

Л. М. АНДРЮКОВА, О. Г. ФЕТІСОВА, С. В. РУСАНОВА, В. К. ЯКОВЕНКО, О. В. ДОРОВСЬКИЙ
 Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

ОЦІНКА СУЧАСНИХ ВИМОГ ПРОВІДНИХ ФАРМАКОПЕЙ СВІТУ ДО ЯКОСТІ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вся система стандартизації якості лікарських засобів (ЛЗ) ґрунтується на національних фармакопеях, які регламентують основні вимоги до якості певної лікарської форми (ЛФ), в тому числі і до очних ЛФ. Розвиток фармацевтичної науки вимагає постійного вдосконалення та оновлення стандартів якості ЛЗ. Серед низки інших заходів це забезпечується внесенням необхідних нововведень та змін до діючих національних фармакопей. Останнім часом у перелік переглянутих провідними фармакопеями світу статей увійшла і загальна стаття на офтальмологічні ЛЗ.

Метою роботи є дослідження та аналіз сучасних змін у вимогах до якості очних ЛФ чинних фармакопей України, Європи і США у порівнянні з їх попередніми версіями.

Результати. В роботі показано, що за останній час в Європейській фармакопеї істотних змін у загальній статті на очні ЛЗ не відбулося, а в Державній фармакопеї України зміни у загальній статті на очні ЛЗ стосувалися національної частини, а більш значні зміни щодо очних ЛЗ сталися у фармакопеї США (USP), які пов'язані з вдосконаленням структури загальної статті на фармацевтичні ЛФ та, як наслідок, введенням нових окремих загальних статей щодо офтальмологічних ЛЗ. До оновленої загальної статті включено: опис та шляхи введення офтальмологічних ЛЗ; всі ЛФ, що можуть бути застосовані до ока, від традиційно використовуваних до нових ЛФ, які з'явилися завдяки розвитку та вдосконаленню сучасних технологій щодо виробництва офтальмологічних ЛЗ; показники якості та ефективності *in vitro* офтальмологічних ЛЗ.

Висновки. Фармакопеї провідних країн світу не є закоренілими догмами. Вони постійно зазнають осучаснення і вдосконалення, враховуючи сучасний рівень знань, зокрема щодо будови та функціонування органу зору людини і новітніх офтальмологічних ЛФ, та вносять відповідні зміни до вимог якості. Відзначена більш детальна конкретизація показників якості офтальмологічних ЛФ з критеріями прийнятності у Фармакопеї США, що дає можливість розробникам створювати лікарські препарати, які дозволять пацієнтам отримувати безпечні, ефективні та якісні ЛЗ. Висловлена думка щодо врахування таких змін у національній частині вітчизняної фармакопеї.

Ключові слова: лікарська форма; очні лікарські засоби; якість; показники якості; Державна фармакопея України; Європейська фармакопея; Фармакопея США

L. M. ANDRYUKOVA, E. G. FETISOVA, S. V. RUSANOVA, V. K. YAKOVENKO,
 O. V. DOROVSKYY

THE MODERN REQUIREMENTS EVALUATION OF LEADING WORLD PHARMACOPeias TO EYE DRUGS QUALITY

The whole system of drug quality standards is based on the national Pharmacopoeias, which regulate the basic requirements to quality of the certain dosage form, including ophthalmic drugs. The development of pharmaceutical science requires constant improvement and updating of drug quality standards. Among a number of other measures, this is ensured by introducing the necessary innovations and changes in existing national Pharmacopoeias. Recently, the general article for ophthalmic drugs included at the list of reviewed articles by leading world Pharmacopoeias.

Aim. Research and modern changes evaluation of the quality requirements to ophthalmic dosage form in Pharmacopoeias of Ukraine, Europe and USA compared to their previous versions.

Results. At the article is shown that in recent years there have been no significant changes in the European Pharmacopoeia general article for eye drugs; the changes in the State Pharmacopoeia of Ukraine general article for eye drugs concerned the national part; and more significant changes in the monographs associated with eye drugs occurred in United States Pharmacopoeia (USP) that are bound with the structure improvement of the general article for pharmaceutical dosage form and, as a consequence, the introduction of the new separate general articles for ophthalmic drugs. The updated general article includes: the description and the routes of administration of ophthalmic products; all dosage forms that can be applied in the eye from the traditionally used to new that have emerged due

to the development and improvement of modern technologies of ophthalmic drugs; quality and efficacy *in vitro* indexes of ophthalmic drugs.

Conclusions. The leading world Pharmacopoeias are not hardened dogmas. They constantly undergo modernization and improvement, taking into account the current level of knowledge, including the structure and the function of the human eye so as the new ophthalmic dosage forms, and make appropriate changes to the quality requirements. More detailed specification of the quality indexes of ophthalmic dosage forms with the acceptance criteria are given in USP, which enables developers to create the products that will allow patients to receive safe, effective and quality drugs. It has been expressed a view to take into account such changes in the national part of the domestic Pharmacopoeia.

Key words: dosage form; ophthalmic drugs; quality; quality indexes; State Pharmacopoeia of Ukraine; European Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia

Л. М. Андриюкова, Е. Г. Фетисова, С. В. Русанова, В. К. Яковенко,
А. В. Доровской

ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ ВЕДУЩИХ ФАРМАКОПЕЙ МИРА К КАЧЕСТВУ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Вся система стандартизации качества лекарственных средств (ЛС) основывается на национальных фармакопеях, которые регламентируют основные требования к качеству определенной лекарственной формы (ЛФ), в том числе и к офтальмологическим ЛС. Развитие фармацевтической науки требует постоянного совершенствования и обновления стандартов качества ЛС. Среди ряда других мер это обеспечивается внесением необходимых нововведений и изменений в действующие национальные фармакопеи. В последнее время в перечень пересмотренных ведущими фармакопеями мира статей вошла и общая статья на офтальмологические ЛС.

Цель. Исследование и анализ современных изменений в требованиях к качеству глазных ЛФ действующих фармакопей Украины, Европы и США по сравнению с их предыдущими версиями.

Результаты. В работе показано, что за последнее время в Европейской фармакопее (ЕФ) существенных изменений в общей статье на глазные ЛС не произошло, в ГФУ изменения в общей статье на глазные ЛС касались национальной части, а более значительные изменения в отношении глазных ЛС произошли в Фармакопее США (USP), связанные с совершенствованием структуры общей статьи на фармацевтические ЛФ и, как следствие, введением новых отдельных общих статей на офтальмологические ЛС. В новую общую статью включено: описание и пути введения офтальмологических ЛС; все ЛФ, которые могут быть применены к глазу, от традиционно используемых до новых ЛФ, появившихся благодаря развитию и совершенствованию современных технологий производства офтальмологических ЛС; показатели качества и эффективности *in vitro* офтальмологических ЛП.

Выводы. Фармакопеи ведущих стран мира не являются закоренелыми догмами. Они постоянно претерпевают осовременивание и совершенствование с учетом современного уровня знаний, в том числе о строении и функционировании органа зрения человека и о новейших офтальмологических ЛФ и вносят соответствующие изменения в требования качества. Отмечена более подробная конкретизация показателей качества офтальмологических ЛФ с критериями приемлемости в USP, что дает возможность разработчикам создавать ЛП, которые позволят пациентам получать безопасные, эффективные и качественные ЛС. Высказано мнение относительно учета таких изменений в национальной части отечественной фармакопеи.

Ключевые слова: лекарственная форма; глазные лекарственные средства; качество; показатели качества; Государственная фармакопея Украины; Европейская фармакопея; Фармакопея США

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У широкому спектрі препаратів для лікування людини офтальмологічні лікарські засоби (ЛЗ) виділені в окрему самостійну групу, що пов'язано з особливостями їх фармакокінетики, значним переліком лікарських форм (ЛФ), жорсткими вимогами до якості. Незважаючи на розробку нових сучасних ЛФ, які використовуються в т. ч. і в офтальмології, найбільш застосовуваною та поширеною офтальмологічною ЛФ залишаються очні краплі. Особливості фармакокінетики офтальмологічних лікарських

препаратів (ЛП) обумовлені специфікою будови ока, механізмами всмоктання і розподілу лікарської речовини (ЛР), що пояснює досить високі вимоги до офтальмологічних ЛП, а створення якісного препарату потребує забезпечення цілого ряду характеристик. Основні вимоги до якості певної ЛФ, в тому числі і офтальмологічних ЛЗ, регламентують міжнародні та національні фармакопеї в загальних статтях на ЛФ.

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації ЛЗ

спрямована на забезпечення населення якісними, безпечними та ефективними ліками. Інтенсивний розвиток фармацевтичної науки, створення нових ЛФ та зростання виробництва ЛЗ в усьому світі вимагають постійного вдосконалення та оновлення стандартів якості ЛЗ. Серед інших заходів це забезпечується внесенням необхідних нововведень та змін до діючих національних фармакопей, на яких ґрунтується вся система стандартизації якості ЛЗ. Сучасні зміни стосуються різних аспектів якості ЛЗ: міжнародної гармонізації вимог з контролю якості ЛЗ; розробки нових та оновлення вже існуючих монографій та статей на ЛФ, ЛР, ЛП; включення нових сучасних високочутливих методів, що дозволяють адекватно оцінювати якість ЛР, допоміжних речовин (ДР), ЛП тощо. В результаті такої роботи у 2016 р. в дію введено друге видання Державної фармакопеї України (ДФУ), що є першою ДФУ в статусі постійного члена Європейської фармакопеї (ЄФ) [1]. У перелік переглянутих статей увійшла і загальна стаття на офтальмологічні ЛЗ. Останнім часом зміни щодо загальної статті на офтальмологічні ЛЗ відбулися і у Фармакопеї США (USP) [2].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Інформація щодо запропонованих нових і перегляд існуючих загальних статей, що стосуються офтальмологічних ЛЗ, як і будь-яка інформація щодо введення або оновлення будь-яких монографій або загальних статей згідно з прийнятими USP правилами (процедурами), публікувалася у вільному доступі на сайті Pharmaceutical Forum (фармацевтичного форуму) [3], обговорювалася на семінарах в штаб-квартирі USP і в науковій літературі США [4]. Аналогічно будь-які зміни у ДФУ та ЄФ висвітлюються на офіційному сайті певної фармакопеї [5-6]. Наприклад, на сайті ЄФ за номером або назвою можна знайти інформацію щодо історії останніх переглядів певної монографії або загальної статті, можливих майбутніх вдосконалень із зазначенням області зміни, діючого статусу процесу зміни, термінів введення майбутніх змін у разі їх ухвалення, посилання на розміщення у офіційному виданні ЄФ «Фармевропа» та інше [6]. Так, проект загальної статті на офтальмологічні ЛЗ із запропонованими змінами було надруковано у [7]. Тобто наведені посилання дозволяють чітко встановити увесь масив інформації щодо змін у фармакопеях.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У попередні роки нами опубліковані праці різнонаправленої тематики щодо стандартиза-

ції вимог до офтальмологічних ЛЗ [8-9]. Проте публікацій українських науковців у вітчизняних фахових виданнях, присвячених питанню висвітлення та обговорення останніх сучасних змін у вимогах до якості очних ЛФ чинних фармакопей України, Європи і США, нами не було знайдено.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета даної роботи полягала у дослідженні та контекстуальному аналізі сучасних змін у вимогах до якості очних ЛФ чинних фармакопей України, Європи і США у порівнянні з їх попередніми версіями.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні вимоги до якості очних ЛЗ в Україні та ЄС регламентує окрема загальна стаття діючих на теперішній час редакцій ДФУ та ЄФ [1, 10].

Перша національна редакція загальної статті на офтальмологічні ЛЗ введена в дію разом з першим виданням ДФУ (ДФУ 1.0) замість відповідних статей Державної фармакопеї СРСР XI видання. Остання редакція загальної статті на офтальмологічні ЛЗ (01163) у ЄФ актуалізована 01.01.2008 р. разом з ЄФ 6.0, а діючою на теперішній час версією ЄФ є 9-те видання, що було актуалізовано 01.01.2016 р. [10]. Стаття на очні ЛЗ у ЄФ має уніфіковану загальну структуру впродовж тривалого часу та складається з двох частин: перша – це загальна інформація щодо визначення, виробництва, випробувань, зберігання, маркування, яка стосується будь-яких очних ЛЗ, друга містить аналогічну структуру, але безпосередньо стосується певної ЛФ [10].

Стаття на офтальмологічні ЛЗ ДФУ, як і інші загальні статті на ЛФ, залишила стиль побудови ЄФ, але при розробці ДФУ була побудована з двох взаємодоповнюючих частин – «європейської», що ідентична відповідній статті ЄФ, та національної (N), яка не суперечила «європейській» частині, але доповнювала її національними вимогами, що діяли на той час в Україні [1].

ЄФ постійно підвищує рівень вимог до якості ЛЗ регулярним виданням оновлених редакцій та доповнень. У попередніх редакціях ЄФ щодо загальної статті на офтальмологічні ЛЗ здійснені наступні зміни: в рамках Міжнародної гармонізації стаття була переглянута з урахуванням нового розділу «Uniformity of dosage units» («Однорідність одиниць дозування») (Додаток 5.2); відносно м'яких очних ЛЗ було вирішено змінити максимально дозволений вміст пакування 5 г на не більше 10 г у зв'язку з наданими маркетинговими заявами на більший вміст (10 г) без проблем мікробного забруднення, а також регламентовано використання

м'яких очних ЛЗ впродовж максимум 4 тижнів після відкриття контейнера (Додаток 5.3). У виданні ЄФ 6.0 в рамках систематичної ревізії монографій по всій фармакопеї, в т. ч. статті на очні ЛЗ, вилучено тест 2.9.28 «*Deliverable mass or volume*» («Доставка маси або об'єму») через його слабкість (перевірці піддавався лише один контейнер). Замість цього в розділі «Виробництво» додана загальна вимога, яка передбачає підтвердження при розробці витяжки номінального вмісту рідких і м'яких очних ЛЗ із однодозових контейнерів, що відповідає європейським вимогам до торгівлі [6].

Для збереження гармонізації з ЄФ вітчизняна фармакопея регулярно переглядається відповідно зі змінами та доповненнями ЄФ та, як результат, декілька разів редагувалася загальна стаття на очні ЛЗ – у ДФУ 1.1, ДФУ 1.2 та у діючій на теперішній час ДФУ 2.0, де відображені усі останні зміни у статті.

Будь-які зміни, що стосуються переліку нормованих показників якості очних ЛЗ або їх критеріїв прийнятності, не торкнулися діючих редакцій ЄФ та ДФУ («європейської» частини). Чинний перелік припустимих фармакопеями меж критеріїв прийнятності показників якості очних крапель нами обговорено у (попередніх) працях [8-9]. Проте зміни у загальній статті на очні ЛЗ ДФУ 2.0 стосуються ЛФ очні краплі національної частини, з якої через втрату актуальності та недоцільності включення [1] був вилучений перелік прикладів ДР, що можуть бути використані у складі очних крапель, перелік показників якості, за якими зазвичай контролюють очні краплі (опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, об'єм вмісту багатодозових контейнерів, супровідні домішки, стерильність, механічні вclusions, кількісне визначення, а також додатковий контроль кислотних і перекисних чисел для очних крапель у вигляді олійних розчинів та в'язкість для очних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість). Твердження про необхідність проведення кількісного визначення ЛР, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, а також критеріїв прийнятності вмісту ЛР (від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного у розділі «Склад») було вилучено ще з введенням в дію ДФУ 1.2. Ці вимоги встановлені стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі ЛЗ. Вибір ДР, як і критеріїв прийнятності їх вмісту та ЛР, мають бути встановлені в процесі фармацевтичної розробки для кожного окремого ЛЗ. Основна частина загальної статті на очні ЛЗ ДФУ 2.0 залишилася без змін та відповідає чинній редакції ЄФ.

Щодо майбутніх вдосконалень ЄФ у загальній статті на офтальмологічні ЛЗ, то на сайті ЄФ визначені наступні питання, що знаходяться у різних статусах розгляду: додавання тесту «Розчинення» у розділ «Виробництво» для офтальмологічних вставок; розгляд необхідності додавання тесту «*Dose and uniformity of dose of drops*» («Доза та однорідність дози крапель»); перегляд випробування та обмеження вмісту часток в очних краплях [6].

Більш значні зміни щодо очних ЛЗ відбулися у фармакопеї США. В першу чергу, це пов'язано з вдосконаленням структури загальної статті на фармацевтичні ЛФ (<1151> PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS) [2, 3, 11].

Оновлена загальна стаття на фармацевтичні ЛФ діючої редакції USP містить загальні описи та визначення для ЛП або ЛФ, що звичайно застосовуються для введення ЛР, обговорюються загальні принципи, пов'язані з виготовленням або розробкою цих ЛФ, а також рекомендації щодо правильного використання та зберігання. Інформація щодо фармацевтичних ЛФ та взаємозв'язок з їх шляхами введення систематизовано в загальнодоступній класифікації ЛФ у трьох частинах: перша – шлях введення, друга – ЛФ, третя – модель вивільнення. Вміст другої частини загальної інформації переважно зосереджено на фізичних характеристиках кожної конкретної ЛФ, як правило, без конкретного посилання на шлях введення. Додатково стаття містить визначення термінів (Glossary), які використовуються в медицині, і служить джерелом офіційних найменувань для офіційних статей [2, 3, 11].

На відміну від ДФУ/ЄФ у попередніх виданнях USP окрема загальна стаття щодо офтальмологічних ЛЗ була відсутня, а визначення, перелік ЛФ, що відносяться до цієї групи ЛЗ, та критерії якості до них були наведені у загальній статті на фармацевтичні ЛФ. У попередніх версіях USP офтальмологічних ЛЗ стосувалися три загальні статті: <1151> PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Фармацевтичні лікарські форми), <771> OPHTHALMIC OINTMENTS (Офтальмологічні мазі) і <751> METAL PARTICLES in OPHTHALMIC OINTMENTS (Металеві частки в офтальмологічних мазях). Розвиток та вдосконалення сучасних технологій розширили можливість виробництва офтальмологічних ЛФ від найбільш часто використовуваних розчинів, суспензій, мазей та гелів до нових, таких як, наприклад, гідрогелі, мікроголки та інші. Прагнучи модернізувати загальну статтю <771> і привести її у відповідність з іншими загальними статтями USP, що пов'язані з фармацевтичними ЛФ, дана стаття була переглянута та перейменована у OPHTHALMIC PRODUCTS – QUALITY

TESTS (офтальмологічні препарати – контроль якості). Нова версія статті <771> охоплює всі ЛФ, що можуть бути застосовані до ока, а її структура, яка складається з трьох частин (вступ, офтальмологічні ЛФ, якість ЛП), відповідає переглянутій загальній статті <1151> PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS. Переглянута стаття <771> також включає контроль якості, що пов'язаний з доставкою офтальмологічних ЛП, а випробування на вивільнення ЛР, які стосуються усіх цих ЛФ, включені в нову загальну статтю <1771> OPHTHALMIC PRODUCTS – PERFORMANCE TESTS (Офтальмологічні продукти – контроль ефективності) [2, 3, 11-13].

Зміни (нововведення) стосуються не тільки структури статті <771>, але і її змісту. Так, раніше офтальмологічні ЛП визначалися як «ЛЗ, які застосовуються до ока, у широкому переліку ЛФ» з включенням певних ЛФ, таких як мазі, розчини, суспензії та смужки. Фраза «застосовуються до ока» використовувалась без конкретизації деталей складної анатомічної структури ока, що, в свою чергу, не давало можливості визначити шляхи введення офтальмологічних ЛЗ. Після визначення терміну «офтальмологічні препарати» слідував загальний опис вимог до якості певних вищезазначених ЛФ [13]. За діючою версією USP офтальмологічні ЛП – це стерильні ЛЗ, призначені для застосування в будь-якій структурі ока, включаючи будь-який простір, що є суміжним зі структурою ока та його найближчими оточуючими просторами [2].

На відміну від старої версії USP, діюча редакція статті <771> також додатково визначає шляхи введення офтальмологічних ЛЗ, які поділяються на три основні категорії: місцеві, внутрішньоочні ін'єкції та екстраокулярні ін'єкції. Місцеві ЛП призначені для введення на частину очної поверхні, таку як повіка, кон'юнктива або рогівка, і можуть виконувати місцеву або системну дію. Інтраокулярні та екстраокулярні ін'єкції вводять через зовнішню пограничну тканину [2, 12, 13].

У порівнянні з діючою версією USP, очні ЛЗ згідно з ДФУ/ЄФ визначаються як «ЛЗ, призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юнктиву або для введення до кон'юнктивального мішка» [1, 10]. Тобто таке визначення охоплює лише місцевий шлях введення та не передбачає шляхів введення до внутрішніх структур ока.

У діючій версії статті <771> розширюється перелік ЛФ. Так, офтальмологічні ЛП вводять в око в різних ЛФ, що включають не тільки як раніше розчини, суспензії, мазі, смужки, але і гелі, емульсії, ін'єкції, вставки та імпланти [2, 12, 13]. При цьому у статті зазначено, що хоча ін'єкції та імпланти перелічені серед інших очних ЛФ, вимоги до них наведені в окремій загальній

монографії <1> INJECTIONS and IMPLANTED DRUG PRODUCTS. Такий перелік очних ЛФ та їх класифікація, наведена в USP, відрізняються від аналогічної інформації у ДФУ/ЄФ, де у визначенні очних ЛЗ окремо вказані фізико-хімічні характеристики офтальмологічних ЛЗ, такі як рідкі, м'які або тверді ЛЗ, а очні краплі, в свою чергу, характеризують як стерильні водні або олійні розчини або суспензії. Відносно приналежності до ЛФ, ДФУ та ЄФ очні ЛЗ класифікують як очні краплі, очні примочки, порошки для приготування очних крапель і примочок, очні м'які лікарські засоби, очні вставки. Щодо ін'єкційних ЛФ, які застосовуються до ока, то ця ЛФ взагалі не згадується у загальній статті на очні ЛЗ, проте так само як і в USP відноситься до загальної статті на ЛЗ для парентерального застосування [1, 10, 2].

Слід зазначити, що у порівнянні з ДФУ/ЄФ діюча версія USP також містить більш повний та структурований перелік показників якості, які висуваються до офтальмологічних ЛЗ. Так, відповідно до діючої редакції статті <771> USP нормовані показники якості офтальмологічних ЛЗ на теперішній час поділяються на дві категорії: 1) ті, що оцінюють загальні якісні характеристики, наприклад, ідентичність, силу дії, чистоту (та домішки), стерильність і сторонні частки і 2) ті, що оцінюють ефективність ЛП *in vitro*, тобто розчинення або вивільнення ЛР з ЛЗ. Показники якості першої категорії оцінюють цілісність ЛФ, тоді як показники ефективності оцінюють вивільнення ЛЗ та інші властивості, що відносяться до ефективності ЛП *in vivo*. У сукупності показники якості та ефективності забезпечують ідентичність, силу дії, якість, чистоту та ефективність ЛП.

У свою чергу, випробування поділяються на універсальні, які застосовуються до всіх офтальмологічних ЛЗ незалежно від типу ЛФ, та специфічні. Так, з універсальних випробувань безпосередньо до очних крапель можуть бути віднесені опис (із зазначенням зовнішнього вигляду, прозорості, кольоровості, ЛФ, пакування), ідентифікація, чистота (та домішки), кількісний вміст ЛР та антимікробних консервантів, рН, осмолярність, сторонні частки, стерильність, однорідність дозованих одиниць, вміст та герметичність контейнера.

На відміну від ЄФ, де розглядається тільки необхідність введення випробування «Доза та однорідність дози крапель», нова редакція загальної статті на офтальмологічні ЛП USP вже містить показник якості «Однорідність дозованих одиниць», який застосовується до ЛФ, упакованих в однодозові контейнери, та включає контроль як маси ЛФ, так і вмісту ЛР у ЛФ. Випробування за даним показником може прово-

дитися з вимірюванням або однорідності вмісту, або ваги.

В окремий пункт виділені випробування, що підтверджують фізичну та хімічну сумісність пакування з ЛЗ. Оцінка можливих речовин, що виділяються і/або екстрагуються, і встановлення для них критеріїв прийнятності проводиться у кожному конкретному випадку при розробці ЛП і переоцінюється при внесенні будь-яких змін у ЛП, включаючи зміни в виробничому процесі, складі та пакувальному матеріалі. При цьому повинні враховуватися оцінка ризику продукту та системи його упаковки.

Незалежно від того, що показник «Бактеріальні ендотоксини» застосовується лише до ін'єкційних офтальмологічних ЛЗ, його також віднесено до універсальних випробувань.

Щодо специфічних випробувань, наприклад, очних крапель, то вони традиційно стосуються визначення в'язкості, кількісного вмісту антиоксидантів і вибору ДР та їх кількості, а з нововведень – визначення розміру крапель. Контроль розміру крапель дозволяється за вагою або за об'ємом будь-якою затвердженою валідованою методикою, що разом з критеріями прийнятності оцінюється під час фармацевтичної розробки продукту. Слід зазначити, що USP є першою фармакопеєю, в якій загальною статтею на офтальмологічні ЛП визначено розмір крапель як показник якості очних крапель.

Для більшості випробувань зазначено, що критеріїв прийнятності показників якості мають бути встановлені в процесі фармацевтичної роз-

робки для кожного окремого ЛЗ. Аналогічні норми встановлені і в Україні та країнах ЄС, проте вони визначені не фармакопеями, а стандартами щодо управління якістю під час розробки, виробництва та контролю ЛЗ. Для таких показників якості, як рН, осмолярність та розмір краплі критеріїв прийнятності вже визначені USP у загальній статті на очні ЛП конкретними межами. Також слід зазначити, що у порівнянні з попередньою редакцією зміни торкнулися розширення меж критеріїв прийнятності рН з 3,5-8,5 до 3,0-8,6 та осмолярності з 0,2-2 % до 0,5-5 % за натрію хлоридом, а також введення критеріїв прийнятності розміру краплі, що становлять 20-70 мкл.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналізуючи наведену інформацію, можна зробити висновок, що фармакопеї провідних країн світу не є закоренілими догмами. Вони постійно враховують сучасний рівень знань, в тому числі щодо будови та функціонування органів людини, та вносять відповідні зміни до вимог якості. Необхідно відзначити більш детальну конкретизацію показників якості офтальмологічних ЛФ з критеріями прийнятності у фармакопеї USP, що дає можливість розробникам створювати ЛП, які дозволять пацієнтам отримувати безпечні, ефективні та якісні ЛЗ. Бажаємо врахувати такі зміни у національній частині вітчизняної фармакопеї.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. USP 41 – NF 36. – The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. – United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA, November 2017. – 8200 p.
3. Офіційний сайт «Pharmacopeial Forum» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.usppf.com
4. Marques, M. R. C. Updates on USP Activities Related to Dissolution, Disintegration, and Drug Release / M. R. C. Marques, W. Brown // *Dissolution Technol.* – 2013. – № 3. – P. 54–55. <https://doi.org/10.14227/dt200313p54>
5. Офіційний сайт ДП «Фармакопейний центр» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://sphu.org>
6. офіційний сайт pharmeuropa [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmeuropa.edqm.eu>
7. Eye preparations. Draft General Text // *Pharmeuropa*. – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 258–260.
8. Андрюкова, Л. М. Дослідження зі стандартизації фармацевтичної розробки лікарських препаратів у формі очних крапель : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук : спец. 15.00.03. «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / Л. М. Андрюкова. – Х. : ДНЦЛЗ, 2011. – 38 с.
9. Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2013. – № 6. – С. 4–9.
10. European Pharmacopoeia. – 9th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2016. – 4016 p.
11. <1151> Pharmaceutical Dosage Forms IN-PROCESS REVISION *Pharmacopeial Forum*. – 2009 – Vol. 35 (5). – P. 1260–1310.

12. Ophthalmic preparations / D. S. Aldrich, C. M. Bach, W. Brown et al. // *Pharmacopeial Forum*. – 2013. – Vol. 39 (5).
13. USP Draft Chapter <771> Ophthalmic Products – Quality Tests // *Pharmacopeial Forum*. – 2016. – Vol. 42 (4).

REFERENCES

1. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (Vols 1–3 vol.1). (2-e ed.) Kharkiv, 1128.
2. USP 41 – NF 36. (2018). *The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018*. United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA, 8200.
3. *Ofitsiyni site of journal «Pharmacopeial Forum»*. (n.d.). Available at: www.usppf.com
4. Marques, M. R. C., & Brown, W. (2013). Updates on USP Activities Related to Dissolution, Disintegration, and Drug Release. *Dissolution Technologies*, 20(3), 54–55. <https://doi.org/10.14227/dt200313p54>
5. *Ofitsiyni sait DP «Farmakopeinyi tsentr»*. (n.d.). Available at: <http://spfu.org>
6. *Ofitsiyni sait «Pharmeuropa»*. (n.d.). Available at: <http://pharmeuropa.edqm.eu>
7. Eye preparations. Draft General Text. (2006). *Pharmeuropa*. 18 (2), 258–260.
8. Andryukova, L. M. (2011) Doslidzhennia z standartizatsii farmatsevtichnoi rozrobky likarskikh preparativ u formi ochnikh krapel. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Kharkov: State Enterprise «The State Scientific Center of Drugs», 38.
9. Andryukova, L. M., Fetisova, E. G., Yakubchuk, O. M., Kovalenko, S. M. (2013). *Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmacii*, 6, 4–9.
10. *European Pharmacopoeia, 9.0 th ed.* (2016). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 4016 p.
11. <1151> Pharmaceutical Dosage Forms IN-PROCESS REVISION (2009). *Pharmacopeial Forum*, 35(5), 1260–1310.
12. Aldrich, D. S., Bach, C. M., Brown, W., Chambers, W., Fleitman, J., ... Hunt, D. (2013). Ophthalmic preparations. *Pharmacopeial Forum*, 39(5).
13. USP Draft Chapter <771> Ophthalmic Products – Quality Tests (2016). *Pharmacopeial Forum*, 42(4).

Адреса для листування:

61001, м. Харків, майд. Захисників України, 17.

E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

Андрюкова Л. М. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-8705-9042>)

Фетісова О. Г. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4482-3757>)

Русанова С. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-7001-2643>)

Яковенко В. К. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>)

Надійшла до редакції 15.08.2018 р.