Огляди

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas

УДК 615.454.072:615.11
DOI https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.4.12633

СУЧАСНІ ВИМОГИ ПРОВІДНИХ ФАРМАКОПЕЙ ДО ХАРАКТЕРИСТИКИ, КЛАСИФІКАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

І. В. Блажко, М. Б. Чубка, Б. В. Павлюк, Т. А. Грошовий

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
chubka@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received: 03.11.2021
Після доопрацювання / Revised: 10.11.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.11.2021

Ключові слова:
м'які лікарські форми;
показники якості;
фармакопея.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Порівняльні дослідження вимог провідних фармакопей щодо визначення, характеристики м'яких лікарських форм (МЛФ) та показників, за якими контролюється їхня якість.
Матеріали і методи. Фармакопейні статті та показники якості на МЛФ наведено в Державній Фармакопеї України (ДФУ) та в деяких зарубіжних фармакопеях. При виконанні досліджень використано методи інформаційного пошуку, аналізу літературних джерел, порівняння та узагальнення.
Результати й обговорення. Проведено порівняльний аналіз фармакопей провідних країн та ДФУ щодо характеристики, класифікації та показників якості МЛФ. У декількох фармакопеях (ДФУ, Ph. Eur., BP, ГФРБ) МЛФ розглянуто у загальних фармакопейних статтях «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», у Фармакопеях США, Японії та Росії (USP, JP, ГФРФ) м'які форми охарактеризовано у загальній статті на лікарські форми (ЛФ). На підставі вивчення відповідних монографій розглянуто підходи до класифікації МЛФ (за видом ЛФ, типом дисперсних систем, спорідненістю до води). Вивчені підходи ДФУ та зарубіжних фармакопей до МЛФ, що виготовлені в умовах аптек. Проаналізовано вимоги фармакопей щодо показників якості, за якими повинні контролюватися МЛФ, залежно від способу їх застосування. Основними показниками якості, які визначаються для різних МЛФ, є опис, ідентифікація (АФІ, антимікробних консервантів, інших ДР при потребі), однорідність дозованих одиниць (окрім ЛЗ рослинного походження), pH або кислотне та перекисне число, консистенція, в'язкість, герметичність контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення.
Висновки. Отримані результати аналізу показують деякі відмінності досліджуваних фармакопей щодо МЛФ та показників їх якості, що свідчить про доцільність гармонізації фармакопейних вимог до МЛФ із метою уніфікації підходів до підтвердження їхньої якості.

Вступ. На сьогодні фармацевтичний ринок України пропонує великий асортимент м'яких лікарських засобів (МЛЗ) як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, яким належить вагоме місце в медичній, фармацевтичній, стоматологічній та косметичній галузях, та які займають п'яте місце серед інших лікарських форм (ЛФ) на фармацевтичному ринку України за кількістю зареєстрованих позицій лікарських засо-

бів (ЛЗ). М'які лікарські форми (МЛФ) застосовують як засоби першої допомоги при лікуванні ран, виразок та опіків, при ушкодженнях слизових оболонок, при лікуванні дерматологічних захворювань, оскільки безпосередньо впливають на збудник захворювання, зменшують запальні процеси та усувають симптоми захворювання [1–3].

МЛФ характеризуються простотою та безпечністю в застосуванні порівняно з багатьма іншими ЛФ, відсутністю протипоказань до застосування, стабільністю ЛФ. Перевагами МЛФ також є можливість введення до їхнього складу різних за агрегатним станом активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), застосування з метою отримання місцевої чи резорбтивної дії, досягнення високої концентрації АФІ в шкірі та тканинах організму [1, 2]. На сьогодні у фармацевтичній технології існує багато підходів до класифікації МЛФ, обов'язковими є фармакопейні вимоги щодо характеристики, класифікації МЛЗ, а також до показників їх якості. Наявність фармакопеї як основного правового документа у фармації визначає не тільки рівень національної фармацевтичної науки, а й дотримання вимог, положень якої у поєднанні з виконанням вимог належної виробничої практики (GMP), забезпечує належну якість, безпечність та ефективність ЛЗ. Тому гармонізація вимог фармакопей різних країн світу до ЛЗ у різних ЛФ є необхідною умовою вдосконалення підходів та стандартів до якості лікарських засобів (ЛЗ), а саме їх уніфікації [4, 5].

Оскільки з 2013 р. Україна стала постійним членом Комісії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), матеріали II видання Державної фармакопеї України (ДФУ) та п'ятьох доповнень гармонізовані з 8 виданням Європейської фармакопеї (Ph. Eur.) та відповідними доповненнями до неї. Окрім цього, при формуванні окремих монографій використовувалася також інформація з фармакопеї Сполучених Штатів Америки (USP) та Британської фармакопеї (BP). На сьогодні у світовій фармацевтичній практиці авторитетними для багатьох країн є Ph. Eur, USP, BP, а також фармакопея високорозвиненої країни Японії (JP). Окрім цього, цікавою для дослідження та порівняння була інформація, що наведена в фармакопеях окремих пострадянських країн – в Державній фармакопеї Російської Федерації (ДФРФ) та Державній фармакопеї Республіки Білорусь (ДФРБ). Тому вивчали інформацію, наведену в різних фармакопеях щодо визначення, характеристики МЛФ та показників, за якими контролюється їх якість [4, 6–11].

Матеріали і методи. Фармакопейні статті та показники якості на МЛФ у Державній фармакопеї України (ДФУ), Європейській фармакопеї (Ph. Eur.), Британській фармакопеї (BP), фармакопеї Японії (JP), фармакопеї Сполучених Штатів Америки (USP), Державній фармакопеї Республіки Білорусь (ГФРБ) та Державній фармакопеї Російської Федерації (ГФРФ) [4, 6–12]. Використано методи інформаційного пошуку, аналізу літературних джерел, порівняння та узагальнення.

Результати й обговорення. У ДФУ 2.0 наведено загальну статтю на ЛФ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», відповідно до якої м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі нашкірні. Мазі поділяються на водно-емульсійні, гідрофобні та гідрофільні. Креми та гелі також поділяються на ліпофільні креми, гелі (олеогелі) та гідрофільні креми, гелі (гідрогелі). Пасти характеризуються як МЛФ, що містить значну кількість твердих речовин, які рівномірно розподілені по основі. Відсотковий вміст твердих компонентів не зазначається, натомість в інших зарубіжних фармакопеях, наприклад, в USA, їх вміст чітко нормується (20–50 %) [4, 8]. Припарки складаються з гідрофільної основи, що втримує тепло, в якій диспергувані АФІ. Такі припарки наносять на відповідну пов'язку та підігрівають перед аплікацією. Пластирі лікувальні та нашкірні містять одну або більше АФІ та призначені для утримання їх у тісному контакті зі шкірою з метою повільної адсорбції лікарських речовин, здійснення захисної чи кератолітичної дії у випадку пластирів лікувальних або ж для пластирів нашкірних – місцевої дії АФІ [4].

Також необхідно звернути увагу на те, що різні ЛЗ залежно від способу застосування також можуть бути у вигляді м'яких форм. У відповідних загальних статтях на ЛЗ, що наведені в ДФУ, («Очні ЛЗ», «Назальні ЛЗ», «Вушні ЛЗ», «ЛЗ для вагінального застосування», «ЛЗ для ректального застосування, «Оромукозні ЛЗ») зазначено, що ЛЗ для ректального та вагінального застосування також бувають у формі мазей, кремів та гелів; назальні, вушні та очні засоби можуть бути у вигляді МЛФ (в основному мазі, креми та гелі); м'які оромукозні засоби представлені гідрофільними гелями та пастами. Необхідно зауважити, що дані ЛЗ повинні відповідати вимогам власної статті, а також вимогам статті щодо м'яких форм [4].

Аналогічними за змістом та суттю є статті «Semi-solid preparations for cutaneous application» та «Topical semi-solid preparations», що наведені у Ph. Eur. та BP відповідно [6, 7].

У ГФРБ характеристика, класифікація МЛЗ для зовнішнього застосування та вимоги до їх якості описані у статті «Мягкие лекарственные средства для наружного применения», відповідно до якої такі ЛЗ призначені для місцевого або трансдермального вивільнення АФІ з метою одержання пом'якшувальної або захисної дії. Відповідно до поданої класифікації, до МЛЗ для зовнішнього застосування належать мазі, гелі, креми, пасти, припарки, пластирі медичні та шкірні, а також національним доповненням внесено до даного переліку лініменти та гідрогелеві пластини. Треба зазначити, що гідрогелева пластина є стерильною еластичною ЛФ фіксованого розміру, що

вміщує один або декілька АФІ та призначена для аплікації на ушкоджену ділянку шкіри з метою створення захисного бар'єру та вивільнення лікарської речовини для її місцевої дії [10].

У відповідних статтях на очні, назальні, вушні, вагінальні, ректальні ЛЗ, а також на ЛЗ для слизової оболонки ротової порожнини розглянуто м'які форми, у вигляді яких можуть вироблятися дані ЛЗ певного способу застосування, наприклад, вагінальні та очні мазі, креми, гелі; ректальні лініменти, креми, гелі та мазі; гелі та пасти для ясен та слизової оболонки ротової порожнини [10].

У ГФРФ наведено загальну фармакопейну статтю на МЛФ під назвою «Мази», відповідно до якої мазі – МЛФ, призначені для нанесення на шкіру, рани і слизові оболонки, за консистенцією поділяються на мазі, креми, гелі, пасти і лініменти. У даній статті зазначається, що залежно від способу введення розрізняють МЛФ для зовнішнього застосування, ректальні, вагінальні, вушні та назальні засоби. До МЛФ, які наносяться на слизову оболонку ротової порожнини та ясна, належать гелі, лініменти та пасти, виділяють також зубні та стоматологічні гелі та пасти, які зазвичай є гідрофільними в даному випадку. Також гелі (як правило, гідрофільні) та пасти можуть застосовуватись самостійно або призначені для приготування суспензій для перорального використання. В межах даної статті виділяють також ЛЗ у вигляді МЛФ, які вводяться за допомогою відповідних аплікаторів залежно від способу застосування (наприклад, ендоцервікальні, уретральні, інтестинальні гелі) та окремо розглядають мазі для інгаляцій, при додаванні яких до гарячої води утворюється пара, призначена для вдихання з метою отримання місцевої дії [11]. Також у загальній фармакопейній статті "Глазные лекарственные формы" зазначено, що м'якими формами очних ЛЗ є мазі та гелі [11].

Японська Фармакопея, на відміну від інших, має особливу структуру, а саме наявна одна монографія «Monographs for Preparations», у якій наводиться характеристика, випробування, способи отримання різних ЛФ, залежно від шляхів їхнього застосування. Так, у підпункті «Preparations for Cutaneous Application» даної статті поряд із твердими формами, рідинами та розчинами, спреями для нашкірного застосування розглядаються мазі, креми, гелі та пластирі (поділяються на власне пластирі та желатинові пластирі) як окремі ЛФ, які не об'єднані в групу м'яких форм. Також відмінністю даної класифікації ЛЗ для нашкірного застосування від інших є те, що лініменти розглядаються як ЛФ для нашкірного застосування, проте належать до групи рідин та розчинів, які призначені для зовнішнього застосування (включно шкіру голови та нігті).

Відповідно до вимог даної фармакопеї, у групі оромукозних, ректальних та вушних ЛЗ також розглядаються креми, гелі та мазі як можливі МЛФ, очні ЛЗ представлені лише очними мазями [9].

Структура Американської фармакопеї також поіншому виглядає. Усі ЛФ незалежно від шляху їх застосування, розглядаються в загальній статті «Pharmaceutical dosage forms». Так, наведена детальна характеристика з описом випробувань та виробництва конкретно кожної форми – мазей, гелів та паст. Відповідно до наведеного у фармакопеї опису, креми разом із лосьйонами розглядаються в складі емульсій. Особливістю даної фармакопеї є те, що наявна окрема стаття «Excipient performance», у якій наводиться характеристика, функціональне призначення усіх допоміжних речовин, що використовуються у складі та технології різних ЛФ, зокрема у підпункті «Semisolids, topicals, suppositories» детально розглядаються, наприклад, мазеві основі, емоленти, тощо [8].

На підставі аналізу відповідних монографій узагальнено класифікацію МЛФ за різними критеріями, а саме, МЛЗ за видом ЛФ поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, лініменти, припарки, лікувальні та нашкірні пластирі; за типом дисперсних систем МЛФ поділяють на гомогенні (мазі-розчини, мазі-сплави, екстракційні мазі, однофазні гелі) та гетерогенні (дво- та багатофазні гелі, креми, суспензійні, емульсійні та комбіновані мазі); за спорідненістю до води МЛФ класифікують на ліпофільні та гідрофільні форми [4, 6–12].

Підсумовуючи опрацьовану інформацію, можемо зробити висновок, що у різних фармакопеях немає єдиного підходу до класифікації та характеристики МЛФ. У ДФУ, Ph. Eur., BP та ГФРБ наводиться загальна стаття на МЛФ для нашкірного застосування, в межах якої розглядається конкретно кожна ЛФ, що призначена для такого шляху застосування, окрім цього, в статтях на ЛЗ іншого призначення описуються також МЛФ; у ГФРФ розглядаються в цілому мазі як МЛФ у загальній статті на ЛФ; в USP охарактеризовано конкретні форми (мазі, гелі, пасти) в загальній фармакопейній статті на дозовані ЛФ не об'єднуючи їх у групу МЛФ; у JP також розглядаються індивідуально мазі, гелі, креми в загальній монографії на ЛЗ, проте об'єднуючи їх за шляхом застосування (табл. 1) [4, 6–11].

Важливим та болючим питанням сучасної фармації є стан екстемпорального виготовлення ЛФ, адже в Україні з кожним роком зберігається стійка тенденція щодо зменшення числа виробничих аптек та суттєве зменшення обягів ЛЗ, виготовлених в умовах аптек. На сьогодні в Україні виготовлення екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) та їх конроль якості регламентується ДФУ [13, 14] та рядом нормативних документів, зокрема, наказом МОЗ від 17.12.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [15], наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398 [16], який регламентує затвердження двох настанов щодо екстемпорального виготовлення ЛФ

Таблиця 1
Підходи до класифікації м'яких лікарських форм для нашкірного застосування за даними світових фармакопей

Назва фармакопеї	Назва статті	Визначення	Класифікація
ДФУ, Ph. Eur., BP	М'які лікарські засоби для нашкірного застосування	М'які лікарські форми, що призначені для місцевої дії, або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної, або захисної дії	Мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні та нашкірні
ГФРБ			Мазі, гелі, креми, пасти, припарки, пластирі медичні та шкірні, лініменти та гідрогелеві пластини (у ГФРБ)
ГФРФ	Мазі	М'які лікарські форми, призначені для нанесення на шкіру, рани і слизові оболонки	За консистенцією поділяються на: мазі, креми, гелі, пасти і лініменти
JP	Загальна монографія до лікарських засобів за шляхом застосування	Мазі – м'які лікарські форми, призначені для нашкірного застосування. Креми – м'які лікарські форми, що призначені для нашкірного застосування, які є гідрофільними або гідрофобними. Гелі – желатинові м'які лікарські форми, призначені для нашкірного застосування, які є гідрофільними або гідрофобними. Пластирі – ЛФ, що призначені для прикріплення на шкіру	–
USP	Дозовані ЛФ	Мазі – м'які лікарські форми, призначені для зовнішнього нанесення на шкіру або слизові оболонки. Пасти – м'які лікарські форми щільної консистенції, що містять високий відсоток дрібнодисперсних речовин. Гелі – м'які лікарські форми, що складаються з дрібних неорганічних або органічних речовин, що розчинені у воді. Можуть бути одно- або двофазними системами. Креми – емульсійні м'які лікарські форми	–

(«Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек») тощо. У третьому томі ДФУ наведені фармакопейні статті, які стосуються екстемпоральних ЛЗ, а саме, нестерильних лікарських засобів, м'яких лікарських засобів, порошків, супозиторіїв та песаріїв, що виготовлені в аптеках [13]. У статті на екстемпорально виготовлені МЛФ «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» зазначено, що МЛФ, виготовлені в умовах аптеки, класифікуються на мазі, гелі, пасти, лініменти та креми. Як бачимо, лініменти як м'яка форма описані лише в статті на МЛЗ екстемпорального виготовлення, а у загальній статті – їх немає. У попередньому виданні ДФУ (1 видання) лініменти були внесені національним доповненням до МЛФ для зовнішнього застосування [13].

Треба зазначити, що у доповненні 5 до ДФУ введена стаття «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках»[N], яка містить рекомендації щодо основних принципів виготовлення нестерильних ЕЛЗ, а саме, охарактеризовано виробничі приміщення, обладнання та посуд, процес виготовлення, порядок відбору вихідних компонентів, їх використання та зберігання, визначення критеріїв стабільності та термінів придатності, упаковок та контейнерів для ЕЛЗ, порядок їх контролю якості та ведення документації [14]. Дана загальна монографія є адаптованою статею USP «795 Pharmaceutical Compounding» [8].

З-поміж провідних фармакопей світу найвагомішою та інформативною щодо ЕЛЗ є USP. Значна частка монографій стосується ЛФ аптечного виготовлення, зокрема, наведені статті щодо питань приготування ЛЗ в умовах аптеки, стабільності в аптечній практиці, стерильних готових ЛФ для домашнього застосування, аптечних ваг та вимірювальних пристроїв тощо. У статті 1151 «Pharmacy compound practices»

поряд з іншими формами наводиться характеристика та опис технології екстемпоральних мазей, кремів, гелів та паст [8].

На відміну від Ph. Eur., у ВР наявні монографії на ЕЛЗ (близько 120). Особливостями монографій на ЕЛЗ, порівняно з монографіями на готові ЛФ, є зазначення всіх компонентів пропису та їх кількостей (разом із ДР), опис технології, наявність якісних реакцій та на вміст домішок (в окремих випадках), а також відсутність додаткових фармако-технологічних випробувань. Значну частину монографій ВР на ЕЛЗ становлять монографії на МЛЗ, які додатково містять відомості про мазеві основи як гідрофобного, так і гідрофільного характеру, що можуть бути використані з метою розширення асортиментної номенклатури екстемпоральних МЛФ [7].

Також у ГФРБ наведено загальну статтю «Экстемпоральные лекарственные средства», що містить розділ щодо МЛФ «Мягкие лекарственные средства», в якому наведено загальну характеристку МЛФ, їх класифікацію, охарактеризовано технологічні аспекти виготовлення мазей (окремо виділяють очні та мазі з антибіотиками) та лініментів як МЛФ аптечного виготовлення. Відповідно до вимог розділу «Оценка качества экстемпоральных лекарственных средств», МЛФ контролюються за описом (зовнішній вигляд, запах, забарвлення), однорідністю змішування, розміром часток (тритураційні мазі), наявністю видимих механічних включень. Допустимі відхилення в масі АФІ та загальної маси МЛФ відповідають вимогам також ДФУ та наказу МОЗ України № 812 [10, 13, 15].

Нещодавно набрав чинності наказ МОЗ України від 23.10.2021 р. № 2325, відповідно до якого скасовано наказ МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500 «Про затвердження Переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів» [17], який затверджував перелік найменувань ЛФ та назв упаковок для ЛЗ, які використовувалися при формуванні реєстраційного досьє. Тепер виробники повинні керуватися виключно базою даних Європейського директорату з якості ліків та охорони здоров'я, що містить дані про ЛЗ на підставі сайту Європейського агенства з ЛЗ. База даних Standart Terms містить визначення та терміни для опису форм, шляхів введення та упаковок ЛЗ, що перекладені 34 мовами світу.

Наступним етапом наших досліджень було проведення аналізу вимог фармакопей щодо показників якості, за якими повинні контролюватися МЛФ, призначені для різного способу застосування. Результати дослідження показують, що основними показниками якості, які визначаються для різних форм МЛЗ, є опис, ідентифікація як АФІ, так і антимікробних консервантів (при потребі – також інших ДР), однорідність дозованих одиниць (окрім ЛЗ рослинного походження), pH або кислотне та перекисне число, консистенція (вимірювання методом пенетрометрії), в'язкість, герметичність контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення (табл. 2). Необхідно зазначити, що для очних МЛФ необхідним показником якості є розмір частинок, відповідна методика визначення наведена у статті на очні ЛЗ. МЛФ, які призначені для нанесення на ушкоджену поверхню, очні МЛЗ мають витримувати випробування на стерильність [4]. Окрім визначення в'язкості, для вивчення реологічних властивостей МЛФ визначають також швидкість зсуву, напругу зсу-

Таблиця 2

Показники якості м'яких лікарських форм різного способу застосування за даними світових фармакопей [4, 6–11]

№ з/п	Назва показника якості	Наявність у Фармакопеї						
		ДФУ	Ph.Eur.	JP	ГФРФ	ГФРБ	BP	USP
1	Опис	+	+	+	+	+	+	+
2	Ідентифікація (АФІ, антимікробні консерванти, при потребі – ДР)	+	+	+	+	+	+	+
3	Однорідність дозованих одиниць	+	+		+	+	+	+
4	Розмір частинок	+	+	+	+	+	+	+
5	pH	+	+	+	+		+	+
6	Кислотне і перекисне число	+	+		+		+	
7	В'язкість	+	+	+	+	+	+	+
8	Вивільнення АФІ	+	+			+	+	
9	Кількісне визначення	+	+	+	+	+	+	+
10	Мікробіологічна чистота / стерильність	+	+	+	+	+	+	+
11	Герметичність контейнера	+	+	+	+	+	+	+

ву, механічну стабільність, коефіцієнт динамічної течії [18–20]. На етапі розробки МЛЗ обов'язковим є доведення необхідності застосування антимікробних консервантів у складі МЛФ та підтвердження ефективності їх дії, від якої залежить захист препарату від мікробного забруднення при його виробництві, зберіганні та використанні [4, 21, 22]. Ефективність антимікробних консервантів визначається відповідно до наведеної у фармакопеї методики [4].

Також важливим для МЛЗ є визначення повноти вивільнення АФІ з ЛФ у модельну рідину шляхом визначення фармакокінетичних параметрів досліджуваних АФІ методом *in vitro*. Визначення вивільнення лікарських речовин із ЛФ проводять методом діалізу через напівпроникну мембрану, використовуючи діалізаційний блок із двома робочими камерами, з наступним кількісним визначенням АФІ в отриманому діалізаті за відповідною методикою. Визначивши концентрацію та розрахувавши кінетичні параметри (швидкість вивільнення, константу швидкості, період напіввивільнення), можна охарактеризувати кінетичні процеси вивільнення АФІ з МЛФ [23, 24]. Дане випробування є надзвичайно актуальним для МЛФ на етапі розробки її складу та технології.

У літературі описано методику визначення досить незвичного показника для МЛФ (особливо, для гелів) – площі намазуваності (см^2). Площу нанесення визначали намазуванням на поверхню шкіри зразку МЛФ певної маси одним мазком. Швидкість нанесення шару МЛЗ на шкіру становила 10 см/с. Для оцінки площі покриття листок фільтрувального паперу притискали до шкіри, після чого визначали площу утвореної плями [25].

Враховуючи те, що відповідно до вимог декількох фармакопей, пластирі лікувальні та шкірні належать до МЛЗ для нашкірного застосування, необхідно зазначити, що важливим випробуванням для них є дослідження вивільнення АФІ із форми, яке проводиться за методикою тесту «Розчинення» для трансдермальних пластирів [4].

Відповідно до вимог ДФУ, МЛЗ, що виготовлені в умовах аптек, зазвичай контролюють за такими показниками: опис (забарлення, запах, консистенція та однорідність, загальна маса або об'єм МЛФ, кількісний вміст визначуваних речовин (± 10% від номінального вмісту) [13].

Таким чином, перелік показників якості, за якими контролюються МЛФ залежить від виду ЛФ, складу АФІ та ДР, призначення засобу.

Висновки. Проаналізовано дані фармакопей ДФУ, Ph. Eur., BP, JP, USP, ГФРБ та ГФРФ щодо характеристики, класифікації МЛФ та показників їх якості.

Отримані результати дослідження показують деякі відмінності даних досліджуваних фармакопей щодо МЛФ та показників їх якості, що свідчить про доцільність гармонізації фармакопейних вимог до МЛФ з метою уніфікації підходів до підтвердження їх якості.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

CURRENT REQUIREMENTS OF LEADING PHARMACOPOEIAS FOR CHARACTERIZATION, CLASSIFICATION AND QUALITY CONTROL OF SEMISOLID DOSAGE FORMS

I. V. Blazhko, M. B. Chubka, B. V. Pavliuk, T. A. Hroshovyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
chubka@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Comparative studies of the requirements of leading pharmacopeias for the definition, characteristics of semisolid dosage forms (SDF), and the parameters by which their quality are controlled.

Materials and Methods. Pharmacopeia articles and quality indicators for SDF are given in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) and in some foreign pharmacopoeias. Methods of information search, analysis of literature sources, comparison and generalization were used in the research.

Results and Discussion. A comparative analysis of pharmacopeias of leading countries and SPU on the characteristics, classification and quality indicators of SDF. In several pharmacopoeias (SPU, Ph. Eur., BP, SPRB) SDF is considered in general pharmacopoeia articles "Semisolid drugs for dermal use", in Pharmacopoeias of the USA, Japan and Russia (USP, JP, SPRF) SDF described in the general article on dosage forms (DF). Based on the analysis of the relevant monographs, approaches to the classification of SDF (by the type of DF, type of dispersed systems, and an affinity for water) are considered. The approaches of SPU and foreign pharmacopoeias to the SDF manufactured in pharmacies have been studied. The requirements of pharmacopoeias regarding the quality indicators, according to which SDFs should be monitored, depending on the method of their application, are analyzed. The main quality indicators that are determined for different SDFs are description, identification (API, antimicrobial preservatives, other excipients if necessary), homogeneity of dosage units (except for drugs of plant origin), pH or acid and peroxide value, consistency, viscosity, container tightness, microbiological purity or sterility, quantification.

Conclusions. The obtained results of the analysis show some differences of the studied pharmacopoeias in relation to SDF and indicators of their quality, which indicates the expediency of harmonization of pharmacopoeia requirements for SDF in order to unify the approaches to confirming their quality.

Key words: semisolid dosage forms; quality indicators; pharmacopoeia.

Список бібліографічних посилань

1. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів / Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ч. *Фармацевтичний журнал.* 2012. № 3. С. 38–42.
2. Глущенко О. М., Полова Ж. М. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 51–56.
3. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого лікування опіків на національному та закордонних ринках / Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А., Стечишин І. П. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С. 4–11.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 1. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
5. СТ-Н 42-4.0:2020. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Вид. офіц. Київ, МОЗ України, 2020. 338 с.
6. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
7. The British Pharmacopeia.13th ed. London: The Stationery Office, 2016. 1276 p.
8. The United States Pharmacopoeia. 36th ed. NF 31, 2013. 5230 p.
9. The Japanese Pharmacopeia. 17th ed. Tokio, 2016. 2618 p.
10. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т., Т.1 / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно : Тип. «Победа», 2012. 1220 с.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т. Т. 2. / МЗ РФ. XIV изд. Москва, 2018. 1449 с.
12. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів / Шостак Т. А., Білоус С. Б., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* 2014. № 3-4. С. 136–139.
13. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 3. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 732 с.
14. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Доповнення 5. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
15. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : наказ МОЗ України від 17.12.2012 № 812. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text.
16. Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек : наказ МОЗ України від 01.07.2015 № 398. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html
17. Про визнання такими, що втратили чинність, наказів Міністерства охорони здоров'я України від 20 липня 2006 року № 500 та від 07 вересня 2009 року № 663 : наказ МОЗ України від 23.10.2021 № 2325. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2325282-21#Text
18. Гладух Є. В., Сегі Анан Марсель, Ніколайчук Н. О. Реологічні дослідження основи гелю з густим екстрактом лопуха. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2017. № 3 (3). С. 21–26.
19. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал.* 2013. № 4. С. 52–58.
20. Шостак Т. А., Мельник Ю. Я., Скорохода В. Й. Вивчення реологічних властивостей лікувального гелю на гідрофільній основі. *Фармацевтичний часопис.* 2018. № 1. С. 41–46.
21. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків / Павлюк Б. В. та ін. *Фармацевтичний часопис.* 2019. № 3. С. 35–42.
22. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів із метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії. *Біофармацевтичний журнал.* 2016. № 1 (42). С. 16–20.
23. Руденко В. В. Порівняльна характеристика кінетичних показників діючих речовин, що входять до складу мазей для лікування ран у I та II фазах ранового процесу. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 122–125.
24. Jan Misik, Ruzena Pavlikova, Jiri Cabal, Ladislav Novotny, Kamil Kuca. Method of static diffusion cells for assessment of pesticides skin permeation. *Military Medical Science Letters.* 2011. No. 80. P. 46-51.
25. Чумакова В. А. Разработка состава, фармако-технологические исследования мягкой лекарственной формы фексофенадина антигистаминного действия : диссертация. Пятигорск : ФГБОУ ВО Волгоград. гос. мед. у-т Минздрава РФ. 2016. 126 с.

References

1. Koritnyuk RS, Zagoriy GV, Tarasenko VO, Cheenamere Ukadike [Technological and physical-chemical properties of gels]. Farmatsevt zhurn. 2012;3: 38-42. Ukrainian.
2. Glushchenko OM, Polova ZhM [Market analysis of wound healing semisolid drugs]. Farmatsevt chasop. 2019;4: 51-6. Ukrainian. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.4.10684
3. Vons BV, Chubka MB, Groshovyi TA, Stechyshyn IP. [Comparative analysis of medications for local treatment of burns on national and foreign markets]. Farmatsevt zhurn. 2019;4: 4-11. Ukrainian. DOI: 10.32352/0367-3057.4.19.01
4. The State Pharmacopoeia of Ukraine: 1 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.1 [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2- е вид.]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.
5. Guidance. Good manufacturing practice. [Настанова СТ-Н 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика]. Kyiv, 2020. Ukrainian.
6. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019.
7. The British Pharmacopeia. 13th ed. London: The Stationery Office, 2016.
8. The United States Pharmacopoeia, 36th ed., NF 31., New York, 2013.
9. The Japanese Pharmacopeia. 17th ed. Tokio, 2016.
10. State Pharmacopoeia of Belarus Republic: in 2 vol. [Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т.] Vol.1. General methods of drug control. Center for Expertise and Testing in Health Care, 2012. Russian.
11. State Pharmacopoeia of Russian Federation: in 3 vol. [Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т.] Vol. 2. Moscow, 2018. Russian.
12. Shostak TA, Bilous SB, Hutz' NI, Kalynyuk TG. [Comparative analysis of pharmacopoeias of the leading countries regarding the classification of semi-solid medicinal preparations]. Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia. 2014;3-4: 136-9. Ukrainian.
13. The State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.3]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014. Ukrainian.
14. The State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Suppl. 5. [Державна Фармакопея України: в 3 т., 5 доповнення / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид.]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2021. Ukrainian.
15. About the statement of Rules of production (manufacturing) and quality control of medicines in drugstores: the Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 17, 2012. No. 812. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text. Ukrainian.
16. About the statement of documents on questions of production of medicines in the conditions of drugstores: the Order of the Ministry of Health of Ukraine of July 01, 2015. No. 398. Available from: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html. Ukrainian.
17. On repealing the orders of the Ministry of Health of Ukraine of July 20, 2006 № 500 and of September 7, 2009 № 663: the Order of the Ministry of Health of Ukraine of October 10, 2021. No. 2325. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2325282-21#Text. Ukrainian.
18. Gladukh IeV, Seguy Anael Marcelle, Nicolaychuk NO. [The rheological studies of the gel base with a dense extract from burdock]. Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. 2017;3: 21-6. DOI: 10.24959/sphhcj.17.92. Ukrainian.
19. Davtyan LL, Vashuk VA, Polishchuk YP. [Rheological research process as the basis for creating a new drug]. Farmatsevt zhurn. 2013;4: 52-8. Ukrainian.
20. Shostak TA, Melnyk YuYa, Skorokhoda VY. [The study of rheological properties of treatment gel on hydrophilic basis]. Farmatsevt chasop. 2018;1: 41-6. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.1.8597. Ukrainian.
21. Pavliuk BV, Lukashiv OYa, Pokryshko OV, Chubka, Hroshovyi TA. [Research of the preservatives' antimicrobic activity for the development of a new combined gel composition for the local treatment of burns]. Farmatsevt chasop. 2019;(3): 35-42. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.3.10409. Ukrainian.
22. Horlachova VI, Vyshnevska LI. [Investigation of the effectiveness of antimicrobial preservatives to improve the structure of the medical cosmetic cream with anti-inflammatory action]. Ukr biofarmats zhurn. 2016;1: 16-20. Available from: http://dspace.nuph. edu.ua/bitstream/123456789/8826/1/16-20.pdf. Ukrainian.
23. Rudenko VV [Comparative description of kinetic indices of operating substances from ointment for treatment of wounds in I and II phases]. Farmatsevt chasop. 2013;2: 122-5. DOI: 10.11603/2312-0967.2013.2.2398. Ukrainian.
24. Jan Misik, Ruzena Pavlikova, Jiri Cabal, Ladislav Novotny, Kamil Kuca. Method of static diffusion cells for assessment of pesticides skin permeation. Military Medical Science Letters. 2011;80: 46-51.
25. Chumakova VA. Development of the composition, pharmaco-technological studies of the mild dosage form of fexofenadine antihistamine action [Разработка состава, фармако-технологические исследования мягкой лекарственной формы фексофенадина антигистаминного действия thesis Pyatigorsk; 2016. Russian.

Відомості про авторів
Блажко І. В. – фармацевт-інтерн, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: blajko_ivva@tdmu.edu.ua
Чубка М. Б. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496
Павлюк Б. В. – канд. фармац. наук, асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114
Грошовий Т. А. – д. фармац. наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158

Information about the authors
Blazhko I. V. – pharmacist-intern, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: blajko_ivva@tdmu.edu.ua
Chubka M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: chubkacom@gmail. com, ORCID 0000-0002-5666-5496
Pavliuk B. V. – PhD (Pharmacy), Assistant Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.
Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.