

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ЗДОРИК ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 615.014.2:615.07:615.11:615.451

**ФОРМУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО
ФАРМАКОПЕЙНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Автореферат

**дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук**

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
Георгіянец Вікторія Акопівна,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Кучеренко Людмила Іванівна
Запорізький державний медичний
університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

доктор фармацевтичних наук, доцент
Логойда Лілія Святославівна,
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

доктор фармацевтичних наук, доцент
Куценко Сергій Анатолійович
ТОВ «ФІТО-ЛЕК»,
президент

Захист відбудеться «12» листопада 2019 р. о 10⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «11» жовтня 2019 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради, професор

О. А. Рубан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Практика виготовлення лікарських засобів, виготовлених в аптеках (ЛЗВА), розповсюджена у багатьох країнах світу. ЛЗВА є важливою альтернативою та доповненням до лікарських засобів (ЛЗ) промислового виробництва і знаходять застосування в педіатрії, геріатрії, гастроентерології, дерматології, стоматології, онкології, офтальмології, гормональній терапії, ветеринарії, косметології, урології. При цьому, найбільш поширеними є рідкі лікарські форми (ЛФ) (оральні суспензії, розчини, сиropи).

Слід зазначити, що рецептура ЛЗВА країн світу є дуже різною і унікальною. У кожній країні присутні свої національні особливості виготовлення в умовах аптек, що обумовлено як певними традиціями, так і різницею умов і рівня розвитку виробництва. Через зазначені причини у Європейській фармакопеї, з якою гармонізована Державна фармакопея України (ДФУ), та Міжнародній фармакопеї, питання стандартизації ЛЗВА не висвітлені. Передбачається, що у кожній державі на власний розсуд формується концепція якості ЛЗВА, враховуючи свої традиційні прописи, національні особливості виготовлення, ступінь розвитку виробництва, обладнання виробничих аптек, законодавчі вимоги, існуючі проблемні питання та ін. Водночас створення керівництва Належної фармакопейної практики стандартизації ЛЗВА є актуальним для світової фармацевтичної спільноти.

Фактично, національна фармакопейна концепція якості ЛЗВА відсутня. Необхідним є наукове обґрунтування загальних вимог до ЛЗВА та розробка загальних статей на ЛЗВА ДФУ; розробка формату монографій на ЛЗВА; експериментальні дослідження відповідності якості ЛЗВА до вимог загальних статей ДФУ; обґрунтування, розробка та валідація альтернативних методик контролю якості; валідація технології виготовлення ЛЗВА; розробка методології вивчення стабільності і встановлення термінів придатності ЛЗВА; стандартизація фармацевтичних розрахунків і перевірка доз. Слід зазначити, що існуючі вітчизняні наукові і практичні напрацювання з аптечної технології ліків не дають відповіді на дані питання і потребують перегляду, оновлення та доповнення відповідно до сучасних умов та підходів до забезпечення якості ЛЗ. А існуючі нормативні та законодавчі акти потребують гармонізації та узгодження між собою на предмет вимог до якості та виготовлення ЛЗ в умовах аптек.

Отже, нагальним питанням є проведення системних наукових досліджень зі стандартизації ЛЗВА і створення своєї сучасної національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА шляхом формування відповідних науково-обґрунтованих методологічних підходів.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалась відповідно до плану науково-дослідних робіт ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» в рамках наукового напрямку «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Стандартизація». Автор дисертації у складі експертної групи фармакопейного центру був залучений до

обговорення проекту статті 5.2.3 «*Monographs for compounded preparations*» (робочий документ WHO 84QAS/13.526) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Дисертаційна робота є частиною наукових досліджень, що проводяться співробітниками хімічних кафедр Національного фармацевтичного університету (НФаУ) у напрямку стандартизації ЛЗВА і розробки та валідації методик контролю якості ЛЗ. Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949). Тему затверджено на засіданні ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 85 від 16.04.2014 р.) та на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 9 від 28.04.2014 р.).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було формування національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА шляхом розробки науково-обґрунтованих методологічних підходів до стандартизації ЛЗВА на прикладі рідких ЛФ для введення до ДФУ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести огляд застосування ЛЗВА у світі, у тому числі в Україні, та виявити перелік активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), ЛФ, терапевтичних груп, що мають першочерговий пріоритет фармакопейної стандартизації; провести критичний аналіз існуючих проблемних питань виготовлення ЛЗ в умовах аптек України; здійснити критичний аналіз існуючих підходів до фармацевтичних розрахунків, розробки монографій на ЛЗВА, валідації процесів виготовлення ЛЗВА, експериментального вивчення стабільності та визначення термінів зберігання;
- сформувати довідкові таблиці, що містять: перелік сучасних АФІ, які застосовуються для виготовлення рідких ЛЗВА з ГЛЗ; перелік сучасних рідких ЛЗВА зі стандартизованими концентраціями та дисперсійними середовищами для застосування в педіатрії; перелік дисперсійних середовищ із визначеним складом, що можуть застосовуватися при виготовленні рідких оральних ЛФ в умовах аптеки;
- теоретично обґрунтувати фармакопейну концепцію стандартизації ЛЗВА та розробити дизайн проведення досліджень з розробки методологічних підходів;
- теоретично обґрунтувати та розробити структуру і формат монографій ДФУ, порядок розробки монографій, структуру дос'є на ЛЗВА;
- розробити та впровадити у ДФУ монографії на концентровані розчини, виготовлені в аптеках;
- на основі проведеної оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості ЛЗВА визначити стратегію забезпечення якості рідких ЛЗВА, виготовлених як з АФІ, так і з готових лікарських засобів (ГЛЗ); розробити номенклатуру та обґрунтувати методологію розробки стандартних операційних процедур (СОП) для аптек, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ; розробити типові СОП; визначити принципи застосування ГЛЗ та алгоритм прийняття рішень при виготовленні рідких ЛЗВА з ГЛЗ;
- здійснити валідацію технологій виготовлення рідких ЛЗ (оральних розчинів

та суспензій, розчинів концентратів, очних крапель); визначити показники та критерії якості для рідких ЛЗВА;

- теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити придатність та коректність використання традиційних (титриметрія) та сучасних методів експрес-аналізу для контролю якості ЛЗВА (раманівської спектрометрії, рефрактометрії, поляриметрії, хімічних тест-систем);
- теоретично обґрунтувати схему дослідження стабільності рідких ЛЗВА, здійснити експериментальні дослідження на прикладі 16 ЛЗВА у різних формах випуску; сформуванню довідкової таблиці з даними стабільності для рідких ЛЗВА для орального застосування, виготовлених з АФІ та ГЛЗ;
- розробити та впровадити до ДФУ статтю «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», розробити підхід та оновити таблиці вищих разових та вищих добових доз ДФУ.

Об'єкт дослідження: стандартизація ЛЗВА, а саме теоретичне та експериментальне обґрунтування фармакопейної концепції якості ЛЗВА щодо виготовлення, забезпечення та контролю якості на прикладі рідких ЛФ.

Предмет дослідження: розробка загальних статей і окремих монографій на ЛЗВА; визначення показників якості суспензій оральних, розчинів-концентратів та очних крапель аптечного виготовлення на основі фізико-хімічних, хімічних, мікробіологічних методів аналізу; розробка СОП та алгоритму дій при виготовленні ЛЗВА з ГЛЗ; формування переліків АФІ/ГЛЗ та допоміжних середовищ для виготовлення рідких ЛЗВА, що мають стандартизовані концентрації з ГЛЗ і даних щодо їх стабільності; розробка підходу до вивчення стабільності та його застосування при визначенні термінів придатності ЛЗВА для введення до ДФУ та відповідної нормативної документації; розробка підходів до розрахунків при виготовленні ЛЗВА, включаючи дозування, а також розробка таблиць максимальних терапевтичних доз.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані методи: системного аналізу, бібліосемантичний, узагальнення даних. Для оцінки ризиків на етапах виготовлення, контролю якості, зберігання та використання концентрованих розчинів застосовували метод аналізу режимів, наслідків і критичності відмов (ФМЕСА). При виконанні експериментальних досліджень в умовах аналітичної лабораторії використовували методи аналізу: органолептичні, фізичні (потенціометричне визначення рН, капілярна віскозиметрія), фізико-хімічні (високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), рефрактометрія, поляриметрія, раманівська спектрометрія, абсорбційна спектрофотометрія в УФ і видимій областях (СФ)), хімічні (титриметрія, хімічні реакції ідентифікації), мікробіологічні (методи глибинного і двошарового висівання); фармако-технологічні випробування (розмір часток, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси доз, об'єм седиментації), методи математичної статистики з використанням пакету програм Microsoft Office, програмне забезпечення для портативного раманівського спектрометра «First Guard Rigaku» версія 2.2.2.0.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено системні теоретично-експериментальні дослідження зі стандартизації ЛЗВА. Шляхом формування відповідних науково-обґрунтованих методологічних підходів розроблено сучасну національну фармакопейну концепцію якості ЛЗВА в Україні, що полягає у розробці загальних фармакопейних статей та окремих монографій на ЛЗВА.

Вперше проведені дослідження на відповідність фармакопейним вимогам 16 рідких ЛФ, що виготовляються у виробничих аптеках України та світу за фізичними, хімічними та мікробіологічними показниками. Для досліджуваних рідких ЛЗ (оральних розчинів та суспензій, розчинів концентратів, очних крапель) теоретично обґрунтовані та експериментально підтверджені показники якості та вперше проведені дослідження з валідації технології виготовлення, у тому числі, ЛЗ, виготовлених з ГЛЗ.

На основі проведених теоретичних та експериментальних досліджень вперше визначений порядок розробки монографій на ЛЗВА, розроблені та впроваджені до ДФУ національні монографії на концентровані розчини, виготовлені в аптеках: калію броміду розчин 20 %, калію йодиду розчин 20 %, кальцію хлориду розчин 20 % та 50 %, натрію броміду розчин 20 %.

Вперше проведені системні дослідження з оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості рідких ЛФ та визначено загальну стратегію забезпечення якості ЛЗВА. Теоретично обґрунтовано методологію розробки та визначено номенклатуру СОП для аптек, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ. Визначено принципи застосування ГЛЗ при виготовленні ЛЗВА та алгоритм прийняття рішень при виготовленні рідких ЛЗВА з ГЛЗ.

Вперше теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений підхід дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання ЛЗВА на прикладі 16 рідких ЛЗ за фізичними, хімічними, фізико-хімічними та мікробіологічними показниками якості.

Вперше теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено придатність використання методів (якісні реакції, титриметрія, СФ, ТШХ, ВЕРХ) та сучасних методів експрес-аналізу (раманівська спектрометрія, поляриметрія, рефрактометрія, хімічні тест-системи) для ідентифікації, кількісного визначення та дослідження стабільності рідких ЛЗВА. Пріоритет і новизну проведених досліджень з розробки методик кількісного визначення ряду інгредієнтів в ЛЗВА методом спектрофотометрії захищено патентами України на корисну модель: № 123956 U від 12.03.2018, Бюл. 5; № 124009 U від 12.03.2018, Бюл. 5; № 124875 U від 25.04.2018, Бюл. 8; розробки методики кількісного визначення антибіотиків у субстанціях методом поляриметрії – патентом України на корисну модель № 94698 U від 25.11.2014 р., Бюл. № 22; стандартизації тест-засобів на основі фільтрувального паперу для експрес-аналізу АФІ в ЛЗВА – патентом України на корисну модель № 96243 U від 26.01.15 р., Бюл. № 2.

Вперше на підставі аналізу ризиків при виготовленні ЛЗВА науково обґрунтовано розробку та впровадження до національної частини ДФУ статті

«Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках». Вперше проведені дослідження, визначений підхід та оновлені таблиці «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих» розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Теоретично обґрунтовано та впроваджено до національної частини ДФУ розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», «Таблиці максимальних терапевтичних доз активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих», монографії на концентровані розчини: калію броміду розчин 20 %, калію йодиду розчин 20 %, кальцію хлориду розчин 50 %, кальцію хлориду розчин 20 %, натрію броміду розчин 20 % (акти впровадження ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» № 11/580-5 – 11/587-5 від 17.04.2019 р.). Автором дисертації у складі експертної групи ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», було прийнято участь в обговоренні проекту статті 5.2.3 «Monographs for compounded preparations» ВООЗ (робочий документ WHO 84QAS/13.526) та надані рекомендації щодо змін у структурі та послідовності викладення монографій на ЛЗВА.

Сформовані переліки АФІ і відповідних ГЛЗ, які їх містять, що наявні на фармацевтичному ринку України, та використовуються для виготовлення рідких ЛЗВА зі стандартизованими концентраціями у світі; сформований перелік дисперсійних середовищ для виготовлення рідких ЛЗВА, що використовуються у світовій фармацевтичній практиці, та обрані необхідні для включення до ДФУ; сформовані довідкові таблиці стабільності та умов зберігання рідких ЛЗВА при виготовленні їх з АФІ, твердих чи ін'єкційних ГЛЗ.

Розроблено методологію написання СОП для аптек, що мають ліцензію на виробництво ЛЗ, запропонована типова структура і зміст СОП для виробничих аптек. За результатами дослідження розроблено СОП технології виготовлення, контролю якості та застосування тест-систем в умовах аптек, потенціометричного визначення рН, які відображені в інформаційних листах про нововведення у галузі охорони здоров'я № 119-2014 та № 190-2017.

За результатами експериментальних досліджень стабільності рідких ЛЗ встановлені терміни та умови зберігання для 16 ЛЗВА. Стандартизовано рідкі ЛЗ для орального застосування (виготовлені як із субстанцій, так і з ЛЗ промислового виробництва), очні краплі, концентровані розчини, виготовлені в аптеках.

Розроблені методики контролю якості ЛЗВА впроваджено в практику: лабораторій з аналізу якості ЛЗ та виробів медичного призначення територіальних Державних служб з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Волинській, Житомирській, Рівненській, Сумській, Харківській, Черкаській областях 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, виробничих аптек

ТДВ «Рівнефармація», КПОЗ ЦРА № 63 м. Куп'янська Харківської області; та у 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 ім. Д. Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проводились дослідження.

У комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто здобувачем здійснено:

- науковий аналіз та інтерпретацію джерел літератури щодо сучасного стану застосування, проблем виготовлення, підходів до стандартизації та досліджень стабільності ЛЗВА;
- постановку цілей і завдань досліджень, розробку дизайну дослідження, а також планування усіх експериментальних робіт;
- визначення порядку розробки монографій на ЛЗВА ДФУ і формату їх викладення; визначення загальної стратегії забезпечення якості ЛЗВА; валідації технології виготовлення рідких ЛЗВА та розробки підходу дослідження стабільності ЛЗВА на прикладі 16 рідких ЛЗ; науковий аналіз результатів експериментальних досліджень;
- теоретичне обґрунтування придатності та коректності використання традиційних та сучасних методів експрес-аналізу; а також наукове забезпечення розробки і валідації методик якісного та кількісного визначення АФІ в ЛЗВА для контролю якості і досліджень стабільності;
- формування довідкових переліків АФІ/ГЛЗ та допоміжних середовищ для виготовлення рідких ЛЗВА, що мають стандартизовані концентрації з ГЛЗ, даних щодо їх стабільності, термінів і умов зберігання; дисперсійних середовищ з визначеним складом, для застосування при виготовленні рідких оральних ЛЗВА;
- планування, наукове обґрунтування та оформлення методологічних підходів щодо доповнення та оновлення таблиць максимальних рекомендованих терапевтичних доз АФІ, розробку статті ДФУ «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках».

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях зазначено за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку публікацій.

Співавторами наукових праць захищено такі дисертації: Валієв А. Х. «Розробка методик кількісного визначення антибіотиків і вивчення стабільності їх розчинів, виготовлених в аптеці», 2015 р.; Штрімайтіс О. В. «Стандартизація та забезпечення якості концентрованих розчинів, виготовлених в умовах

аптеки», 2015 р.; Прокопець В. В. «Стандартизація методик та реагентів для експресного визначення інгредієнтів в екстемпоральних лікарських формах», 2017 р.; Альфред-Угбенбо Д. С. «Розробка та валідація методик контролю якості суспензій, що містять діуретики, аптечного виготовлення та вивчення їх стабільності», 2018 р.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень викладались на вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях: Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів і молодих вчених (Чернівці, 2012, 2013); VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013); Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); IV всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014); науково-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. А. Сино с международным участием (Душанбе, 2014, 2015); Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 2015); International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017); Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація XXI ст.: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); International Pharmaceutical Conference «Science and practice» (Каунас, Литва, 2016, 2017); X Ukrainian scientific conference for students and young scientists with international participation «Current chemical problems» (Вінниця, 2017); VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, Казахстан, 2017); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 2018); Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017, 2018, 2019).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків, які винесені окремим томом. Обсяг основного тексту дисертації становить 290 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 21 таблицею, 34 рисунками. Список використаних джерел містить 488 найменувань, з них 348 латиницею, 140 кирилицею.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 37 статей (11 – у закордонних фахових виданнях, 5 із яких у виданнях, що індексовані у наукометричній базі Scopus), 28 тез доповідей, 2 інформаційні листи про нововведення у галузі охорони здоров'я, отримано 5 патентів на корисну модель.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертаційна робота присвячена експериментальному та теоретичному вирішенню наукової проблеми, що полягає в розробці методологічних підходів фармакопейної стандартизації та створенні фармакопейної концепції якості ЛЗВА для ДФУ.

Розділ 1. Застосування лікарських засобів, виготовлених в аптеках, аналіз проблемних питань їх виготовлення та стандартизації (огляд літератури). В огляді літератури проаналізовано сучасний досвід та стан використання ЛЗВА у різних країнах світу: Австралії, Білорусі, Великобританії, Данії, Іспанії, Литві, Малайзії, Нігерії, Нідерландах, Німеччині, Новій Зеландії, Польщі, Португалії, Росії, Словенії, США, Таджикистані, Україні, Фінляндії, Франції, Швеції, Швейцарії та ін. Встановлено, що у різних країнах світу ЛЗВА широко застосовуються у педіатрії, геріатрії, гастроентерології, дерматології, стоматології, онкології, офтальмології, ветеринарії, гормональній терапії, урології, косметології, фізіотерапії, тощо. За результатом аналізу рецептури різних країн виявлено, що найбільш розповсюдженими є рідкі та тверді оральні ЛЗВА, а саме розчини, суспензії, сиропи, порошки, капсули, таблетки. Асортимент АФІ для приготування рідких та твердих оральних засобів нараховує близько 300 найменувань з 38 терапевтичних груп, з яких найбільш часто використовуваними субстанціями є гідрохлоротіазид, глюкоза, каптоприл, спіронолактон, фенобарбітал. Окремим пунктом винесено проблематику аптечного виготовлення рідких оральних ЛФ з ГЛЗ промислового виробництва, використання середовищ/носіїв при виготовленні та їх вплив на органолептичні характеристики та стабільність. Сформовано довідкові переліки: АФІ і ГЛЗ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, і допоміжних середовищ, придатних для виготовлення рідких ЛЗВА. У розділі 1 також наведений огляд світових тенденцій дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання ЛЗВА; проаналізовані сучасні публікації щодо дослідження стабільності ЛЗВА, що виготовлені з ГЛЗ, за результатами аналізу сформовані таблиці стабільності, умов та термінів зберігання оральних рідких ЛЗВА.

З метою визначення необхідних умов для підтримки та розвитку аптечного виготовлення, були проаналізовані проблемні питання виготовлення та стандартизації ЛЗВА в Україні та світі. За результатами аналізу виявлено наукову проблему, котра полягає у відсутності національної фармакопейної концепції якості вітчизняних ЛЗВА, яка б враховувала сучасні вимоги до ЛЗ та національні особливості виготовлення та контролю якості.

Розділ 2. Обґрунтування національної фармакопейної концепції якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Дизайн, матеріали та методи досліджень. У розділі 2 наведено обґрунтування створення державної фармакопейної концепції стандартизації ЛЗВА, що відповідає сучасному рівню стандартизації ЛЗВА у світі і враховує національні особливості виготовлення та контролю якості, умови та обладнання виробничих аптек, законодавчі вимоги і актуальні проблемні питання (рис. 1). За текстом наведено дизайн, планування досліджень (табл. 1) та бази їх проведення; матеріали, методи досліджень і

ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ				
Нестерильні ЛЗВА*	Стерильні ЛЗВА*	Розрахунки при виготовленні	Дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання	Забезпечення якості ЛЗВА*
Вимоги до лікарських форм*	Внутрішньоаптечна заготовка, м'які ЛЗВА, порошки, супозиторії та песарії	Розрахунки при виготовленні	Процедура дослідження стабільності та визначення термінів і умов зберігання	Персонал,* умови виготовлення та обладнання,* документація,* валідація виготовлення
Рідкі ЛЗВА (суспензії, розчини, сиропи, настої, відвари), очні краплі та мазі, назальні краплі, розчини для ін'єкцій та інфузій		Принципи дозування та розрахунок доз	Таблиця термінів придатності	Показники якості, допуски вмісту,* контроль якості*
МОНОГРАФІЇ НА ЛЗВА				
Підхід до розробки монографій				
Монографії на внутрішньоаптечну заготовку		Монографії на офіційнальні/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. 1 – Національна фармакопейна концепція якості ЛЗВА

обладнання, використані при проведенні експериментальних робіт зі стандартизації ЛЗВА. Запропонована фармакопейна концепція якості ЛЗВА ДФУ полягає у розробці загальних статей щодо вимог до стерильних і нестерильних ЛЗВА, фармацевтичних розрахунків при виготовленні, експериментальних досліджень стабільності та визначення термінів і умов зберігання, стратегії забезпечення якості ЛЗВА, з подальшою розробкою підходу до створення монографій на внутрішньоаптечну заготовку (ВАЗ), напівфабрикати та офіційні ЛЗВА (рис. 1). Апробацію методологічних підходів проводили на прикладі застосовуваних в медичній практиці рідких ЛЗВА, виготовлених із субстанцій чи ГЛЗ (таблетки, порошки для інфузій), а саме: суспензіях оральних – азитроміцину (20 мг/мл), гідрохлоротіазиду (5 мг/мл), спіронолактону (5 мг/мл), фуросеміду (5 мг/мл); комбінованій суспензії оральній з фуросемідом і каптоприлом (по 2,5 мг/мл кожної); очних краплях – бензилпеніциліну натрію (1000000 ОД/10 мл), цефазоліну натрію (50 мг/мл), рибофлавіну (20 мг/мл); концентрованих розчинах: калію броміду розчину 20%, калію йодиду розчину 20 %, кальцію хлориду розчину 20 % та 50 %, натрію броміду розчину 20 %. Виготовлення тестових серій для визначення показників якості, валідації технології виготовлення та дослідження стабільності рідких ЛФ проводили на базі аптек № 6, «Леда» м. Харків, КПОЗ ЦРА № 63 м. Куп'янська Харківської області та кафедри аптечної технології ліків НФаУ; дослідження фармако-технологічних характеристик суспензій і сиропів – на базі Науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ, а також на кафедрі промислової фармації НФаУ; валідацію аналітичних методик, дослідження стабільності і розробку та стандартизацію тест-систем – на базі кафедри фармацевтичної хімії; якості, стандартизації і сертифікації НФаУ, Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів і Коледжу НФаУ; дослідження мікробіологічної чистоти – на базі кафедри біотехнології НФаУ, під керівництвом проф. Стрілець О. П., і лабораторії «Вімм-Білл-Данн Україна»; аналіз на портативному раманівському спектрометрі – на базі компанії «Спектран».

Розділ 3. Формування підходу до розробки монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках. За результатами аналізу світової практики розробки монографій на ЛЗВА (фармакопей Великої Британії (BP), США (USP), Республіки Білорусь (ФРБ), Чеської Республіки, національних формулярів Німеччини (NRF), Малайзії (MEF), Франції (FNF), Сербії, Іспанії, Португалії (FGP)) виявлені відмінності у змісті та структурі монографій та виділені найбільш характерні складові частини, що можуть бути використані при формуванні вітчизняного підходу до розробки фармакопейних монографій (табл. 2).

Монографії на ЛЗВА фармакопей та національних формулярів, як правило, містять: посилання на загальну статтю для конкретної ЛФ, методики ідентифікації та випробування, допуски вмісту АФІ, опис методу кількісного визначення, поетапне викладення технології виготовлення, посилання на наукові джерела, опис субстанцій, які використовують для виготовлення, зберігання, термін придатності. Додатково можуть бути вказані протипоказання ЛЗ, побічна дія, дозування (як в сигнатурі) та запобіжні заходи при виготовленні і використанні.

Дизайн проведення досліджень

Предмет дослідження	Зміст досліджень
Монографії на ЛЗВА	
Підхід до розробки монографій	Розробка структури, формату і порядку розробки монографій, структура досьє
Монографії на ВАЗ	Апробація підходу. Розробка 5 монографій на розчини-концентрати
Розробка та валідація методик контролю якості	
Методики ідентифікації та кількісного визначення	Розробка і валідація методик ідентифікації та кількісного визначення (більше 70 методик)
Дослідження стабільності, визначення термінів і умов зберігання	
Підхід до експериментальних досліджень стабільності	Розробка процедури дослідження стабільності та визначення термінів і умов зберігання. Апробація підходу на прикладі рідких ЛЗВА – суспензій, очних крапель, концентрованих розчинів
Терміни придатності і умови зберігання рідких ЛЗВА	Експериментальне дослідження стабільності 16 рідких ЛЗВА за фізичними, хімічними і мікробіологічними характеристиками. Обґрунтування використання ТШХ для контролю стабільності ЛЗВА, виготовлених із синтетичних АФІ
Довідковий перелік термінів та умов придатності рідких ЛЗВА	Довідковий перелік з підтвердженими даними стабільності, умов та термінів зберігання 144 рідких ЛЗВА, що виготовляються з ГЛЗ
Система забезпечення якості ЛЗВА	
Актуальність впровадження, система забезпечення якості ЛЗВА	Анкетування співробітників виробничих аптек України
	Визначення організаційної структури системи забезпечення якості на прикладі рідких ЛЗВА
Оцінка ризиків при виготовленні і контролі якості	Визначення факторів та ризиків при виготовленні рідких ЛЗВА
Стандартизація ЛЗВА, виготовлених із субстанцій та ГЛЗ	Визначення показників якості та стандартизація рідких ЛЗВА, виготовлених з АФІ і ГЛЗ Формування довідкових переліків: <ul style="list-style-type: none"> • АФІ для виготовлення рідких ЛЗВА (160 найменувань); • рідких ЛЗВА для педіатрії (114 найменувань); • середовищ для виготовлення рідких ЛЗВА (22 найменування)
Розробка СОП	Визначення номенклатури та обґрунтування методології; розробка структури і формату типового СОПу на написання СОП; <ul style="list-style-type: none"> • СОП на прийняття рішень при виготовленні ЛЗВА з ГЛЗ.
Підходи до валідації технології виготовлення	
Валідація виготовлення рідких ЛЗВА	Валідації технологій виготовлення рідких ЛЗВА. Апробація підходу на прикладі 8 суспензій, 5 розчинів концентратів, 3 очних крапель
Фармако-технологічні випробування	Дослідження фармако-технологічних характеристик суспензій
Контроль якості	
Теоретичне обґрунтування та експериментальне визначення придатності та коректності використання методик	Титриметрія, кількісне визначення (більше 30 методик)
	Рефрактометрія, кількісне визначення (5 найменувань)
	Поляриметрія, кількісне визначення (3 найменування)
	Раманівська спектроскопія (більше 30 найменувань АФІ, ЛЗВА і ГЛЗ)
	Хімічні тест-системи (більше 30 АФІ)
Розрахунки при виготовленні	
Розрахунки при виготовленні	Розробка статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», розрахунок та перевірка доз
Таблиця доз	Розробка підходу щодо доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз, створення таблиці (92 найменування)

Структура монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення

Розділи монографій на ЛЗВА	BP	USP	MEF	FNF	NRF	FGP	ФРБ
Назва	+	+	+	+	+	+	+
Фізико-хімічні, фармацевтичні властивості, ризики застосування	-	-	-	-	+	+	+
Склад ЛЗВА	+	+	+	+	+	+	+
Допуски вмісту активних інгредієнтів	+	+	-	-	-	-	-
Технологія виготовлення	+	+	+	+	+	+	-
Примітка (особливості виготовлення)	-	+	+	-	-	-	-
Вимоги загальної статті до ЛФ	+	+	-	-	-	-	-
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	-	-	+	-	+	+	-

Проблема створення підходу до розробки монографій на ЛЗВА є актуальною не лише для ДФУ, але й інших фармакопей світу. Підтвердженням цьому є розробка керівництв Належної фармакопейної практики ВООЗ, а саме, проекту статті щодо розробки монографій на ЛЗВА (84QAS/13.526). Дана стаття включає основні положення розробки монографій та визначає: номенклатуру ЛЗВА, відповідальних за розробку монографії, обов'язкові розділи, типові літературні джерела, способи встановлення стабільності та термінів придатності стерильних та нестерильних ЛЗВА, підтверджуючу документацію. Автор дисертації у складі експертної групи ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» приймав участь в обговоренні даного документу та оформленні рекомендацій щодо необхідності внесення змін та редагування стосовно структури та порядку викладення монографій на ЛЗВА.

Вперше обґрунтовано формат монографій на ЛЗВА для ДФУ, описані обов'язкові та не обов'язкові розділи монографії, наведені приклади їх викладення (табл. 3) та запропонований поетапний підхід до їх розробки (рис. 2). До розробки фармакопейної концепції були залучені фахівці ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» Гризодуб О. І., Товмасян Є. К., Котов А. Г. та співробітники фармакопеї США Schnatz R. G. і Sun J. H.

Розділи монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках

№ з/п	Назва розділу монографії	Примітка
1.	Назва	обов'язкова частина
2.	Склад	обов'язкова частина
3.	Допуски вмісту	обов'язкова частина
4.	Технологія виготовлення	обов'язкова частина
5.	Посилання на відповідність вимогам загальної статті фармакопеї	у разі потреби
6.	Властивості (опис)	обов'язкова частина
7.	Ідентифікація	обов'язкова частина
8.	Випробування	обов'язкова частина
9.	Кількісне визначення	обов'язкова частина
10.	Термін придатності	обов'язкова частина
11.	Умови зберігання	обов'язкова частина
12.	Маркування	у разі потреби/ за відсутності даних у загальній статті
13.	Посилання на регуляторні документи	у разі потреби
14.	Застереження	у разі потреби
15.	Застосування	у разі потреби

Ініціація роботи з розробки монографії має бути обґрунтованою в першу чергу з точки зору розповсюдженості пропису та потреби пацієнтів у ЛЗВА. Розробці монографії на ЛЗВА має передувати проведення значного обсягу робіт з огляду літератури, теоретичного обґрунтування показників якості та експериментальних досліджень. Фармакопейні монографії на ЛЗВА мають розроблятися за участю фахівців та вчених закладів вищої освіти, наукових установ, аптек, рецензуватися та затверджуватися фахівцями фармакопейного центру за участі його експертних рад. Основними джерелами інформації мають бути результати експериментальних досліджень та наукові літературні дані. Для включення у ДФУ перевага надається тим прописам ЛЗВА, до складу яких входять субстанції, на які наявні монографії у ДФУ.

Лабораторні дослідження мають включати розробку та валідацію аналітичних методик, валідацію технології виготовлення та дослідження стабільності. Національною особливістю підходу з розробки монографій є застосування підтверджувального підходу при проведенні контролю якості ЛЗВА, який має на меті підтвердити, що фармацевт виготовив препарат правильно, тому обов'язковим у монографії є наведення деталізованої технології виготовлення. Також особливістю є включення декількох методик ідентифікації та кількісного визначення, за умови їх валідації, які можуть бути відтворені як в умовах лабораторій з контролю якості, так і виробничих аптек за вибором аналітика у залежності від доступності реактивів чи аналітичного обладнання.

Після проведення експериментальних та інформаційно-аналітичних досліджень всі результати заносяться у досье визначеного формату та створюється проект монографії. Процедура передбачає обговорення проекту, допрацювання, внесення виправлень та проведення громадського обговорення проекту не менше 90 днів. Після успішного завершення всіх етапів монографія на ЛЗВА затверджується та публікується у ДФУ.

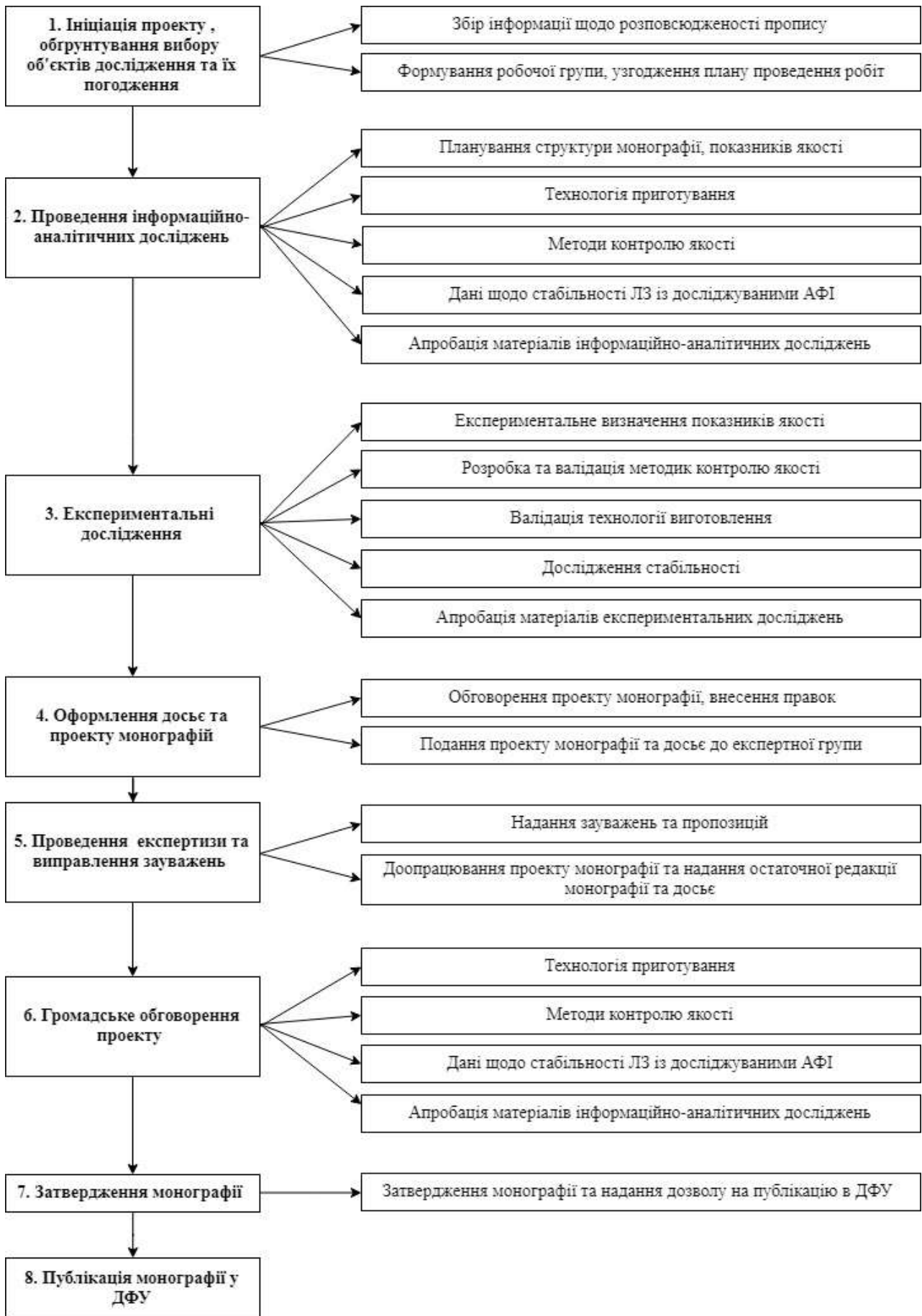


Рис. 2 – Алгоритм розробки монографій на ЛЗВА для введення до ДФУ

За запропонованою процедурою розроблено 5 монографій на розчини-концентрати: калію броміду розчин 20 %; калію йодиду розчин 20 %; кальцію хлориду розчин 20 %; кальцію хлориду розчин 50 %; натрію броміду розчин 20 %, які включені до другого видання ДФУ Доповнення 2. Результати експериментальних досліджень з визначення показників якості, валідації технології та аналітичних методик, вивчення стабільності наведені у розділах 4-6.

Розділ 4. Передумови та підходи до забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Вперше проведені комплексні дослідження зі стандартизації ЛЗВА на прикладі рідких ЛФ, а саме, розчинів-концентратів, очних крапель, оральних суспензій, виготовлених як із субстанцій, так з ЛЗ промислового виробництва.

Основними вимогами до ЛЗ є їх ефективність та безпечність, незалежно від їх місця виготовлення чи виробництва. Запорукою цього є належне виготовлення, контроль якості, відповідне зберігання і використання, тобто наявність системного підходу до забезпечення якості. Сучасними підходами до забезпечення якості ЛЗ є якість шляхом розробки (quality by design (QbD)) та процесна аналітична технологія (PAT), основні положення яких були використані для формування системи забезпечення якості ЛЗВА. Досягнення належного рівня якості ЛЗВА може бути представлене у вигляді покрокового алгоритму, який включає розуміння продукту та процесів, дотримання належних правил та процедур при виготовленні, впровадження системи управління якістю та має ґрунтуватися на ідентифікації та оцінці ризиків. При застосуванні QbD підходу до виготовлення ЛЗВА можна виділити чіткі етапи: визначення показників якості, що підтверджують якість (ефективність та безпеку) ЛЗВА; вивчення національних традицій, досвіду і наукових літературних даних; валідацію технології виготовлення; контроль якості (рис. 3).

У розділі наведені результати анкетування провізорів та фармацевтів виробничих аптек України (середній стаж роботи 18 років) стосовно актуальності впровадження положень системи забезпечення якості в аптеках, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ відповідно до положень належної практики виготовлення (GPP). Анкета включає 44 питання щодо основних положень системи забезпечення якості ЛЗ.

За результатами проведеного опитування отримано позитивну оцінку стосовно впровадження міжнародного досвіду створення системи забезпечення якості у виробничих аптеках України. З метою визначення стратегії забезпечення якості рідких ЛЗВА (оральних суспензій, очних крапель, розчинів-концентратів) здійснено якісну та кількісну оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості рідких ЛЗВА. Ідентифіковані групи ризиків пов'язані з правильністю виписування рецепту, приміщенням та обладнанням, вихідною сировиною, персоналом, закупорювальним матеріалом, виготовленням, контролем якості. Кількісну оцінку ризиків здійснювали шляхом анкетування 96 працівників виробничих аптек з 7 областей України, які залучені до виготовлення ЛЗВА.



Рис. 3 – Застосування підходу якості шляхом розробки до ЛЗВА

За результатами кількісної оцінки ризиків на етапах виготовлення, контролю якості, зберігання та використання рідких ЛЗВА методом FMECA встановлено, що вагомими факторами виникнення дефектів при виготовленні ЛЗВА є неналежний рівень підготовки приміщень, обладнання, вихідної сировини, персоналу, закупорювального матеріалу, допущення помилок при виготовленні та контролі якості. Встановлено, що найвище значення пріоритетного числа ризику (ПЧР) характерне для стадій підготовки персоналу та обладнання, технологічних стадій (змішування, розчинення, розтирання (розмір часток АФІ для суспензій)), використання невалідованих аналітичних методик, невідповідна підготовка закупорювального матеріалу та зберігання (рис. 4). Найбільш вірогідними наслідками є: невідповідність показникам якості, зменшення термінів придатності, додаткові витрати часу та коштів, нанесення шкоди здоров'ю пацієнта.

Проведені дослідження з ідентифікації та кількісної оцінки ризиків при виготовленні, аналізу сучасних підходів до забезпечення якості ЛЗ дали змогу визначити стратегію забезпечення якості ЛЗВА. Визначена стратегія має враховувати всі можливі фактори, що впливають на кінцевий результат, та попереджати виникнення можливих ризиків, і складається з таких частин: аналіз рецепту, персонал, нормативна база, методична база, умови виготовлення та обладнання, документація, відпуск, властивості АФІ та допоміжних речовин, дизайн виготовлення, виготовлення, тара та упаковка, контроль якості, стабільність, маркування, що графічно відображено на діаграмі Ішикави (рис. 5).

Загальноприйнятною практикою виготовлення ЛЗВА у світі є використання комерційно доступних твердих чи ін'єкційних ЛФ шляхом простого подрібнення (розтирання) таблеток, розкриття капсул, ампул з розчином або флакону з порошком для ін'єкцій та подальшого додавання дисперсійного середовища. Відповідно до сучасного законодавства (ДФУ) ГЛЗ можна використовувати як джерело АФІ за умови зазначення цього лікарем у прописі. Виготовлення ЛЗВА з ГЛЗ зазвичай здійснюють як крайню міру у випадку недоступності субстанцій або альтернативних ЛЗ чи ЛФ. Нами було визначено алгоритм прийняття рішень для працівників виробничих аптек щодо виготовлення ЛЗВА з ГЛЗ (рис. 6).

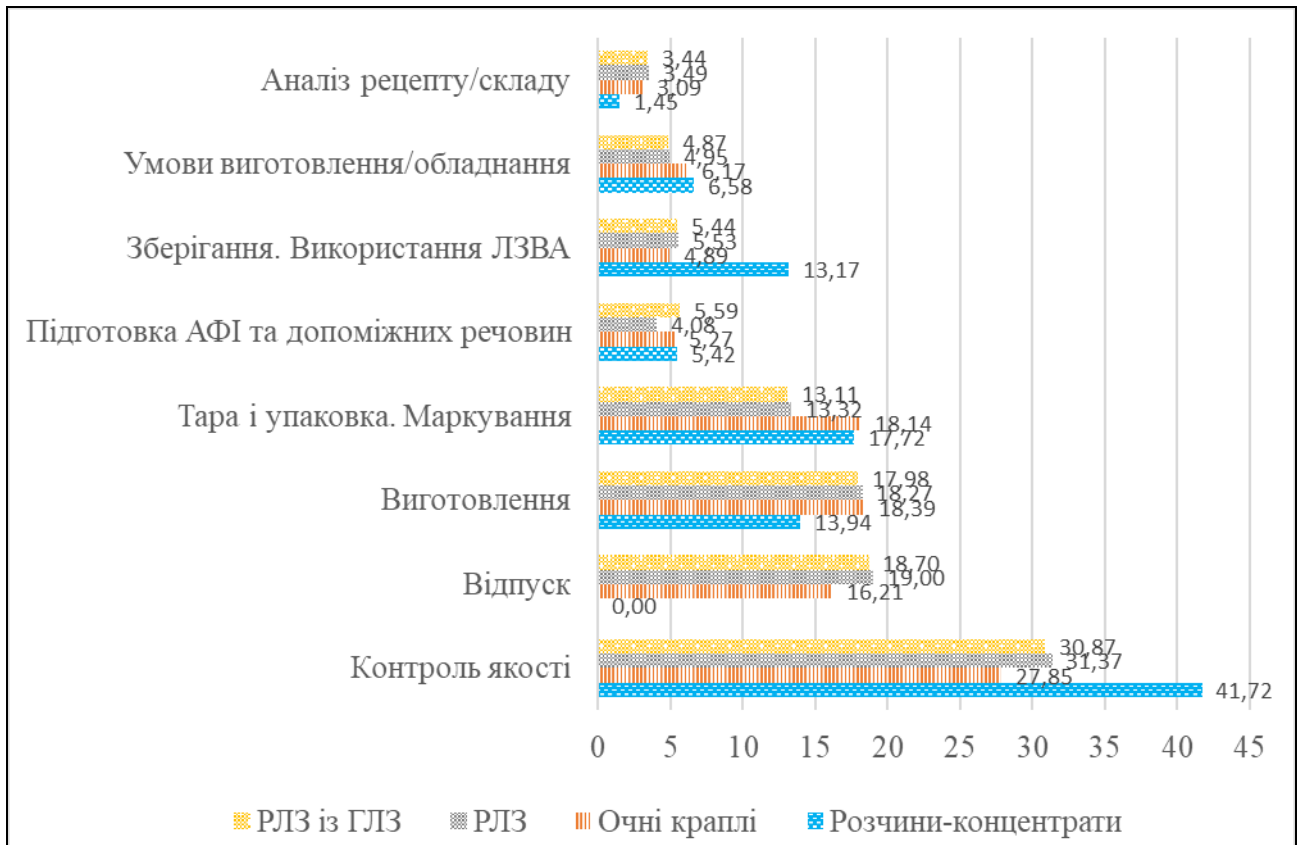


Рис. 4 – Співвідношення значень ПЧР на етапах виготовлення і контролю якості рідких ЛЗВА



Рис. 5 – Стратегія забезпечення якості ЛЗВА

Оскільки підходи до стандартизації ЛЗ, виготовлених таким чином, не висвітлені у вітчизняній методичній або науковій літературі, за розробленою стратегією забезпечення якості ЛЗВА нами були проаналізовані та встановлені основні ризики при виготовленні з ГЛЗ, що пов'язані зі зміною фізичних, хімічних, мікробіологічних характеристик ЛФ, нестандартизованою технологією, нестабільністю ЛЗВА.

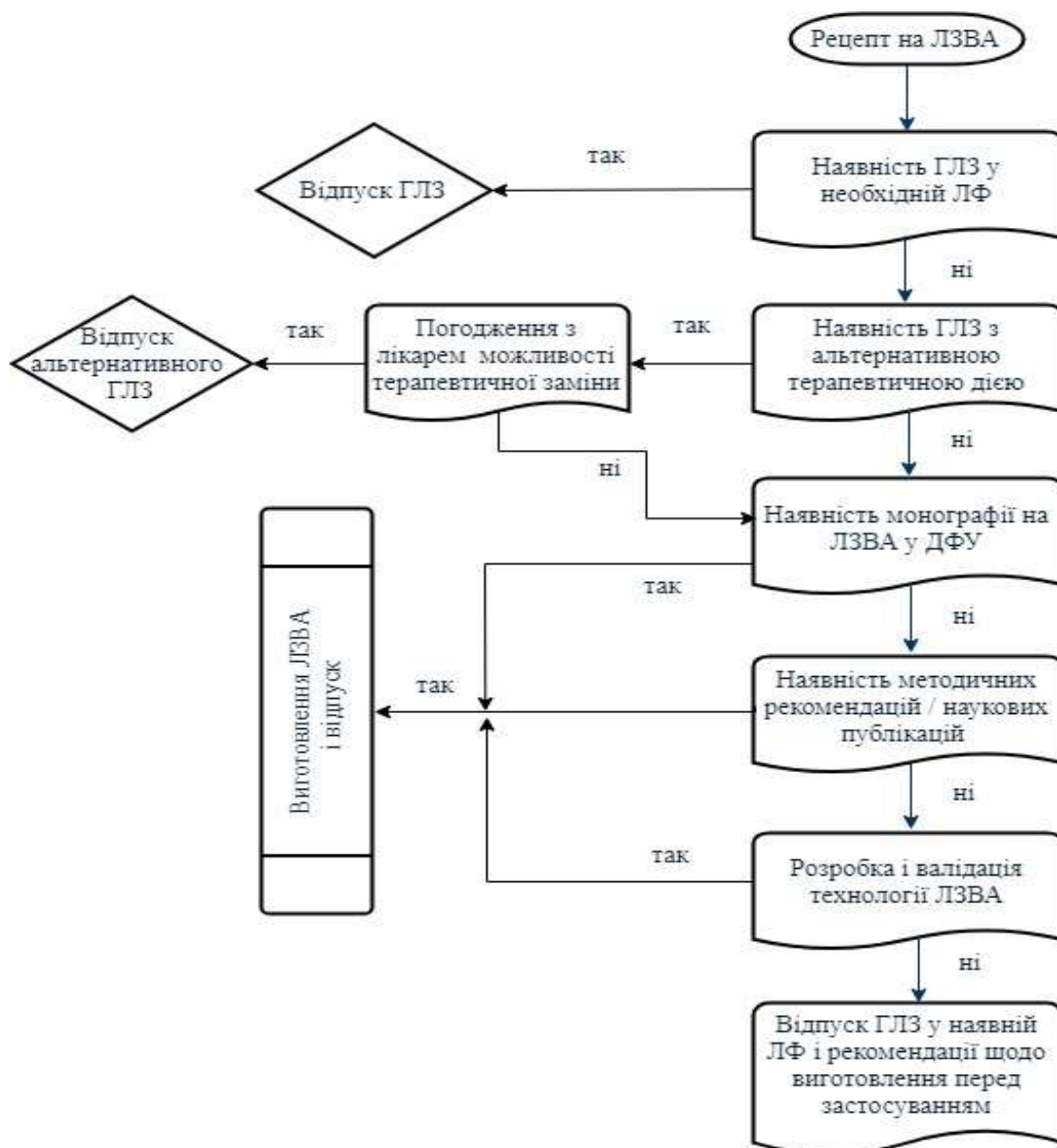


Рис. 6 – Алгоритм прийняття рішення щодо виготовлення ЛЗВА з ГЛЗ

Виготовлення з ГЛЗ не є стандартним рішенням для національної аптечної практики, що потребує розробки, аналізу літературних даних, проведення експериментальних досліджень та формування методичних рекомендацій підвищення кваліфікації персоналу аптек. При виготовленні із ГЛЗ важливо, щоб всі інгредієнти в препараті вважалися допустимими до застосування відповідно з призначенням, були сумісними у даній ЛФ, не впливали на загальну ефективність, якість, чистоту та стабільність препарату. Важливим етапом є дизайн виготовлення, який включає валідацію технології, визначення показників та критеріїв якості препарату. Допуски вмісту АФІ для таких ЛЗВА мають бути не менше $\pm 10\%$, якщо вміст АФІ у ГЛЗ пограничний зі специфікацією і близький до 90% , то існує велика імовірність, що ЛЗВА не буде відповідати вимогам. Допоміжні речовини ГЛЗ значно ускладнюють проведення хімічного контролю якості, що, з одного боку, вимагає використання більш складних методів аналізу та розробки і валідації методик, а з іншого – виготовлення таких ЛЗВА без проведення ґрунтовних

експериментальних досліджень є можливим екстемпорально (на вимогу), під наглядом. Безумовно терміни придатності ГЛЗ не можуть бути перенесені на виготовлений з нього ЛЗВА та залежать від сукупності факторів (фізико-хімічних властивостей компонентів, укупорювальної системи, умов зберігання). Тому термін придатності встановлюють мінімальний з врахуванням очікуваного терміну лікування, або, у разі сумніву та для розширення терміну придатності, проводять експериментальні дослідження стабільності.

Впровадження належної системи документації становить невід'ємну частину системи забезпечення якості, одним із важливих елементів якої є стандартні операційні методики або стандартні робочі методики, розробка яких передбачена вимогами до виготовлення в Україні, але не набула широкого впровадження в практику. У роботі представлено методологію розробки СОП для виробничих аптек, запропоновано їх систематизацію (табл. 4), викладено процедуру на розробку та написання СОП, яка апробована на СОП потенціометричного визначення рН в умовах аптек та СОП на виготовлення та використання тест-систем на основі фільтрувального паперу в умовах аптек, що впроваджені у вигляді інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я.

Таблиця 4

**Систематизація та перелік типових СОП відповідно до системи
забезпечення якості виробничих аптек**

№	Назва розділу	Приклади СОП
1	2	3
1.	Забезпечення якості	Процедури загального характеру; основні етапи організації системи забезпечення якості та належної аптечної практики, контролю якості; адміністративні обов'язки; порядок розробки СОП
2.	Персонал	Підбір персоналу; навчання; підвищення кваліфікації; адміністративні обов'язки; порядок надання інформації населенню; консультації лікарів; відпуск ЛЗВА населенню та лікувально-профілактичним установам; гігієна праці
3.	Приміщення та обладнання	Порядок догляду за умовами виготовлення, контролю якості, зберігання ЛЗ; прибирання приміщень; контроль температури та вологості повітря; виконання санітарно-епідеміологічних вимог; технічне обслуговування, підготовка до роботи, очищення обладнання; забезпечення роботи аналітичного обладнання
4.	Документація	Порядок заповнення і зберігання документації
5.	Технологія виготовлення	Підготовка діючих та допоміжних речовин; технологічні операції; отримання води очищеної; підготовка посуду, укупорювальних матеріалів; порядок зберігання; упаковка, маркування; порядок дій в надзвичайних ситуаціях
6.	Контроль якості	Порядок проведення внутрішньоаптечного контролю якості при виготовленні та реалізації ЛЗВА; вхідний контроль, зважування на вагах; потенціометричне визначення рН; загальний підхід проведення кількісного визначення методом титриметрії та ін.
7.	Проведення робіт за контрактом	Порядок складання та підписання контракту; ремонтні роботи; зовнішній аудит; контроль якості ЛЗ у незалежній лабораторії; порядок відбору проб та їх транспортування для аналізу якості

1	2	3
8.	Скарги та відкликання	Порядок зберігання та повернення постачальникам забракованої сировини, ЛЗ; про скарги населення на якість ЛЗ, надання неякісних послуг, вирішення конфліктних ситуацій; про виявлення надання інформації про побічну дію ЛЗВА
9.	Самоінспекція	Порядок проведення самоінспекції; порядок перегляду СОП; дотримання вимог СОП; оцінка стану приміщень і обладнання

Розділ 5. Підходи до стандартизації виготовлення та контролю якості рідких лікарських засобів, виготовлених в аптеках. У розділі викладено теоретичне обґрунтування вибору показників якості розчинів-концентратів, очних крапель та суспензій, виготовлених із субстанцій та ГЛЗ; запропонований підхід до валідації технології виготовлення ЛЗВА; наведені результати експериментальних досліджень з валідації технології та експериментального визначення показників якості на прикладі 16 найменувань рідких ЛФ. При визначенні показників якості досліджуваних ЛЗВА порівнювали загальні фармакопейні вимоги до ЛФ, вимоги наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. та враховували національні особливості виготовлення та контролю якості ЛЗВА. Основним питанням було визначення вимог загальних статей ДФУ, які забезпечуються для рідких ЛЗВА. Для суспензій аптечного виготовлення були визначені наступні показники якості та критерії до них: ідентифікація, кількісний вміст (допуски вмісту $\pm 10\%$), розмір часток (1 мкм–20 мкм для виготовлених із субстанцій, 1 мкм–50 мкм – з твердих ЛФ), однорідність дозованих одиниць ($\leq 15,0\%$), однорідність маси доз ($\leq 10\%$), мікробіологічна чистота ТАМС/ТУМС/*E.coli* ($< 100/< 10/-$) та об'єм седиментації (не менше 0,9). Для очних крапель були визначені: ідентифікація, кількісний вміст (допуски вмісту $\pm 10\%$), прозорість, кольоровість, механічні домішки, рН, стерильність (відсутність росту мікроорганізмів). Для розчинів-концентратів: ідентифікація, кількісний вміст (допуски вмісту $\pm 5\%$), прозорість, кольоровість, рН, мікробіологічна чистота ТАМС/ТУМС/ *E.coli* ($< 100/< 10/-$).

Завданням стратегії забезпечення якості у виробничих аптеках є стандартизація всіх факторів технології виготовлення, щоб один і той самий ЛЗ, виготовлений в різних аптеках, відповідав показникам якості. Відповідно до постанови КМУ № 929 від 30.11.2016 р. кожна аптека, що займається виготовленням ЛЗ, повинна мати ліцензію, що передбачає наявність певної матеріально-технічної бази (приміщення, меблі, устаткування, прилади, апаратура) та кваліфікаційного рівня працівників, необхідних для провадження господарської діяльності з виготовлення ЛЗ на належному рівні.

Нами був визначений підхід до валідації технології виготовлення ЛЗВА (рис. 7). Першочерговим завданням при валідації технологічного процесу ЛЗВА, є визначення цільового профілю якості ЛЗ шляхом перевірки рецепта – доз, ЛФ, способу введення. Наступним етапом є оцінка якості ЛЗ, що потребує використання валідованих аналітичних методик.



Рис. 7 – Алгоритм оцінки валідації технології виготовлення ЛЗВА

Якщо препарат не відповідає критеріям якості, ідентифікують ймовірну причину шляхом аналізу ризиків. Для виявлених процесів, які несуть найбільші ризики, встановлюють параметри контролю та вносять конкретні зміни процесу чи умов виготовлення. Для варіабельних параметрів встановлюють допустимі відхилення (критерії). Після впровадження змін у процес виготовлення та визначення критеріїв перевіряється ефективність впровадження змін. Якщо отриманий продукт відповідає вимогам (специфікаціям), всі інші етапи виготовлення можуть вважатися придатними для використання при виготовленні. Як тільки технологію виготовлення оптимізовано та доведено, що отримані результати відповідають очікуваним результатам – запропоноване вдосконалення може поширитися на інші ЛЗ, при виготовленні яких використовують даний процес.

Експериментальні дослідження з валідації технології виготовлення розчинів-концентратів, оральних суспензій, очних крапель проводили на трьох серіях модельних зразків, які виготовляли у виробничих аптеках № 6, «Леда» м. Харкова та аптеки № 63 м. Куп'янськ. За результатами досліджень встановлено, що ЛЗВА виготовлені за визначеною технологією відповідають встановленим показникам якості (табл. 5). Підтверджено необхідність проведення проміжного контролю для суспензій – з визначення розміру часток, контролю перемішування та розтирання субстанцій/ГЛЗ; для розчинів-концентратів – кількісного визначення, повноти розчинення; для очних крапель – механічних домішок, повноти розчинення. Дослідження фармако-технологічних характеристик оральних суспензій, проводили у Науково-дослідній лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ під керівництвом с.н.с. Алмакаєвої Л. Г. та на кафедрі промислової фармації під керівництвом проф. Гладуха Є. В.

Оскільки при контролі якості ЛЗВА використовується підтверджувальний підхід, і при розробці монографій є можливим наведення декількох методик, значна увага при проведенні експериментальних досліджень даної роботи була присвячена обґрунтуванню використання методів контролю якості для ідентифікації та кількісного визначення АФІ у ЛЗВА. З метою ідентифікації АФІ в ЛЗВА наведені результати досліджень ЛЗВА та ГЛЗ методом раманівської спектрометрії (рис. 8-9), встановлено, що перевагами методу є чутливість, можливість проведення аналізу через упаковку, відсутність пробопідготовки, можливість ідентифікації АФІ у моно- та багатокомпонентних ЛЗ як аптечного, так і промислового виробництва.

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 ($\leq 15,0\%$)	Однорідність маси доз ($\leq 10\%$)	Об'єм седиментації (макс. $\geq 0,9$)	Кількісний вміст, мг/мл	Мікробіолог. чистота ТАМС/ТУМС/ <i>E. coli</i>
Азипромідину суспензія оральна (20 мг/мл)	субст.	+	1-20	9,02 ± 0,47	4,91 ± 0,27	0,99 ± 0,01	19,87 ± 0,06	-
Гідрохлорідазиду 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 фуроосемідом і каптоприлом (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
	субст.	+	+	+	-	5,23 ± 0,04	59,6 ± 0,43	+
	пор. д/ін.	+	+	+	-	5,87 ± 0,01	59,3 ± 0,02	+
	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	Розчинник: вода очищ./вода д/ін.	Ідентиф.: катіони/аніони	Проз.	Кольор.	Проз.	рН	Кількісний вміст, мг/мл	Мікробіолог. чистота ТАМС/ТУМС/ <i>E. coli</i>
	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/-
	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/-
	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/-
	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/-
	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/-

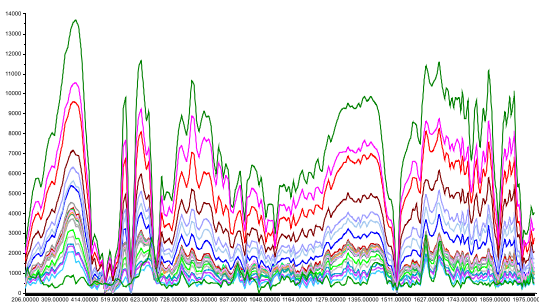


Рис. 8 – Ідентифікація спіронолактону в субстанції і таблетках методом раманівської спектроскопії

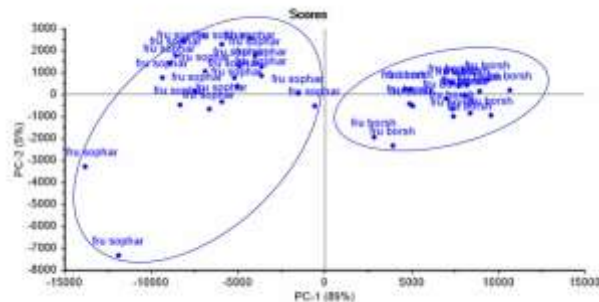


Рис. 9 – Ідентифікація фуросеміду у таблетках різних виробників

Вперше запропоновано та обґрунтовано використання методів рефрактометрії та поляриметрії для кількісного визначення компонентів та субстанцій, які зазвичай у фармакопейному аналізі використовуються для ідентифікації або дослідження чистоти. Обґрунтовано можливість використання тест-систем на основі паперових матриць, модифікованих хімічними реагентами, розроблено підхід до їх стандартизації та доведено придатність для експрес-аналізу АФІ та компонентів ЛЗВА. Проведено комплексний аналіз методик кількісного визначення натрію та калію броміду, калію йодиду, кальцію хлориду у розчинах-концентратах. За валідаційними характеристиками обґрунтовано можливість використання титриметричних методик – аргентометрії за методами Мора та Фаянса, комплексометрії, йодатометрії, а також методу рефрактометрії у фармакопейному аналізі досліджуваних солей неорганічних кислот (рис. 10).

Розділ 6. Теоретичне обґрунтування та експериментальні дослідження стабільності рідких ЛЗВА. Даний розділ присвячений теоретичному обґрунтуванню підходу дослідження стабільності ЛЗВА та експериментальному визначенню стабільності, термінів та умов зберігання 16 рідких ЛЗВА, представлених у трьох ЛФ. При розробці підходу визначення стабільності ЛЗВА враховували рекомендації настанови з якості 42-3.3:2004. «Лікарські засоби. Випробування стабільності», сучасні наукові публікації.

При формуванні підходу було визначено мету та основні етапи проведення досліджень, які включають проведення огляду літературних даних, впливу стрес-факторів, розробку і валідацію методик контролю якості, вибір серій, контейнера та упаковки, визначення показників якості, частоти досліджень, умов зберігання, оцінку та оформлення результатів (рис. 11).

Апробацію запропонованого підходу було здійснено на прикладі рідких ЛФ – розчинів-концентратів, очних крапель та оральних суспензій. Експериментальні дослідження стабільності розчинів-концентратів були необхідні для розробки монографій та їх введення до ДФУ. Дослідження стабільності очних крапель та оральних суспензій були здійснені на вимогу виробничих аптек (Таджикистану, Нігерії, України).

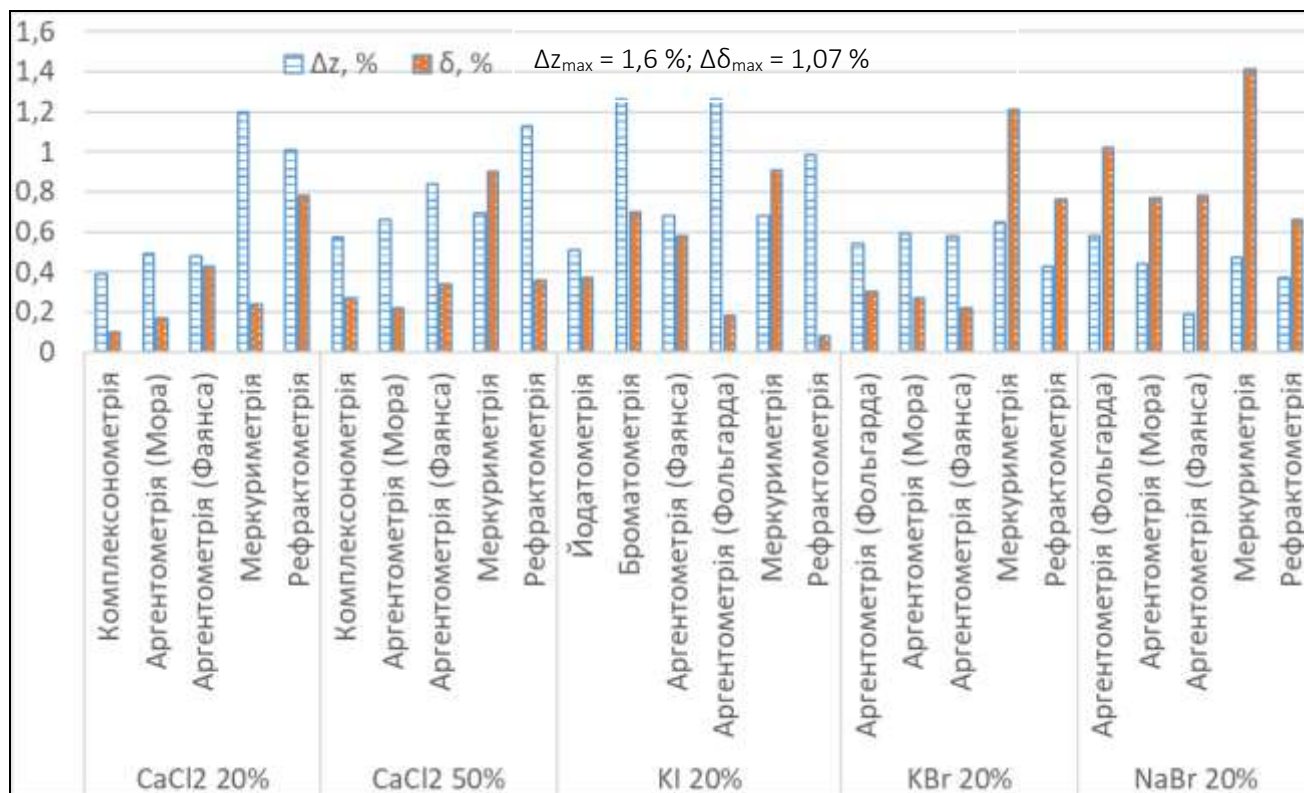


Рис. 10 – Оцінка результатів кількісного визначення компонентів у складі розчинів-концентратів аптечного виготовлення

Номенклатура та склад ЛЗВА наведені в табл. 6. Експериментальні дослідження здійснювали на трьох серіях, виготовлених на базі виробничих аптек та кафедри аптечної технології ліків НФаУ, за валідованою технологією виготовлення. За даними літературного пошуку та досвіду виробничих аптек було розроблено дизайн дослідження; для кожної ЛФ були обрані методики контролю якості, показники якості, частота та тривалість досліджень. Дослідження стрес-випробувань проводили для всіх монокомпонентних оральних суспензій і очних крапель на одній серії виготовлених ЛЗВА. В залежності від хімічної будови АФІ і складу ЛФ, був досліджений вплив одного чи декількох стрес-факторів – вплив підвищеної температури ($40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}/78 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$), світла (денне світло чи УФ-світло), окиснення (додавання декількох крапель 3 % H_2O_2), гідролізу (додавання декількох крапель 0,1 М NaOH чи 0,1 М $\text{HCl}/0,1 \text{ М } \text{H}_2\text{SO}_4$ до зміни рН $\pm 10 \%$).

У залежності від ЛЗВА вплив стрес-факторів визначали методом ВЕРХ чи комбінацією методів – специфічного методу ТШХ і сумарного методу СФ. З огляду на хімічну будову розчинів-концентратів, які містять неорганічні солі, для цих ЛЗВА досліджень стрес-факторів не проводили.

При дослідженні стабільності всі одиниці серій рідких ЛЗВА зберігали у захищеному від світла місці при двох температурних режимах: $5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ і $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом запланованої тривалості досліджень, яка склала від 10 до 30 днів. Між початком і запропонованою тривалістю досліджень стабільності було встановлено мінімум 5 точок відбору і аналізу проб.

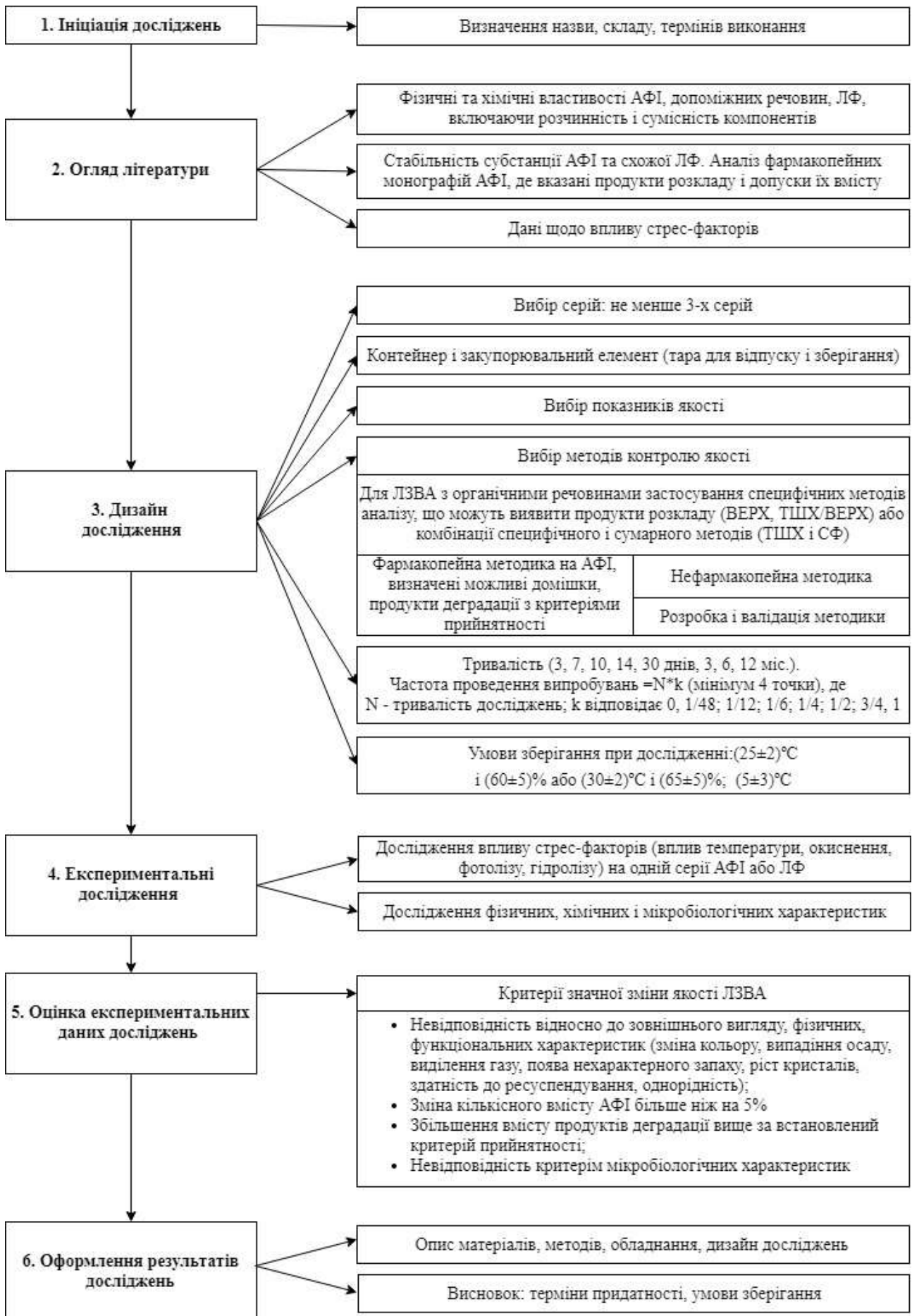


Рис. 11 – Алгоритм дослідження стабільності ЛЗВА

Специфікації досліджень стабільності, встановлені терміни й умови зберігання деяких нестерильних ЛЗВА і концентратів

Назва та склад ЛЗВА	Випробування	Термін зберігання, доба		Умови зберігання
		15 °С - 25 °С	2 °С - 8 °С	
1	2	3	4	5
<i>Азитроміцину суспензія оральна (20 мг/мл)</i> Азитроміцину субст. – 2,0 г Води очищеної – до 100 мл	-опис -рН -ідентифікація (ВЕРХ) -КВ (ВЕРХ) -седиментаційний об'єм	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<i>Гідрохлоротіазиду суспензія оральна (5 мг/мл)</i> Гідрохлоротіазиду субст. або таблеток* екв. – 0,5 г Простого сиропу – до 100 мл *таблетки гідрохлоротіазиду 25 мг, «Борщагівський ХФЗ», Україна, «Sanofi», Франція	-опис -рН -ідентифікація (ТШХ) -КВ (СФ) -в'язкість -мікробіологічна чистота	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<i>Спіронолактону суспензія оральна (5 мг/мл)</i> Спіронолактону субст. або таблеток* / капсул екв. – 0,5 г Простого сиропу – до 100 мл *таблетки спіронолактону 25 мг, «Salutas Pharma», Німеччина або капсули верошпірону «Gedeon Richter»	-опис -рН -ідентифікація (ТШХ) -КВ (СФ) -в'язкість -мікробіологічна чистота	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<i>Фуросеміду суспензія оральна (5 мг/мл)</i> Фуросеміду субст. або таблеток* – 0,5 г Простого сиропу – до 100 мл *таблетки фуросеміду 40 мг, «Артеріум», Україна; таблетки фуросеміду 40 мг, «Sanofi», Франція	-опис -рН -ідентифікація (ТШХ) -КВ (СФ) -в'язкість -мікробіологічна чистота	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<i>Комбінована суспензія оральна з фуросемідом і каптоприлом (2,5 мг/2,5 мг/мл)</i> Фуросеміду* – 0,25 г Каптоприлу субст. – 0,25 г Простого сиропу – до 100 мл *таблетки фуросеміду 40 мг, «Артеріум», Україна; таблетки фуросеміду 40 мг, «Sanofi», Франція	-опис -рН -ідентифікація (ТШХ) -КВ (СФ) -в'язкість -мікробіологічна чистота	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці

1	2	3	4	5
<p><i>Бензилпеніциліну натрію очні краплі (1 000 000 ОД/10 мл)</i> Бензилпеніцилін натрію субст. або порошку для розчину для ін'єкцій* – 1000000 ОД Розчину магнію сульфату 8% – до 10 мл * Порошок для ін'єкцій 1000000 ОД, «NCPC International Corp.», Китай</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (ТШХ/ ВЕРХ) -КВ (ВЕРХ)</p>	-	7	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<p><i>Цефазоліну натрію очні краплі (50 мг/мл)</i> Цефазоліну натрію субст.– 0,5 г Розчину натрію хлориду 0,9 % – до 10 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (ВЕРХ) -КВ (ВЕРХ)</p>	7	14	У захищеному від світла місці
<p><i>Рибофлавіну очні краплі (20 мг/мл)</i> Рибофлавіну субст. – 0,2 г Розчину натрію хлориду 0,9% – до 10 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (ТШХ) -КВ (СФ) -мікробіологічна чистота</p>	30	30	У контейнері з забарвленого скла, у захищеному від світла місці
<p><i>Калію броміду розчин 20%, концентрований розчин</i> Калію броміду – 200 г Води очищеної чи води для ін'єкцій – до 1000 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (K⁺/Br⁻) -КВ (СФ) -мікробіологічна чистота</p>	30	30	У захищеному від світла місці
<p><i>Калію йодиду розчин 20%, концентрований розчин</i> Калію йодиду – 200 г Води очищеної чи води для ін'єкцій – до 1000 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (K⁺/I⁻) -КВ (титриметрія, йодатометрія) -мікробіологічна чистота</p>	10	10	У захищеному від світла місці
<p><i>Кальцію хлорид розчин 20%, концентрований розчин</i> Кальцію хлориду – 200 г Води очищеної чи води для ін'єкцій – до 1000 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація Ca⁺/Cl⁻) -КВ (титриметрія, комплексонометрія) -мікробіологічна чистота</p>	30	30	У захищеному від світла місці
<p><i>Кальцію хлорид розчин 50%, концентрований розчин</i> Кальцію хлориду – 500 г Води очищеної чи води для ін'єкцій – до 1000 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація Ca⁺/Cl⁻) -КВ (титриметрія, комплексонометрія) -мікробіологічна чистота</p>	30	30	У захищеному від світла місці
<p><i>Натрію броміду розчин 20%, концентрований розчин</i> Натрію броміду – 200 г Води очищеної чи води для ін'єкцій – до 1000 мл</p>	<p>-опис, прозорість/ кольоровість -рН -ідентифікація (Na⁺/Br⁻) -КВ (аргентометрія, метод Мора) -мікробіологічна чистота</p>	30	30	У захищеному від світла місці

Таким чином, частота проведення досліджень стабільності була кожні 7 (9) днів: 0 (відразу після виготовлення), 7, 14, 21 і 30 день. Дослідження стабільності очних крапель, оральних суспензій та розчинів-концентратів також проводилися після відкриття контейнера.

При проведенні експерименту для бензилпеніциліну натрію очних крапель і калію йодиду концентрованого розчину, з причин нестабільності, на 14 день дослідження були припинені і розпочаті знов зі зменшеною тривалістю дослідження, яка склала 14 днів, і частотою проведення – кожні 3 (4) дні. Відбір проб проводився 5 разів у 0, 3, 7, 10 і 14 день після виготовлення. Для всіх ЛЗВА, окрім антибіотиків, була досліджена стабільність за фізичними, хімічними і мікробіологічними ознаками. Для ЛЗВА з антибіотиками стабільність досліджувалась за фізичними і хімічними ознаками.

Протягом всього періоду дослідження в результатах експериментальних даних не спостерігалось значних змін показників якості, тому достатнім було наведення результатів та обґрунтування відсутності проведення статистичного аналізу. За результатами досліджень для більшості досліджуваних ЛЗВА, встановлені терміни та умови зберігання були розширені у порівнянні із загальноприйнятими: для оральних суспензій – з 3 до 30 діб; для очних крапель бензилпеніциліну натрію – з 2 до 7 діб при 2 °С-8 °С; для очних крапель цефазоліну натрію – з 2 до 7/14 діб при 15 °С-25 °С/2 °С-8 °С; для очних крапель рибофлавіну – з 2 до 30 діб при 15 °С-25 °С/2 °С-8 °С; для розчинів концентратів неорганічних солей – з 10-15 до 30 діб; окрім калію йодиду розчину 20 %, для якого термін зберігання при 15 °С-25 °С/2 °С-8 °С було зменшено до 10 діб (табл. 6). Отримані результати досліджень стабільності рекомендовані для включення до ДФУ 2.0.

Розділ 7. Розробка статті до ДФУ «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках». Розділ присвячений обґрунтуванню та розробці загальної статті ДФУ «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» та оновленню формату та змісту таблиці максимальних терапевтичних доз. Дані дослідження проводилися у рамках запропонованої автором системи забезпечення якості з метою мінімізації ризиків, пов'язаних: з помилковим призначенням лікарем невірної дози у рецепті чи з допущенням фармацевтом помилок у розрахунках при виготовленні ЛЗВА, чи при проведенні контролю при відпуску.

За результатами аналізу таблиць вищих разових та добових доз ДФУ 1.1 першого видання було встановлено, що вони містили дані для 270 АФІ для дорослих і дітей, з яких значна частина вже не використовувалась, а дані вищих доз були застарілими та потребували перегляду. Здебільшого дозу розраховували лише за віком; були наведені «вищі дози» для дорослих людей, що досягли 25-річного віку, та для дітей від 0 до 14-ти років; було не зрозуміло, як розраховувати «вищі дози» для пацієнтів віком від 14-ти до 25-ти років та пацієнтів похилого віку. До того ж, відповідно до сучасної термінології Державного формуляру лікарських засобів, Довідника лікарських засобів МОЗ України, поняття «вища разова», «вища добова» дози, «отруйні ЛЗ» вже не

використовувались і мали бути замінені на сучасні терміни.

Розроблена стаття «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» передбачає наведення рекомендацій та прикладів для фармацевта/провізора при проведенні основних обчислень, які використовують при виготовленні ЛЗВА. Розрахунки здійснюють, використовуючи найбільш простий, точний арифметичний метод, який дозволяє уникнути помилок. Передбачається обов'язкова перевірка розрахунків фармацевтом чи провізором. 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.

За віком пацієнта. Відповідна інформація з приводу дозування ЛЗ є доступною у таких джерелах, як «Довідник лікарських засобів України» і «Державний формуляр лікарських засобів України». При встановленні максимальної терапевтичної дози для дорослої людини за масу тіла беруть величину 70 кг.

За масою тіла. Розрахунок дози проводять з використанням наступної формули (1), після чого дозу ділять на вказану кількість прийомів:

$$\begin{aligned} & \text{індивідуальна добова доза на пацієнта (мг)} = \\ & \text{доза лікарського засобу (мг/кг)} \times \text{маса тіла(кг)} \quad (1) \end{aligned}$$

За площею поверхні тіла. У цьому випадку дозу виражають як кількість лікарського засобу на 1 м² площі поверхні тіла за наступною формулою (2):

$$\begin{aligned} & \text{індивідуальна добова доза на пацієнта (мг)} = \\ & \text{доза лікарського засобу (мг/м}^2\text{)} \times \text{площа поверхні тіла (м}^2\text{)} \quad (2) \end{aligned}$$

Площу поверхні тіла (ППТ) для дорослих і дітей визначають по нормограмам відповідності зросту та маси тіла; крім того, розрахунок проводять за формулою (3):

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Ріст(см)} \times \text{маса(кг)}}{3600}} \quad (3)$$

До розробки статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» були залучені завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ проф Зупанець І. А. та доц. Зімін С. М, у обговореннях підходу з формування статті залучалися фахівці фармакопейного центру пров.н.с. Меркулова Ю. В. та с.н.с. Чайка Л. О. Доповненням до розробленої статті є оновлена «Таблиця максимальних терапевтичних доз активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих», в яку були внесені наступні зміни: окрім латинської назви, наведена назва АФІ державною мовою; розширено кількість способів введення; замінена термінологія колонок МТРД і МТДД; введено колонку МТДД у мг/кг на добу для розрахунку за масою тіла (табл. 7). В оновлену таблицю ввійшли 92 АФІ, які на сьогодні найбільш часто використовуються у практиці та

користуються попитом.

Таблиця 7

Формат таблиці «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих»

Назва АФІ	Спосіб Введення	МТРД, г	МТДД, г	МТДД, мг/кг на добу	Примітки
Acetylcysteinum Ацетилцистеїн	p.o.	0.2	0.6	8.57	
Acidum acetylsalicylicum Кислота ацетилсалцилова	p.o.	1.0	3.0	42.86	
Acidum ascorbicum Кислота аскорбінова	p. o.	0.5	1.0	100.00	
	i. v., i. m.	0.050	0,150		

i. m. – внутрішньом'язово; i. v. – внутрішньовенно; p. o. – перорально.

У випадку призначення ЛЗ у дозах, що перевищують МТРД, МТДД, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику, як це передбачено чинним законодавством щодо правил виписування рецептів та вимог-замовлень на ЛЗ. У випадку виявлення помилки (зазначення дози, що перевищує МТРД або МТДД) при проведенні перевірки відповідності доз АФІ у рецептах або вимогах-замовленнях, фармацевт/провізор аптеки зобов'язаний зв'язатися з лікарем та після отримання відповіді відпустити ЛЗ з належним дозуванням.

Слід враховувати, що інформація, що наведена у даній таблиці, не враховує політерапію, взаємодію декількох ЛЗ; порушення функції органів (нирок, печінки тощо, які впливають на фармакокінетичні параметри), застосування ЛЗ у період вагітності та годування груддю, що потребує використання довідкової літератури. Крім того, наведені дані максимальних доз мають переглядатися кожні 5 років.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальний супровід (на прикладі 16 рідких ЛФ) розробки державної концепції фармакопейного контролю якості ЛЗВА. За результатами теоретичних та експериментальних досліджень до ДФУ введено загальні статті, таблиці та індивідуальні монографії у розділ «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках». Внесені пропозиції до робочого документу ВООЗ QAS/15.620 «Належна фармакопейна практика» пункту «5.2.3 Монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках».

1. Сформовано довідковий перелік сучасних ЛЗВА (рідкі оральні ЛФ), що виготовляються із ГЛЗ та АФІ (160 найменувань), які зареєстровані на ринку України. Сформовано довідковий перелік стандартизованих ЛЗВА (рідкі оральні ЛФ, 114 найменування), що використовують у педіатрії, із визначеними дисперсійними середовищами, умовами та термінами зберігання. Виокремлений перелік з 22 дисперсійних середовищ із визначеним складом, які

використовуються при виготовленні рідких оральних ЛФ в умовах аптеки.

2. За результатами аналізу світового досвіду до розробки монографій на ЛЗВА та чинного законодавства України теоретично обґрунтовано національну концепцію контролю якості ЛЗВА, структуру і формат монографій на ЛЗ аптечного виготовлення ДФУ, визначено порядок їх розробки та структуру дос'є. З урахуванням застосування підтверджувального підходу при контролі якості ЛЗВА, до монографій передбачено включення всіх валідованих методик кількісного визначення і обмеженої кількості реакцій ідентифікації, доступних в умовах аптеки.

3. За результатами експериментальних досліджень з валідації технології, розробки та валідації аналітичних методик та дослідження стабільності розроблено та впроваджено до ДФУ 2.2 п'ять монографій на концентровані розчини, виготовлені в аптеках (калію броміду розчин 20 %, калію йодиду розчин 20 %, кальцію хлориду розчин 50 %, кальцію хлориду розчин 20 %, натрію броміду розчин 20 %).

4. На основі проведеної оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості ЛЗВА визначено стратегію забезпечення якості рідких ЛЗВА. Її апробацію здійснено на оральних суспензіях, виготовлених з АФІ та ГЛЗ (азитроміцину суспензія оральна (20 мг/мл), гідрохлоротіазиду суспензія оральна (5 мг/мл), спіронолактону суспензія оральна (5 мг/мл), фуросеміду суспензія оральна (5 мг/мл), комбінована суспензія оральна з фуросемідом і каптоприлом (по 2,5 мг/мл кожного), розчинах концентратах (калію броміду розчин 20 %, калію йодиду розчин 20 %, кальцію хлориду розчин 20 % та 50 %, натрію броміду розчин 20 %), очних краплях (бензилпеніциліну натрію очні краплі (1000000 ОД/10 мл), цефазоліну натрію очні краплі 50 мг/мл). Визначено принципи застосування ГЛЗ та алгоритм прийняття рішень при виготовленні рідких ЛЗВА. Визначені показники та критерії якості для рідких ЛЗВА.

5. Відповідно до організаційної структури системи забезпечення якості на фармацевтичних підприємствах визначено номенклатуру та обґрунтовано методологію розробки СОП для аптек, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ, що відображено у розробці типового СОП на розробку СОП.

6. Теоретично обґрунтовано процес валідації технологій рідких ЛФ при виготовленні в аптеці. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що для ЛЗ, виготовлених з ГЛЗ, найбільш важливим параметром, що має контролюватись, є розмір часток. Для контролю дотримання оптимальної технології в умовах аптеки рекомендується замість розміру часток використовувати час розтирання, встановлений в процесі розробки технологічної інструкції. Для очних крапель найбільш важливими параметрами є перевірка укупуруювальної системи, контроль асептики, рН отриманого розчину, повнота розчинення АФІ, механічні домішки.

7. Теоретично обґрунтовано та експериментально визначено придатність та коректність використання традиційних (якісні реакції, титриметрія, спектрофотометрія, ТШХ, ВЕРХ) та сучасних методів експрес-аналізу (рефрактометрія, поляриметрія, хімічні тест-системи та раманівська

спектрометрія) для ідентифікації та кількісного визначення рідких ЛЗВА. Використання тест-систем дає надійний результат для всіх розчинів, але для суспензій, виготовлених з ГЛЗ, може спостерігатись вплив допоміжних речовин. За результатами експерименту встановлено, що раманівська спектрометрія в умовах аптеки може використовуватися для неінвазивного вхідного контролю субстанцій та ГЛЗ; ідентифікації АФІ у ГЛЗ та ЛЗВА, як твердих так і рідких ЛФ (на відміну від ІЧ спектроскопії); кількісного визначення АФІ у двокомпонентних порошках з попереднім створенням методу, його валідацією та застосуванням хемометричних розрахунків.

8. Теоретично обґрунтовано схему дослідження стабільності рідких ЛЗВА, а саме, огляду літератури, вибору серій, вибору контейнера та укупорювальної системи, методів дослідження, показників якості та критеріїв, терміну та частоти проведення випробувань, умов зберігання, тощо. За розробленим підходом стабільності здійснені експериментальні дослідження стабільності ЛЗВА на прикладі 16 ЛЗ у різних формах випуску. Експериментально доведено можливість використання ТШХ для контролю утворення домішок в процесі зберігання очних крапель з антибіотиками бензилпеніциліну натрію. Одержані результати добре корелюють із загальноприйнятим методом ВЕРХ. За результатами експериментальних досліджень доведено можливість подовження термінів зберігання. За літературними даними сформовано довідкову таблицю з даними стабільності для переліку 144 рідких оральних ЛФ аптечного виготовлення, які виготовлені з АФІ та ГЛЗ.

9. Із залученням лікарів теоретично обґрунтовано підходи до дозування та структури таблиць максимальних терапевтичних доз, запропоновано підхід щодо доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ. Оновлену таблицю максимальних разових та добових доз та адаптовану статтю «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» введено до ДФУ 2.0.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Валиев А. Х., Георгиянц В. А., Здорик А. А. Разработка и валидация методики количественного определения азитромицина. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012. № 10 (129), вып. 18/2. С. 107–110. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь у аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).
2. Визначення метрологічних характеристик методів кількісного визначення калію йодиду в ЕЛЗ / О. В. Штрімайтис, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц, П. С. Арзуманов. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. № 21 (3). С. 568–573. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь у аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).
3. Валиев А. Х., Георгиянц В. А., Здорик А. А. Квалификация поляриметрического оборудования для анализа лекарственных средств. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. № 21 (4).

С. 203–210. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь у аналізі та узагальненні даних, написанні статті*).

4. Compounding in Ukraine / O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants, O. I. Gryzodub, R. Schnatz. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2013. Vol. 17, № 2. P. 124–127. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, аналітичний огляд інформаційних джерел, участь у аналізі та узагальненні даних, написання статті*).

5. Актуальність перегляду таблиці вищих разових та добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів для екстемпоральних лікарських засобів / О. А. Здорик, В. А. Георгіянец, С. М. Зімін, І. А. Зупанець, О. І. Гризодуб. *Клінічна фармація*. 2013. № 2. С. 46–51. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, аналітичний огляд інформаційних джерел, участь у розробці концепції, аналізі та узагальненні даних, написання статті*).

6. До питання щодо оновлення таблиць ДФУ вищих разових і добових доз екстемпоральних лікарських засобів / О. А. Здорик, В. А. Георгіянец, Є. К. Товмасян, О. І. Гризодуб. *Фармаком*. 2013. № 1. С. 52–58. (*Особистий внесок – планування та виконання досліджень, формування підходу та формату таблиці доз, участь у аналізі та узагальненні даних, написанні статті*).

7. Обґрунтування вибору методик кількісного визначення натрію броміду на основі економічних та валідаційних характеристик / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянец, О. О. Дроздова. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 1 (24). С. 58–62. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, узагальнення експериментальних даних, участь у підготовці статті до друку*).

8. Штрімайтіс О. В., Здорик О. А., Георгіянец В. А. Вивчення стабільності концентрованого розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. № 22 (4). С. 323–328. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у підготовці статті до друку*).

9. Економічний підхід до вибору методики кількісного визначення розчинів кальцію хлориду / О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянец, О. О. Дроздова. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3 (27). С. 72–75. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, узагальнення експериментальних даних, участь у оформленні статті*).

10. Анализ валидационных и экономических характеристик методик количественного определения калия йодида / О. В. Штрімайтіс, А. А. Здорик, В. А. Георгіянец, Е. А. Дроздова. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2013. № 25 (168), вып. 24. С. 254–257. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в розробці методики, узагальнення експериментальних даних, участь у оформленні статті*).

11. Валиев А. Х., Здорик А. А., Георгіянец В. А. Определение цефазолина методом поляриметрии. *Фармація*. 2013. № 8. С. 14–16. (*Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в розробці методики, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у оформленні статті до друку*).

12. Здорик О. А. Світовий досвід визначення терміну придатності лікарських засобів аптечного виготовлення. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 42–47.
13. Здорик О. А., Георгіянец В. А. Світовий досвід розроблення монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 1. С. 22–27. (Особистий внесок – планування досліджень, аналітичний огляд інформаційних джерел, визначення формату викладення монографій до ДФУ, аналіз та узагальнення даних, написання статті).
14. Здорик А. А., Штримайтис О. В., Георгіянец В. А. Оценка рисков изготовления и контроля качества концентрированных растворов в условиях аптеки. *Вестник фармации* (Витебск). 2014. № 1. С. 16–21. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, узагальнення даних, участь у підготовці статті до друку).
15. Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення / О. В. Штримайтис, О. А. Здорик, О. П. Стрілець, В. А. Георгіянец. *Аннали Мечниковського інституту*. 2014. № 2. С. 40–43. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, узагальнення експериментальних даних, участь у підготовці статті до друку).
16. Валиев А. Х., Здорик А. А., Георгіянец В. А. Изучение химической стабильности суспензии азитромицина аптечного изготовления. *Вестник таджикского национального университета*. 2014. № 1/3 (134). С. 214–218. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, участь у аналізі та узагальненні експериментальних даних, написання та оформлення статті).
17. Chemical Stability Study of the Benzylpenicilin Eye Drops Compounding Preparation by Thin Layer Chromatography / A. H. Valiev, O. A. Zdoryk, K. O. Khokhlova, V. A. Georgiyants. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*. 2014. Vol. 3 (4). P. 827–830. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, участь у аналізі та узагальненні експериментальних даних, написання та оформлення статті).
18. Валиев А. Х., Здорик А. А., Георгіянец В. А. Изучение химической стабильности глазных капель цефазолина натрия аптечного приготовления. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014. Т. 48, № 11. С. 78–80. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, участь у аналізі та узагальненні експериментальних даних, написання та оформлення статті).
19. Zdoryk O. A. Organization of the quality assurance system of compounding pharmacies in Ukraine: results of the survey. *Вісник фармації*. 2014. № 4. С. 64–68.
20. Можливість використання тест-засобів із реактивом заліза (III) хлориду для експрес-аналізу водних розчинів піридоксину гідрохлориду та метамізолу натрію аптечного виготовлення / В. В. Прокопець, О. А. Здорик, Є. О. Гура, Н. В. Долібожко, В. А. Георгіянец. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 6. С. 88–92. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, аналізі та узагальненні даних, написання та оформлення статті).
21. Zdoryk O. A. Development of standard operating procedures and its implementation in compounding pharmacies. *Вісник фармації*. 2015. № 3. С. 56–59.
22. Здорик О. А., Георгіянец В. А., Гризодуб О. І. Формування підходу до розроблення монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

Фармацевтичний журнал. 2015. № 3. С. 69–77. (Особистий внесок – планування та виконання досліджень, формування підходу до розробки та визначення формату монографій, участь у аналізі і узагальненні даних, написання та оформлення статті).

23. Прокопець В. В., Здорик О. А., Георгіянец В. А. Розробка та застосування тест-систем для ідентифікації сульфаніламідних препаратів в складі екстемпоральних лікарських засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 348–354. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі та узагальненні даних).

24. Прокопець В. В., Здорик О. А., Георгіянец В. А. Перспективи застосування тест-систем для внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів. *ScienceRise*. 2015. № 11(4). С. 9–14. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, аналізі та узагальненні даних, написанні та оформленні статті).

25. Валиев А. Х., Здорик А. А. Анализ и пути расширения ассортимента экстемпоральных лекарственных средств в Республике Таджикистан. *ScienceRise*. 2015. № 11(4). С. 55–59. (Особистий внесок – планування досліджень, аналіз та узагальнення даних, участь у написанні та оформленні статті).

26. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Contemporary challenges of pharmaceutical compounding in Southern Nigeria: results of survey. *ScienceRise*. 2016. № 2 (4). P. 13–18. (Особистий внесок – планування досліджень, аналіз та узагальнення даних, участь у виконанні експериментальних досліджень, написанні та оформленні статті).

27. Compounding in Nigeria / D. Alfred-Ugbenbo, O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants, R. Schnatz. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2016. Vol. 20, № 3. P. 189–192. (Особистий внесок – планування досліджень, участь в узагальненні даних, написанні та оформленні статті).

28. Prokopets V. V., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Application of test-kits with heavy metals salts for analysis of salts of benzoic and salicylic acids in extemporal medicines. *Der Pharma Chemica*. 2016. № 8 (6). P. 122–128. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, аналізі та узагальненні даних).

29. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Prescription analysis for extemporaneous preparations in hospital pharmacies of Southern Nigeria. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 3. С. 46–52. (Особистий внесок – планування досліджень, участь у виконанні експериментальних досліджень, аналізі та узагальненні результатів, оформленні статті до друку).

30. Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для государственной фармакопеи Украины / А. А. Здорик, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянец, А. И. Гризодуб. *Ведомости НЦЭСМП*. 2016. № 3. С. 12–15. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, пропозиція формату монографій до ДФУ, аналіз та узагальнення даних по рідким лікарським формам, участь у написанні статті, оформлення статті).

31. Prokopets V. V., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Risk assessment of manufacturing and usage of test systems for quality control of compounded preparations. *Scripta*

- Scientifica Pharmaceutica*. 2016. № 2 (3). P. 12–19. (Особистий внесок: участь у плануванні, проведенні експериментальних досліджень).
32. Validation of assay method for hydrochlorothiazide in extemporaneous preparations / D. Alfred-Ugbenbo, O. A. Zdoryk, N. Yu. Bevz, V. A. Georgiyants. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2017. № 2. P. 12–17. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, участь в аналізі та узагальненні результатів, оформленні статті).
33. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Validation of analytical method for determination of extemporaneous preparation of furosemide in extemporaneous syrup. *Медицина та клінічна хімія*. 2017. № 2 (19). С. 5–11. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, участь в аналізі та узагальненні результатів, оформленні статті).
34. Alfred-Ugbenbo D. S., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Quality assessment and stability study of compounded furosemide syrup. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 5 (9). P. 28–35. (Особистий внесок – участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, аналізі і узагальненні результатів, оформленні статті до друку).
35. Features of pharmaceutical compounding in the republic of Tajikistan / D. Alfred-Ugbenbo, A. H. Valiev, O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2017. Vol. 21, № 6. P. 463–467. (Особистий внесок – планування досліджень, аналітичний огляд інформаційних джерел, участь у аналізі та узагальненні даних, написання статті).
36. Prokopets V. V., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Development and standardization of test systems based on filter paper and modified with vanillin reagent. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. №4 (8). P. 46–50. (Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, аналізі і узагальненні експериментальних даних, написанні статті).
37. Здорик О. А. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 66–72.
38. Георгіянц В. А., Здорик О. А., Валієв А. Х. Спосіб кількісного визначення цефазоліну натрію у субстанції методом поляриметрії : пат. на кор. мод. 94698 Україна. № у 2014 06473 ; заявл. 11.06.2014 ; опубл. 25.11.2014, Бюл. № 22. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту).
39. Прокопєць В. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Тест-засіб для ідентифікації компонентів екстемпоральних лікарських засобів на основі фільтрувального паперу, модифікованого хромогенним реагентом заліза (III) хлоридом : пат. на кор. мод. 96243 Україна. № у 2014 08465 ; заявл. 25.07.2014 ; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2. (Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту).
40. Альфред-Угбенбо Д. С., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Застосування способу спектрофотометричного визначення концентрації гідрохлоротіазиду в екстемпоральних лікарських засобах у формі сиропу : пат. на кор. мод. 123956

Україна. № у 2017 10523 ; заявл. 31.10.2017; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. (*Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження експериментальних даних, участь у написанні патенту*).

41. Альфред-Угбенбо Д. С., Здорик О. А., Георгіянц В. А., Бевз Н. Ю., Грудько В. О. Застосування способу спектрофотометричного визначення концентрації фуросеміду в екстемпоральних лікарських засобах у формі сиропу : пат. на кор. мод. 124009 Україна. № у 2017 11112 ; заявл. 13.11.2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. (*Особистий внесок – постановка задачі та обґрунтування методів дослідження, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту*).

42. Альфред-Угбенбо Д. С., Здорик О. А., Георгіянц В. А., Бевз Н. Ю., Грудько В. О. Застосування способу спектрофотометричного визначення концентрації спіронолактону в екстемпоральних лікарських засобах у формі сиропу : пат. на кор. мод. 124875 Україна : МПК G01J 3/12, A61K 31/365. № у 2017 11089 ; заявл. 13.11.2017 ; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. (*Особистий внесок – планування і проведення досліджень, аналіз і узагальнення експериментальних даних, участь у написанні патенту*).

43. Штрімайтис О. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Оцінка невизначеності методик кількісного визначення калію йодиду в екстемпоральних лікарських формах. *Хист.* 2012. Вип. 14. С. 284.

44. Штрімайтис О. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Вивчення стабільності розчинів концентратів аптечного виготовлення. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 19–20 квіт. 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 163.

45. Прокопець В. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Актуальність застосування тест-систем для експрес-аналізу очних крапель екстемпорального виготовлення, що містять водорозчинні вітаміни. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 157.

46. Валиев А. Х., Георгіянц В. А., Здорик А. А. Перспективи використання поляриметрії в фармацевтичному аналізі. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 138.

47. Здорик О. А., Георгіянц В. А., Зімін С. М., Зупанець І. А., Гризодуб О. І. Про необхідність перегляду та оновлення таблиці вищих разових та добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів ДФУ. *Клінічна фармація: 20 років в Україні* : матеріали Нац. конгр., м. Харків, 21-22 бер. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 330–331.

48. Штрімайтис О. В., Здорик О. А., Дроздова О. О. Вибір аналітичної методики як ключовий етап контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. *Хист.* 2013. Вип. 15. С. 329.

49. Здорик О. А., Штрімайтис О. В., Прокопець В. В., Валієв А. Х., Георгіянц В. А. До питання створення системи забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення. *Управління якістю в фармації* : матеріали VII наук.-практ. конф.,

м. Харків, 17 трав. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 61.

50. Здорик О. А., Штрімайтис О. В., Прокопець В. В., Валієв А. Х., Георгіянц В. А. Розробка та впровадження монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення до ДФУ. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1, дод. : *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф., м. Луганськ, 27-28 берез. 2014 р. Луганськ, 2014. С. 85.

51. Shtrimaitis O. V., Zdoryk O. A., Valiev A. H., Prokopec V. V., Georgiyants V. A. Development of standard operation procedures for compounding pharmacies. *Actual questions of development of new drugs* : materials of Ukrainian scientific-practical conference for students and young scientists, Kharkiv, April 22-23, 2014. Kharkiv : NUPh, 2014. P. 62.

52. Здорик О. А., Штрімайтис О. В., Прокопець В. В., Валієв А. Х., Георгіянц В. А. Використання методів оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості лікарських засобів в умовах аптеки. *Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій* : матеріали Укр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. П. О. Петюніна, м. Харків, 24-25 квіт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 91.

53. Валиев А. Х., Здорик А. А., Георгіянц В. А. Изучение метрологических характеристик методики количественного определения бензилпенициллина натрия методом поляриметрии. *Достижения и перспективы развития медицинской науки* : матеріали IX годичной науч.-практ. конф., г. Душанбе, 25 апр. 2014 г. Душанбе : ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 2014. С. 263.

54. Прокопець В. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Перспективи використання тест-систем на основі фільтрувального паперу для проведення внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів. *Аналітична хімія у фармації* : матеріали Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 19-20 бер. 2015 р. Харків : НФаУ, 2015. С. 72-73.

55. Alfred-Ugbenbo D., Nechiporenko N. A., Zdoryk O. A. Compounding preparation syrups and their standardization. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 23 Apr. 2015. Kharkiv : NUPh, 2015. P. 117.

56. Нечипоренко Н. А., Валиев А. Х., Здорик А. А. Сравнительная характеристика организации внутриаптечного контроля качества экстемпоральных лекарственных средств. *Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику* : материалы X науч.-практ. конф., молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, г. Душанбе, 24 апр. 2015 г. Душанбе : ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 2015. С. 355-356.

57. Al-Yarushi A. Ch., Petrushova L. O., Zdoryk O. A. Development of methods of quality control and stability studies of eye drops with riboflavin. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 21 Apr. 2016. Kharkiv : NUPh, 2016. Vol. 1. P. 148.

58. Alfred-Ugbenbo D., Moskalenko I. V., Zdoryk O. A., Bevz N. Yu. Development of quality assurance methods of hydrochlorothiazide in compounded powder and syrup

preparations. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 21 Apr. 2016. Kharkiv : NUPh, 2016. Vol. 1. P. 149.

59. Nechiporenko N. A., Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A. Development of quantitative determination method for furosemide in compounded syrups. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 21 Apr. 2016. Kharkiv : NUPh, 2016. Vol. 1. P. 201.

60. Schnatz R. G., Sun J. H., Zdoryk O. A. Experience of the United States Pharmacopeia in compounding preparations standardization and monograph development. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 вер. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 223-224.

61. Прокопєць В. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Перспективи використання тест-систем, модифікованих неорганічними реактивами для ідентифікації компонентів екстемпоральних лікарських засобів. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 вер. 2016 р. Харків. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 206.

62. Alfred-Ugbenbo D. S., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Stability study of extemporaneously prepared syrups containing diuretics. *The 7th International Pharmaceutical Conference "Science and practice 2016"*, Kaunas, Lithuania, 20-21 October, 2016. Kaunas, 2016. P. 47-48.

63. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A. Qualitative analysis of furosemide in compounded syrups. *Modern aspects of extemporaneous allopathic, homeopathic and cosmetic medicines* : Abstracts of International scientific and practical internet conference, Kharkiv, March 3-4, 2017. Kharkiv : NUPh, 2017. P. 13-14.

64. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A. Development of quantitative determination method for spironolactone in compounded syrups. *Current chemical problems* : Abstracts of X Ukrainian scientific conference for students and young scientists with international participation, Vinnytsia, March 27–29, 2017. Vinnytsia, 2017. P. 67.

65. Alfred-Ugbenbo D., Taran K. A., Zdoryk O. A. Development of identification tests for compounded preparations containing furosemide. *Current chemical problems* : Abstracts of X Ukrainian scientific conference for students and young scientists with international participation, Vinnytsia, March 27-29, 2017. Vinnytsia, 2017. P. 66.

66. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Development of simultaneous determination method for captopril and furosemide in compounded syrups. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, April 20, 2017. Kharkiv : NUPh, 2017. Vol. 1. P. 150.

67. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Stability study of extemporaneous multicomponent syrup of captopril and furosemide for pediatric use. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : сб. материалов VI науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Алматы, 24 нояб. 2017 г. Алматы, 2017. С. 60.

68. Alfred-Ugbenbo D., Khokhlova K. O., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Stability

study of compounded hydrochlorothiazide and spironolactone syrups for pediatric use. *The 8-th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice* : Book of abstracts, Kaunas, 15 Dec. 2017. Kaunas, 2017. P. 136-137.

69. Nafeh S., Msokwa H. A., Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A. Conformity of compounded captopril and spironolactone suspensions to pharmacopoeial requirements. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 18-20 Apr. 2017. Kharkiv : NUPh, 2018. P. 94.

70. Здорик О. А., Хохлова К. О., Вишневіська Л. І., Георгіянц В. А. Ідентифікація ризиків та визначення стратегії забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 3. С. 94.

71. Георгіянц В. А., Здорик О. А., Штрімайтіс О. В. Стандартна операційна процедура потенціометричного визначення рН в умовах аптеки : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 8. К., 2014. № 119. Вип. 39. 8 с. (Рішення ПК «Фармація» № 84 від 19.02.2014 р.).

72. Прокопець В. В., Здорик О. А., Георгіянц В. А. Стандартна операційна процедура виготовлення та використання тест-систем на основі фільтрувального паперу в умовах аптек : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. К., 2017. № 190. Вип. 8. 4 с. (Рішення ПК «Фармація» № 102 від 19.04.2017 р.).

АНОТАЦІЯ

Здорик О. А. Формування методологічних підходів до фармакопейної стандартизації лікарських засобів аптечного виготовлення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2019.

У роботі наведено створення державної фармакопейної концепції якості ЛЗВА шляхом розробки науково-обґрунтованих методологічних підходів, що полягає у розробці загальних фармакопейних статей та окремих монографій на ЛЗВА до ДФУ.

Вперше визначено підхід до розробки монографій ЛЗВА, структуру і формат монографій; проведені системні дослідження з оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості рідких ЛФ та визначено загальну стратегію забезпечення якості ЛЗВА; розроблено підходи до стандартизації виготовлення ЛЗВА, валідації виготовлення, теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження придатності та коректності деяких методів експрес-аналізу для ідентифікації і кількісного визначення рідких ЛЗВА. Теоретично обґрунтовано підхід дослідження стабільності ЛЗВА та апробовано при визначенні термінів та умов зберігання 16 рідких ЛЗВА у трьох ЛФ.

Вперше науково обґрунтовано розробку та впровадження до національної частини ДФУ статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в

аптеках», таблиці «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих». На основі розроблених підходів створено і впроваджено до ДФУ монографії на концентровані розчини, виготовлені в аптеках.

Ключові слова: лікарські засоби виготовлені в аптеках, стандартизація, фармакопея, методологічні підходи, валідація технології, валідація аналітичних методик, стабільність.

SUMMARY

Zdoryk O. A. Methodology approaches formation for the pharmacopoeial standardization of compounded preparations. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The Thesis for the Scientific Degree of Doctor of Pharmacy in Speciality 15.00.03 – Standardization and Organization of Producing Medicinal Remedies. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2019.

The dissertation is devoted to the creation of the national pharmacopoeial quality control conception for compounded preparations by the formation of scientifically grounded methodological approaches for the development of general chapters and monographs for compounded preparations for the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

For the first time, the approach for the monograph development was suggested, the structure and layout were determined.

The systematic investigations of the risks assessment while compounding and quality control of compounded preparations in liquid forms were conducted, the strategy of quality assurance of compounded preparations was determined. The investigation was illustrated by examples of oral suspensions (azithromycin 20 mg/ml; hydrochlorothiazide 5 mg/ml; spironolactone 5 mg/ml; furosemide 5 mg/ml; combination of furosemide and captopril 2,5 mg/ml of each), eye drops (benzylpenicillin sodium 1000000 IU/10 ml; cefazoline sodium 50 mg/ml; riboflavin 20 mg/ml); stock concentrated solutions (potassium bromide solution 20%, potassium iodide solution 20 %, calcium chloride solution 20 % and 50 %, sodium bromide solution 20 %) compounded in licensed pharmacy conditions. For these liquid compounded preparations, for the first time, the specifications were scientifically grounded and experimentally proved, validation technology investigation was done, including for those compounded from commercially available medicines.

The methodology of development and the list of the standard operating procedures (SOP) for the pharmacies licensed for compounding was theoretically justified.

The guidelines for usage of commercially available dosage forms for compounding of oral liquids and decision-making algorithm were developed. The list of API and commercially available medicines with these API that are present on the Ukraine market and used for compounding preparation of liquid dosage forms with standardized concentrations worldwide was formed; the list of vehicles that are used in pharmacopoeial analysis for compounding of oral liquid dosage forms that are of

interest to be included in SPhU was suggested. The reference table of stability and storage conditions of oral liquid dosage forms prepared from API, solid and injectable dosage forms was formed.

The approaches for the standardization of preparation and validation of technology of compounded preparations were developed. The conformity with pharmacopoeial requirements of 16 liquid compounded preparations of Ukraine, Nigeria and Tadgikistan pharmacy store by physical, chemical and microbiology characteristics was proved. According to the results for oral liquids compounded from commercially available solid dosage the most important parameter for controlling is particles size. For control of optimal technology in pharmacy conditions, it was recommended to use the time of powdering determined during development of technology instruction instead of the particle size. For eye drops the most important parameters for control are control of closure system, aseptic, pH, completeness of API dissolution, mechanical admixtures.

The acceptance and correctness of traditional methods (qualitative reactions, titrimetry, spectrophotometry, TLC, HPLC) and express quality control methods (Raman spectrometry, polarimetry, refractometry, chemical test-systems) for identification and assay of liquid compounded preparations were proved. The usage of test-systems gives confident results except for the oral suspensions compounded from commercial solids, where the axillary substances influenced. According to findings the Raman spectrometry in condition of pharmacy can be used for non-invasive input control of API and commercial medicines, identification of API in commercial medicines and those compounded in pharmacy, both liquid and solid dosage forms (distinction from IR spectroscopy), assay of API in two-components powders after preliminary method development, validation and chemometric calculations.

The priority and novelty of conducted investigations of development of assay of some ingredients in compounded preparations by spectrophotometry method were proved by useful model patents of Ukraine (№ 123956 U from 12.03.2018, Bul. 5; № 124009 U from 12.03.2018, Bul. 5; № 124875 U from 25.04.2018, Bul. 8); development of assay method for antibiotics in substances by polarimetry method was proved by useful model patent of Ukraine (№ 94698 U from 25.11.2014, Bul. № 22); standardization of test-system on the basis of filtration paper for express analysis of active pharmaceutical ingredients in compounded preparation was proved by useful model patent of Ukraine (№ 96243 U from 26.01.15, Bul. № 2).

The approach for stability study of compounded preparations that includes literature review, selection of batch, container and packing, quality control methods, specifications and criteria, duration and frequency of test conductions, storage conditions, etc. was scientifically grounded. The proposed approach was used for determination of storage conditions and shelf life of 16 compounded preparations in three liquid forms such as oral suspensions, eye drops and in pharmacy prepared concentrated solutions (stock preparation).

For the first time, the development of the chapter of “Pharmaceutical calculations while compounding” was scientifically grounded and included into the

national part of SPhU, 2nd ed., as well as, the table “Maximal recommended therapeutic doses of active pharmaceutical ingredients for adults”.

Based on the proposed methodological approaches the monographs for concentrated solutions prepared in stock in the condition of pharmacies were developed and included in SPhU, 2nd ed.

Keywords: compounding preparations, standardization, pharmacopeia, methodology approaches, validation of technology, validation of analytical methods, stability.

АННОТАЦИЯ

Здорик А. А. Формирование методологических подходов к фармакопейной стандартизации лекарственных средств аптечного приготовления. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2019.

В работе приведено создание государственной фармакопейной концепции качества лекарственных средств, приготовленных в аптеке (ЛСПА), путем разработки научно-обоснованных методологических подходов, основанных на разработке общих и частных фармакопейных статей для включения в Государственную фармакопею Украины (ГФУ).

Впервые определены подход к разработке монографий на ЛСПА, структура и формат монографии; проведены системные исследования по оценке рисков при приготовлении и контроле качества жидких лекарственных форм и определена общая стратегия обеспечения качества аптечных лекарственных средств; разработаны подходы к стандартизации и валидации приготовления ЛСПА; теоретически обоснована и экспериментально подтверждена приемлемость и корректность некоторых методов экспресс-анализа для идентификации и количественного определения жидких ЛСПА. Теоретически обоснован подход изучения стабильности ЛСПА и проведена его апробация при определении сроков годности и условий хранения 16 жидких ЛСПА в трех лекарственных формах.

Впервые научно-обосновано разработку и внедрение в национальную часть ГФУ статьи «Расчеты при приготовлении лекарственных средств в аптеках», таблицы «Максимальные рекомендованные терапевтические дозы активных фармацевтических ингредиентов для взрослых». На основании предложенных подходов разработано и внедрено в ГФУ монографии на концентрированные растворы, приготовленные в аптеках.

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного приготовления, стандартизация, фармакопея, методологические подходы, валидация технологии, валидация аналитических методик, стабильность.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ВАЗ – внутрішньоаптечна заготовка
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЗ – готовий лікарський засіб
ДФУ – Державна фармакопея України
КВ – кількісне визначення
КМУ – Кабінет Міністрів України
КПОЗ ЦРА – Комунальне підприємство Центральна районна аптека
ЛЗ – лікарський засіб
ЛЗВА – лікарські засоби, виготовлені в аптеках
ЛФ – лікарська форма
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МТДД – максимальна терапевтична добова доза
МТРД – максимальна терапевтична разова доза
НАМН – Національна академія медичних наук України
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ППК – паспорт письмового контролю
ППТ – площа поверхні тіла
ПЧР – пріоритетне число ризику
СОП – стандартна операційна процедура
СФ – спектрофотометрія
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ФРБ – Фармакопея Республіки Білорусь
ВР – Фармакопея Великої Британії
FGR – Національний формуляр Португалії
FMESA – метод аналізу режимів, наслідків і критичності відмов
FNF – Національний формуляр Франції
GPP – належна практика виготовлення
MEF – Національний формуляр Малайзії
NRF – Національний формуляр Німеччини
РАТ – процесна аналітична технологія
QbD – якість шляхом розробки
ТАМС – загальне число аеробних мікроорганізмів
ТУМС – загальне число дріжджових і плісневих грибів
USP – Фармакопея США

Підписано до друку 09.10.2019 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 пр. Зам. № 1009/7-19.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua