

Перехідна НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного бюджету України

Тема : «Розробка монографій державної фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках»

Керівник роботи: Георгіянц Вікторія Акопівна, головний науковий співробітник, доктор фармацевтичних наук, професор

Номер державної реєстрації: 0120U102430

Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця: «науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» відповідно до Закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки» та «Розроблення нових методів діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань людини» відповідно до Середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 28 грудня 2016 року № 1056.

Строк виконання: початок 2020 р., закінчення 2022 р.

Анотація. Результат лікування значною мірою залежить від адекватної та якісної фармакотерапії. Незважаючи на широке використання готових лікарських засобів (ЛЗ), трендом світової практики є широке застосування індивідуальних прописів. Призначенням екстемпоральної рецептури є задоволення ліками окремих пацієнтів чи груп пацієнтів, що потребують індивідуального підходу до лікування. Головними чинниками, що обумовлюють необхідність виготовлення ЛЗ в аптеках є відсутність чи обмеженість асортименту доступних (в Україні крім того – зареєстрованих) ЛЗ промислового виробництва; невідповідність готових ЛЗ для задоволення потреб специфічних груп населення – дітей або пацієнтів похилого віку; проблема поліфармакотерапії, що пов'язана з необхідністю одночасного застосування багатьох лікарських засобів; припинення чи відсутність промислового виробництва певних ЛЗ, що не приносять прибутку і є економічно не вигідними, але є необхідними для проведення специфічної терапії; відсутність ветеринарних препаратів. Для забезпечення індивідуальних потреб пацієнта іноді існує необхідність у ЛЗ, виготовлених в аптеках (ЛЗВА), що мають відмінності від промислових препаратів у лікарській формі (ЛФ), складі, дозуванні чи фізико-хімічних характеристиках. ЛЗВА широко застосовуються в усіх країнах світу у педіатрії, геріатрії, гастроентерології, дерматології, стоматології, онкології, офтальмології, ветеринарії, гормональній терапії, урології, косметології, фізіотерапії, тощо. Рецептура ЛЗВА є дуже

різною і унікальною, у кожній країні присутні свої національні особливості виготовлення в умовах аптек.

Вектор розвитку екстемпоральної рецептури в Україні тісно пов'язаний з забезпеченням якості ЛЗВА. Актуальним на сьогодні є забезпечення якості ЛЗВА шляхом оновлення та розробки оригінальної рецептури, введення загальних статей і монографій на окремі ЛЗВА до Державної фармакопеї України (ДФУ). В Україні на сьогодні законодавча база щодо стандартизації та контролю якості ЛЗВА є дещо неоднорідною. Існуючі одночасно вимоги ДФУ, Наказу МОЗ № 812 та Настанови з якості Нестерильних лікарських засобів протирічають одне одному в деяких питаннях, і викликають питання як у виробників, так і у Держлікслужби з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Оптимізувати процеси уніфікації підходів до забезпечення якості ЛЗВА мають формування фармакопейної концепції якості ЛЗВА та розробка відповідних загальних текстів та монографій для їх використання у практиці контролю якості.

Мета, основні завдання та їх актуальність.

1. *Наукова гіпотеза.* Створення в Україні системи забезпечення якості ЛЗВА є однією з умов для забезпечення якісної та ефективної фармакотерапії. На сьогодні створено підґрунтя для запровадження уніфікованої національної системи забезпечення якості лікарських засобів при їх виготовленні в аптеках. Документ ВООЗ щодо монографій на ЛЗВА має рамкові вимоги до якості ЛЗВА, а його імплементація для введення монографій на ЛЗВА до Державної фармакопеї України потребує наукових експериментальних досліджень.

2. *Мета і завдання.* Мета – створення національної фармакопейної концепції забезпечення якості ЛЗВА. Завдання: вибір найбільш прийнятних зі світових підходів та критеріїв до стандартизації ЛЗВА в залежності від їх призначення (екстемпоральні, ті, що виготовляються про запас, напівфабрикати тощо), формування загальних текстів ДФУ розділу– Нестерильні лікарські засоби, Дослідження стабільності; вибір лікарських форм, що готуються «про запас», розробка для них методик контролю якості, валідація технології та формування фармакопейного дос'є та впровадження до ДФУ; вибір «магістральних» прописів, що найбільш часто виготовляються в аптеках, формулювання підходів до валідації технології, підготовка фармакопейного дос'є та впровадження до ДФУ; розробка монографій на субстанції, що є специфічними для аптечного виготовлення – жирні олії, основи тощо.

3. *Дизайн дослідження.*

Представлено на рис. 1

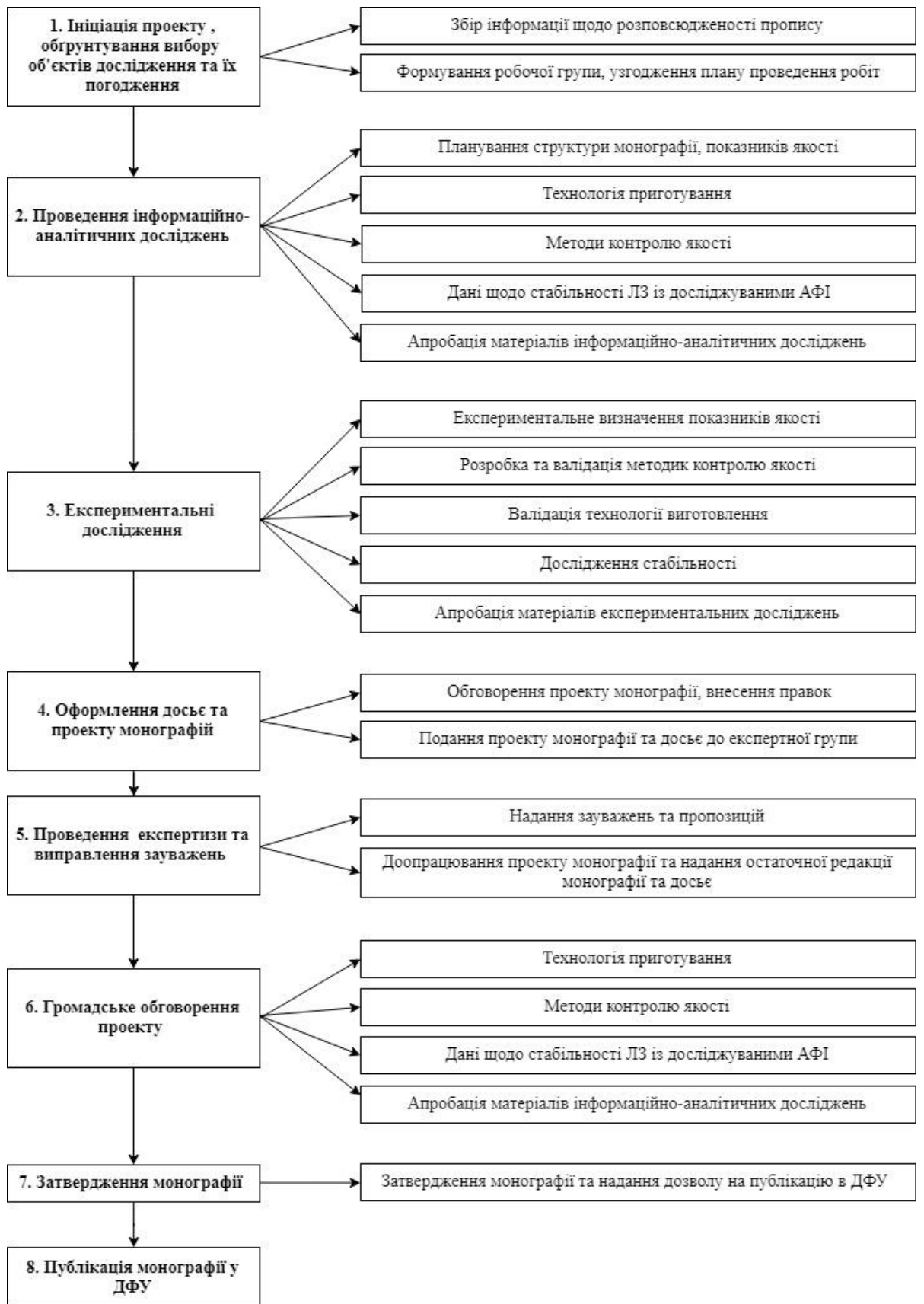


Рис. 1. Схема порядку розробки монографій на ЛЗВА для введення до ДФУ

Об'єкт дослідження. Стандартизація ЛЗВА, а саме теоретичне та експериментальне обґрунтування фармакопейної концепції якості ЛЗВА щодо виготовлення, забезпечення та контролю якості

Методи дослідження. При виконанні експериментальних досліджень будуть використані наступні методи аналізу: органолептичні, фізичні (потенціометричне визначення рН, капілярна віскозиметрія), фізико-хімічні (високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), рефрактометрія, поляриметрія, 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.

Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності). За результатами досліджень планується розроблення та подання до ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2 загальні статті та 25 досьє на монографії ДФУ на ЛЗВА та субстанції. В тому числі на 2020 рік – 1 загальна стаття та 3 монографії

Одержані наукові та науково-прикладні результати. В Україні на сьогоднішній день питання виготовлення та контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) в аптеках нормуються вимогами ряду монографій Державної Фармакопеї України (ДФУ), Наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. та двох Настанов з виготовлення нестерильних та стерильних ЛЗ. В деякій мірі вимоги, сформульовані в різних підрозділах даних документів повторюються, але існують і суперечності, які викликають питання як у виробників ЛЗ, так і у Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками при проведенні перевірок. Оскільки ДФУ є обов'язковим документом, вимог якого повинні дотримуватись всі виробники ЛЗ, доцільним було б розпочати з оновлення саме її вимог до виготовлення ЛЗ в умовах аптеки.

Найбільше інформації стосовно виготовлення ЛЗ в аптеках серед нормативних документів зарубіжних країн містить Compounding Compendium Фармакопеї США (далі Компендіум). В Україні більше десяти років назад спеціалістами Національного фармацевтичного університету почалась робота з впровадження її вимог до виготовлення ЛЗ в аптеках до монографій ДФУ. Однак, з огляду на оновлення світових стандартів виготовлення ЛЗ в умовах аптеки, вони потребують перегляду. Оскільки значну частину серед ліків аптечного виготовлення займають нестерильні ЛЗ, першим етапом було вирішено розпочати з оцінки можливості адаптації та

впровадження в практику виробничих аптек України вимог Компендіуму до даних препаратів, що і стало метою роботи.

Монографія «Нестерильні ЛЗ аптечного виготовлення» Компендіуму описує етапи належної практики виготовлення, виконання яких забезпечить отримання якісного продукту. На відміну від двох категорій ЛЗ аптечного виготовлення, виділених в Україні (екстемпоральні ЛЗ та ЛЗ, виготовлені про запас чи серійно), дана монографія виділяє три категорії ЛЗ (прості, середньої складності та складні). Категорія препарату визначається наявністю на нього монографії в фармакопеї, даних в наукових статтях, інформації про стабільність, складність виготовлення та розрахунків кількості діючих та допоміжних речовин, лікарською формою і т.д. На нашу думку стосовно даного питання було б доцільно залишити дві категорії ЛЗ аптечного виготовлення, оскільки це більш характерно та звично для нашої країни.

Вимоги підрозділів монографії Компендіуму в багатьох випадках схожі з існуючими вимогами до виготовлення нестерильних ЛЗ в аптеках України. Серед них: загальні принципи виготовлення ЛЗ в аптеках, вимоги до приміщень, обладнання та посуду, упаковки та підготовки персоналу. Звичайно, перегляду потребують відповідні посилання на нормативні документи з врахуванням існуючих вимог в нашій державі.

Відмінністю монографії Компендіуму є виділення в окремий підрозділ вимог до вибору компонентів, їх використання та зберігання. Оскільки в усьому світі посуд, в якому зберігаються в аптеках діючі та допоміжні речовини носить назву «контейнер», пропонується в майбутньому використовувати саме дане формулювання замість поняття «штанглас». Важливим є опис загальних принципів зберігання субстанцій в аптечних умовах, які в нашій нормативній базі висвітлені лише частково. Дане питання неодноразово виникало при обговоренні проблем, пов'язаних з виготовленням ліків в умовах аптеки і перевагою підрозділу монографії Компендіуму є формулювання даних вимог впровадження яких дозволило б вирішити існуючі проблеми.

Цікавою відмінністю монографії Компендіуму є наявність підрозділу «Критерії стабільності та зазначення термінів придатності». На сьогоднішній день нормативна база України не містить визначених критеріїв проведення таких досліджень, однак допускає можливість збільшення терміну придатності окремих ЛЗ за умови наявності наукових даних. Як і в ДФУ, у Компендіумі термін придатності ЛЗ аптечного виготовлення обумовлюється видом та складом лікарської форми. Однак, Компендіум встановлює значно ширші терміни придатності, особливо для ЛЗ, які не містять воду, що буде позитивною зміною для виробників ЛЗ за умови прийняття даних вимог.

Адаптовано до вимог практичної фармації України Настанову PIC/S «Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я» з врахуванням вітчизняного досвіду виготовлення ЛЗВА. Проведено ряд нарад з виробничими аптеками щодо обговорення можливості впровадження вимог Настанови в їх діяльність; складнощів, які з цим пов'язані та шляхів їх вирішення. За результатами нарад внесено зміни до Настанови. Опрацьований її проект подано до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками для подальшого громадського обговорення.

Розроблено та подано на узгодження до ДФУ загальну монографію «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках».

Опрацьовано результати аналізу жирнокислотного складу жирних олій, які використовуються при виготовленні ЛЗВА, сформовано реєстраційні досьета подано до ДФУ для громадського обговорення монографії Абрикосова олія^N, Персикова олія^N, Соняшникова олія

Новизна отриманих результатів роботи. Останнім часом у більшості зарубіжних країн були змінені вимоги до виготовлення та контролю якості ЛЗВА. У Європейському Союзі оновлена Настанова PIC/S, якою затверджені положення належної практики виготовлення ЛЗВА. Побудована вона за принципом GMP, що гарантує належну якість ЛЗВА, яка наближена до вимог виробництва лікарських засобів (ЛЗ) промислового виробництва. В США внесено зміни до окремого підрозділу Фармакопеї, який стосується виготовлення ЛЗ в аптеках та переглянуті вимоги до виготовлення стерильних ЛЗ, особливо серійного. Нормативна база України з даного питання також містить ряд вимог, затверджених Наказами МОЗ, підрозділом ДФУ, який стосується виготовлення ЛЗВА, а також Настановами з виготовлення нестерильних та стерильних ЛЗ в умовах аптек. Проблемою в даному аспекті є невідповідність та неузгодженість деяких вимог, а також дещо застарілі вимоги та формулювання. Останнім часом Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками ініціювала введення ряду змін до ЛЗВА, які забезпечать єдиний підхід при їх виготовленні та здійсненні перевірок. Однак просто перегляд існуючої бази не дозволить гарантувати необхідний результат. Для формування сучасної концепції якості ЛЗВА необхідне повне оновлення існуючих вимог з орієнтацією на світові вимоги. Для адаптації до світових вимог до виготовлення ЛЗ в аптеках доцільним є орієнтація на вимоги ЄС та Фармакопеї США, оскільки ДФУ повністю гармонізована з ними. Вони містять загальні сучасні вимоги, що дозволить підняти

виготовлення та контроль якості даних ЛЗ на якісно новий рівень та наблизити їх до рівня вимог до ЛЗ промислового виробництва.

Для здійснення даної мети необхідна, в першу чергу, адаптація основних документів, які регламентують загальні вимоги до ЛЗВА країн ЄС та США. Такими документами є Настанова PIC/S та загальна монографія з виготовлення нестерильних ЛЗ Фармакопеї США. Введення в дію даних документів забезпечить оновлення концепції якості ЛЗВА в Україні та гармонізує вимоги до них. З огляду на існуючі напрацювання в сфері контролю якості ЛЗВА також доцільним є формування Національної концепції з розробки та впровадження монографій на них до ДФУ, що дозволить спланувати проведення необхідних досліджень та їх подальше впровадження до ДФУ.

Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України:

1. Savchenko L., Ivanauskas L., Alekseeva T., Harna N., Georgiyants V. Determination of the fatty acids composition of refined sunflower oil and possibility of its changing during storage period. Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». 2020. №5 (27). P. 37-42. [DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215185](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.215185)

Перелік основних доповідей на з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях:

- 1) Савченко Л.П., Георгіянц В.А. «Актуальність гармонізації вимог до якості лікарських засобів аптечного виготовлення. Кращі світові практики». *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*, 19-20 травня 2020, м. Івано-Франківськ
- 2) Георгіянц В.А. Тенденції розвитку екстемпорального приготування в Україні. Шляхи впровадження в практику спеціаліста *IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії*, 12-13 жовтня 2020 р., м. Київ <https://www.youtube.com/watch?v=VbT6agYOSgU>
- 3) Savchenko L., Ivanauskas L., Georgiyants V. Validation of the technological process of Deflagil ointment preparation. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation: International Distance Conference, Kaunas, Lithuania, 8 May, 2020. Kaunas, 2020. P. 36)*

Практична цінність для економіки та суспільства. Протягом тривалого часу паралельно з ростом фармацевтичної промисловості відбувався занепад аптечного виробництва. В результаті втрачено потужності міжлікарняних аптек, фахівців, що мали досвід у виготовленні і контролі

якості, лікарі спрямовані на призначення промислово виготовлених ліків.

У той самий час аптечне виробництво має значну соціальну функцію та велике значення для фармакотерапії, оскільки дозволяє індивідуалізувати підхід до пацієнта, уникнути використання допоміжних речовин, забезпечити оптимальну біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів коректно зменшити (збільшити) дозування з урахуванням віку, ваги, дозування, забезпечити лікування орфанних захворювань тощо. З огляду на це в усьому світі екстемпоральне виготовлення широко застосовується у геріатричній, педіатричній практиці, онкології тощо.

Названі причини привели до того, що в Україні також з'явився певний інтерес до можливостей аптечного виготовлення лікарських препаратів а воно на сьогодні знаходиться у процесі ренесансу. Але сучасна проблема – у гармонізації вимог до якості, що на сьогодні містяться у різних регуляторних документах, що були прийняті у різні роки і містять ряд невідповідностей.

На якість фармакотерапії значним чином впливає якість лікарських засобів. У сучасній парадигмі якості лише стандартизація усіх процесів від розробки до відпуску може забезпечити якість лікарських засобів в тому числі при їх виготовленні в аптеках. Для того, щоб всі гравці ринку мали однакові умови праці, мають бути сформульовані так звані «правила гри» - вимоги до виробництва, контролю якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках, вимоги до приміщень та персоналу. Безумовно пацієнт має право на одержання якісних ліків незалежно від місця їх виробництва, тому достатньо суворі вимоги до виробництва лікарських засобів мають бути і перенесені і на аптечне виробництво, особливо коли це стосується виробництва ін'єкційних лікарських засобів.

Сформовані в процесі виконання наукових досліджень вимоги та підходи до якості лікарських засобів внесено у вигляді монографії «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках». Це має велику практичну цінність для стандартизації процесів виготовлення нестерильних лікарських засобів в аптеках та вимог для них. Крім того ця монографія містить вимоги до приміщень та задіяного у виробництві персоналу.

Крім того розроблено нові монографії на жирні олії, що широко використовуються як допоміжні речовини при виготовленні лікарських засобів в аптеках. При цьому монографії на персикову і абрикосову олії є національними і введені до Державної фармакопеї України вперше. Завдяки цьому модне здійснювати вхідний контроль цих олій на відповідність вимогам ДФУ замість стандартів харчової промисловості.