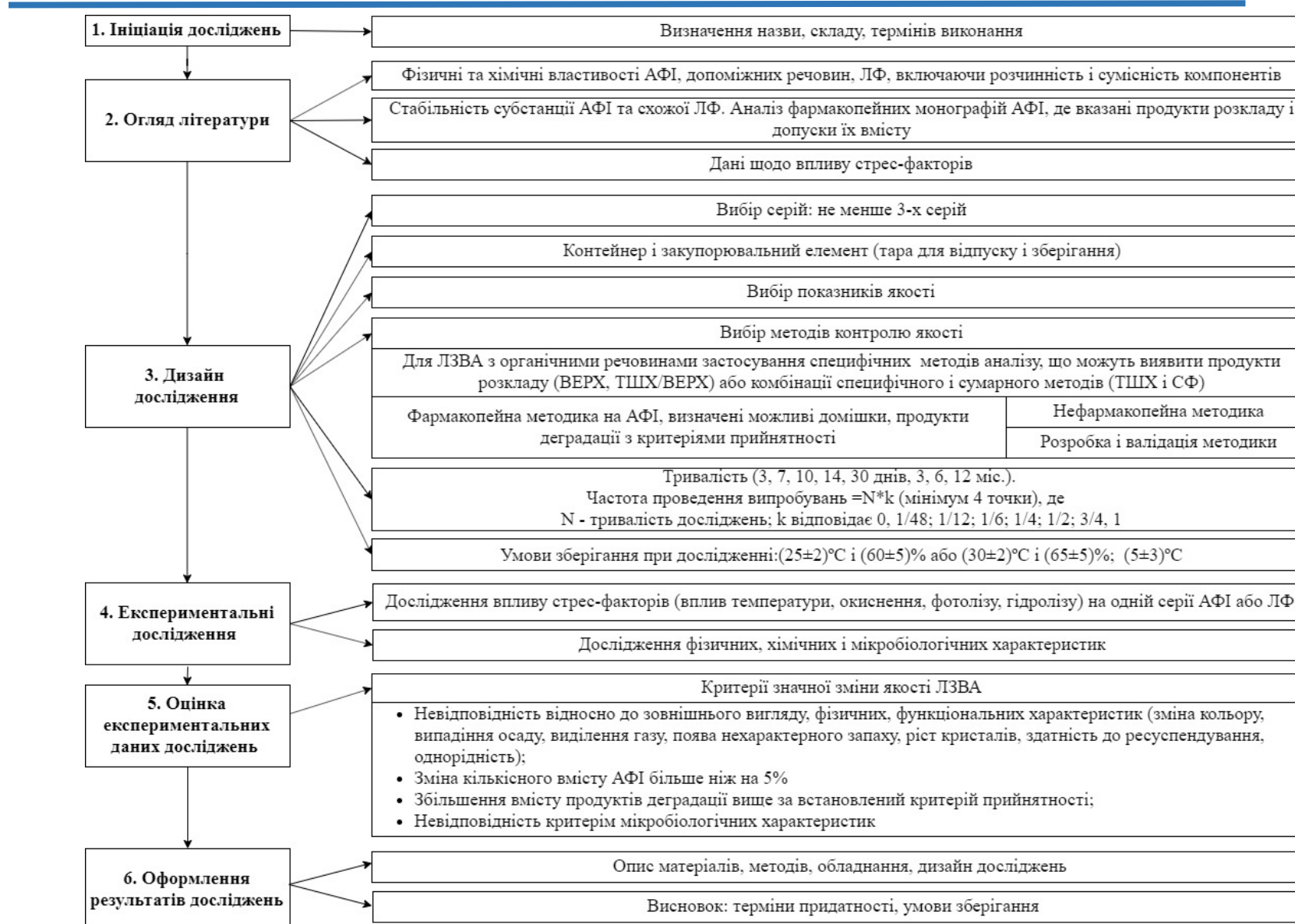


Рис. 13 Алгоритм дослідження стабільності ЛЗВА

Визначення підходу дослідження стабільності рідких ЛЗВА

Огляд літератури

- властивості АФІ, допоміжних речовин та ЛФ
- збір інформації про стабільність субстанції АФІ та схожої ЛФ
- вплив стрес-факторів, шляхи розкладу АФІ та сприятливі умови зберігання

Стрес випробування

- у разі використання нефармакопейної методики, проведення досліджень впливу стрес-факторів є необхідним
- включають дослідження впливу температури, вологості повітря, окиснення, фотолізу; для рідких ЛФ (розчини, емульсії, суспензії та ін.) перевіряють здатність речовини до гідролізу



Вибір серій

- Випробування стабільності проводять на трьох серіях, виготовлених з використанням різних серій АФІ або ГЛЗ

Контейнер/закупорювальний елемент

- система контейнер/закупорювальний елемент, яку використовують для зберігання та відпуску кінцевому споживачу

Вибір специфікацій

- Дослідження стабільності ЛЗВА мають охоплювати ті характеристики АФІ та ЛФ, які схильні до змін при зберіганні та можуть вплинути на якість, безпеку та/або ефективність. Дослідження стабільності проводять для фізичних, хімічних, мікробіологічних властивостей.

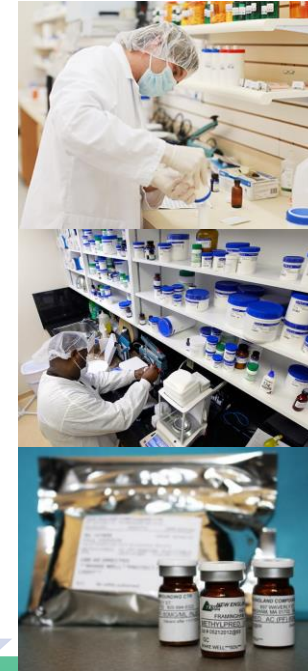
Визначення підходу дослідження стабільності рідких ЛЗВА

Частота проведення випробувань

Таблиця 5

Частота проведення та тривалість випробувань стабільності

Запланована тривалість досліджень (N) днів/місяців	Частота проведення досліджень = N*k (день)							
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t _N
	0*N	1/48*N	1/12*N	1/6*N	1/4*N	1/2*N	3/4*N	1*N
3 дні	0	-	-	6-12 год*	1	2	-	3
7 днів	0	-	-	1	2-3	4	5-6	7
10 днів	0	-	-	1	2-3	5	7-8	10
14 днів	0	-	1	-	3-4	7	10-11	14
28-30 днів	0	-	2-3	-	7	14	21	28-30
3 місяці	0	-	7	15	30	45	-	90
6 місяців	0	4-7	14	30	45	90	-	180
12 місяців	0	7	30	60	90	180	270	360



Умови зберігання

- рекомендованими умовами зберігання для дослідження стабільності є: $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ і $(60 \pm 5)\%$ або $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ і $(65 \pm 5)\%$; $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$;
- дослідження стабільності ЛЗ після його підготовки до застосування, відкриття первинної упаковки.

Критерії значної зміни якості ЛЗВА та виявлення його нестабільності:

- невідповідність критеріям прийнятності відповідно зовнішнього вигляду;
- зміна кількісного вмісту АФІ більш ніж на 5 % у порівнянні t₀;
- збільшення вмісту продуктів деградації вище за встановлений критерій прийнятності;
- невідповідність критеріям мікробіологічних характеристик.

Визначені терміни та умови зберігання рідких ЛЗВА

Таблиця 6

Терміни й умови зберігання деяких нестерильних ЛЗВА і концентратів

Назва	Термін зберігання, доба		Умови зберігання
	15°C до 25°C	2°C до 8°C	
Розчини для внутрішнього застосування			
Азитроміцину суспензія оральна (20 мг/мл), виготовлена в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Гідрохлоротіазиду суспензія оральна (5 мг/мл), виготовлена в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Спіронолактону суспензія оральна (5 мг/мл), виготовлена в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Фуросеміду суспензія оральна (5 мг/мл), виготовлена в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Комбінована суспензія оральна з фуросемідом і каптоприлом (2,5 мг/2,5 мг/мл), виготовлена в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Очні краплі			
Бензилпеніциліну натрію очні краплі (1 000 000 ОД/10 мл), виготовлені в аптеці	-	7	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Цефазоліну натрію очні краплі (50 мг/мл), виготовлені в аптеці	7	14	У захищеному від світла місці
Рибофлавіну очні краплі (20 мг/мл), виготовлені в аптеці	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
Концентрати для виготовлення розчинів			
Калію йодиду розчин 20 %, концентрований розчин, виготовлений в аптеці	10	10	У захищеному від світла місці
Калію броміду розчин 20%, концентрований розчин, виготовлений в аптеці	30	30	У захищеному від світла місці
Натрію броміду розчин 20%, концентрований розчин, виготовлений в аптеці	30	30	У захищеному від світла місці
Кальцію хлориду розчин 20%, концентрований розчин, виготовлений в аптеці	30	30	У захищеному від світла місці
Кальцію хлориду розчин 50%, концентрований розчин, виготовлений в аптеці	30	30	У захищеному від світла місці

Розробка статті до ДФУ 2.0 «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках»

Таблиці доз ДФУ 1.1 містили інформацію про вищі разові та добові дози для 270 АФІ для дорослих і дітей, з яких значна частина АФІ та відповідних вищих доз були застарілими і потребували перегляду.

5.N.1.2. ВИЩІ РАЗОВІ (ВРД) ТА ВИЩІ ДОБОВІ ДОЗИ (ВДД) ОТРУЙНИХ ТА СИЛЬНОДІЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ¹

(дози наведено у грамах або, де це зазначено, — у мілілітрах, краплях або одиницях дії (ОД))

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопеї та характеризують виключно дані лікарські засоби

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				ВРД	ВДД
▲Aceclidinum	Підшкірно				
▲Acidum arsenicosum anhydricum	Внутрішньо				
*Acidum hydrochloricum dilutum	Внутрішньо				
*Acidum nicotinicum	Внутрішньо				
	Внутрішньовенно (у вигляді натрієвої солі)				
*Acrichinum	Внутрішньо				



5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

5.N.1.3. ВИЩІ РАЗОВІ (ВРД) ТА ДОБОВІ ДОЗИ (ВДД) ОТРУЙНИХ І СИЛЬНОДІЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДІТЕЙ¹

Дози (де не зазначений спосіб застосування) означають кількість препарату при прийомі внутрішньо (*per os*) і виражені або в грамах, або, де це наведено, у мілілітрах, краплях або одиницях дії (ОД)

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопеї та характеризують виключно дані лікарські засоби

Лікарський засіб	До 6 місяців		Від 6 місяців до 1 року		2 роки		3-4 роки		5-6 років		7-9 років		10-14 років	
	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД
▲Acidum arsenicosum anhydricum	Не призначають				0.0002	0.0006	0.0003	0.001	0.0005	0.0015	0.00075	0.002	0.001	0.003
*Acidum hydrochloricum dilutum	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.	5 крап.	15 крап.	7-8 крап.	20 крап.	8-10 крап.	30 крап.
*Acidum nicotinicum	0.005	0.015	0.008	0.024	0.01	0.03	0.015	0.045	0.025	0.075	0.03	0.09	0.05	0.15
*Acrichinum	0.0125	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.04	0.08	0.05	0.1	0.075	0.15	0.1-0.125	0.2-0.25
*Adonisidum	1 крап.	2 крап.	2 крап.	4 крап.	3 крап.	6 крап.	5 крап.	10 крап.	6 крап.	12 крап.	8 крап.	15 крап.	10-15 крап.	20-30 крап.
*Adrenalini hydrochloridum (см. Solutio Adrenalini hydrochloridi 0.1 %)														
*Aethaminalum-natrium	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.04	0.025-0.03	0.05-0.06	0.04	0.08	0.05-0.075	0.1-0.15	0.1-0.15	0.2-0.3



Таблиці потребували перегляду та пояснень

Розробка статті до ДФУ 2.0 «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках»

Запропоновано ввести загальну статтю «РОЗРАХУНКИ ПРИ ВИГОТОВЛЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ» до ДФУ.

У статтю вперше введено :

- термінологію максимальної терапевтичної разової дози (МТРД), максимальної терапевтичної добової дози (МТДД);
- різні способи визначення та розрахунку доз – за віком, масою тіла та площею поверхні тіла;
- рекомендації перевірки доз АФІ;
- формули розрахунку доз (за віком, масою тіла, площею поверхні тіла).

Таблиця 7

Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих

Назва АФІ	Спосіб введення	МРД, Г	МДД, Г	МРТДД, мг/кг на добу	Примітки
Acetylcysteinum Ацетилцистеїн	р.о.	0.2	0.6	8.57	
Acidum acetylsalicylicum Кислота ацетилсаліцилова	р.о.	1.0	3.0	42.86	
Acidum ascorbicum Кислота аскорбінова	р. о.	0.5	1.0	100.00	
	і. в., і. м.	0.050	0,150		

і. м. – внутрішньом'язово;

і. в. – внутрішньовенно;

р. о. – перорально.

Оновлена таблиця містить дані для 92 АФІ:

- спосіб введення;
- МРД;
- МДД;
- МРТДД;
- Примітки.

Публікації та впровадження результатів досліджень

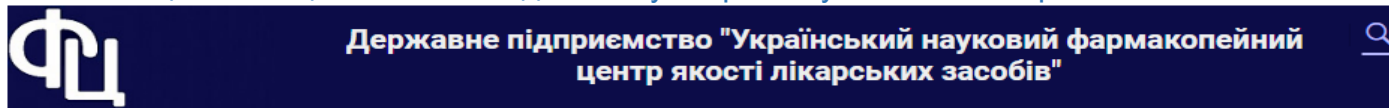
За тематикою опубліковано 37 статей (11 – у закордонних фахових виданнях, 5 із яких індексовані у міжнародній базі Scopus), 28 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 інформаційні листи про нововведення у галузі охорони здоров'я, отримано 5 патентів на корисну модель.

Результати впроваджено до розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ (акти впровадження ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» № 11/580-5 – 11/587-5 від 17.04.2019 р).

Внесені пропозиції до робочого документу ВООЗ QAS/15.620 «Належна фармакопейна практика» пункту «5.2.3 Монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках».

Результати впроваджено в практику лабораторій з аналізу якості лікарських засобів та виробів медичного призначення територіальних Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів та аптек 6 областей України, центральної лабораторії митної служби при Уряді Республіки Таджикистан, центральної лабораторії служби державного нагляду за фармацевтичною діяльністю Міністерства охорони здоров'я та соціального захисту населення Республіки Таджикистан.

Результати впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр: фармацевтичної та токсикологічної хімії Таджицького державного медичного університету ім. А. Сіні, фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету, фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та ін.



Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів"

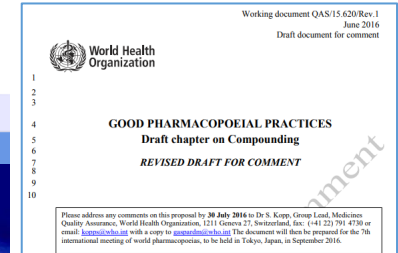
Головна | Про нас | Напрямки діяльності | Журнал «ФАРМАКОМ» | Новини | Інформаційні ресурси | Контакти

Монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках
Державна Фармакопея України >> Проекти текстів та монографій Доповнення 2 до ДФУ другого видання (ДФУ 2.0)

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ

Інформація про ДФУ
ДФУ друге видання (ДФУ 2.0)
– 1-й том ДФУ 2.0

- [Калію броміду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Калію йодиду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Кальцію хлориду розчин 20 %, концентрований розчин](#)
- [Кальцію хлориду розчин 50 %, концентрований розчин](#)
- [Натрію броміду розчин 20 %, концентрований розчин](#)



ДФУ

Connecting People



Дякую за увагу!