

## ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ, КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Проведен анализ современных требований к технологии, контролю качества и фармацевтической разработке лекарственных препаратов для детей на Украине, РФ и странах ЕС согласно действующим нормативным документам. Показана необходимость создания указанных требований на территории РФ и пересмотра и дополнения “Инструкции по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек” с учетом современных европейских требований на территории Украины.

**Ключевые слова:** дети; экстемпоральные лекарственные средства; качество; фармацевтическая разработка.

Несмотря на достаточно большое количество детских лекарственных средств промышленного производства на современных фармацевтических рынках Украины и Российской Федерации (РФ), потребность в экстемпоральных лекарственных средствах (ЭЛС) сохраняется ввиду отсутствия необходимых лекарственных форм и соответствующих дозировок для новорожденных и детей младшего возраста [1 – 3].

Приготовление детских ЭЛС на Украине и в РФ до 2005 г. осуществлялось согласно требованиям, изложенным в “Методических указаниях по изготовлению, хранению, использованию и контролю качества лекарственных средств для новорожденных детей в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях”, утвержденных Минздравом РФ от 14.11.88 г. На территории Украины данные требования были пересмотрены, актуализированы и изложены в дополнении “Д” методических указаний “Требования к приготовлению стерильных и асептических лекарственных средств в условиях аптек”, утвержденных Министерством здравоохранения Украины (приказ № 391 от 3.08.2005), под названием “Инструкция по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек” [4]. Аптечные учреждения РФ на сегодняшний день продолжают руководствоваться утвержденными ранее методическими указаниями.

Относительно фармакопейных требований необходимо отметить, что Государственная фармакопея РФ XII издания (1 и 2 часть) [5] не содержит необходимой информации по приготовлению ЭЛС, в том числе и детских. Государственная фармакопея Украины (ГФУ) [6], национальная статья 5.№.1 ГФУ 1.2, подраздел 5.№.1.3. содержит только справочную информацию о высших разовых и суточных дозах ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для детей.

Нормирование аптечной технологии детских лекарственных средств в странах Европейского союза (ЕС) осуществляется на основании требований соответствующих статей Европейской фармакопеи [7], документов PIC/S, а также Директивы ЕС “Фармацевтическая разработка лекарственных средств для использования в педиатрии” [8].

Таким образом, учитывая необходимость пересмотра и создания национальных требований к фармацевтиче-

ской разработке детских ЭЛС как на территории Украины, так и на территории РФ, целью данной работы является сопоставительный анализ современных требований к детским лекарственным средствам, изложенным в Инструкции [4] и Директиве ЕС [8].

Структура рассматриваемых в данной статье документов, согласно которым осуществляется разработка и приготовление детских лекарственных средств, представлена в табл. 1, 2.

Как видно из данных табл. 1, Инструкция содержит следующие подразделы: общие правила, технологический процесс, контроль качества, условия и сроки хранения, упаковка и маркировка (оформление).

Директива ЕС дополнительно содержит информационный материал относительно фармацевтической разработки детских лекарственных средств. В ней представлена как общая информация и правила технологического процесса ЭЛС для детей, так и определенные требования по конкретным лекарственным формам.

Так, например, среди детских лекарственных форм для внутреннего применения в условиях аптек Украины и РФ готовят растворы, суспензии, эмульсии и порошки; в странах ЕС — порошки, гранулы, пеллеты, таблетки, капсулы, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, а также оромукозные лекарственные средства.

В разделе “Порошки, гранулы, пеллеты, таблетки” Директивы ЕС указано, что данные ЭЛС могут быть использованы для лечения детей с рождения в виде соответствующих растворов и только с 6 мес в твердом виде.

При приготовлении таблеток большое внимание обращают на их размер. Таблетки маленького размера (диаметр 3 – 5 мм) могут использоваться детьми в возрасте до 2 лет, таблетки среднего размера (5 – 10 мм) — от 2 до 6 лет, большие таблетки (10 – 15 мм) — от 6 до 12 лет и очень большие таблетки (от 15 мм) — от 12 до 18 лет [8, 9].

Что касается растворов для внутреннего применения, их приготовление должно осуществляться массо-объемным способом без добавления стабилизаторов или консервантов. Для улучшения вкуса растворов могут быть использованы различные корригенты (табл. 3) [10, 11].

Детские лекарственные формы в виде назальных и ушных капель являются наиболее приемлемыми для всех возрастных групп детей, о чем подробно указано в

Таблица 1  
Структура “Инструкции по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек”

Название разделов
Общие правила
Технологический процесс
Растворы для внутреннего применения
Растворы для наружного применения
Масляные растворы
Порошки для внутреннего применения
Присыпки
Мази
Суппозитории
Растворы для инъекций
Контроль качества
Условия и сроки хранения
Упаковка и маркировка (оформление)

Директиве ЕС: “... Лекарственные средства для назального применения приемлемы для всех возрастных групп детей. Возможность назального введения лекарственных средств с целью местного или системного лечения должна обсуждаться в связи с тем, что активные субстанции и вспомогательные вещества могут вызывать раздражение слизистой оболочки носа. Для назальных лекарственных средств с местным действием также должны обсуждаться риски развития системных побочных эффектов, связанные с неправильным их использованием. Дозаторы для назального введения должны подбираться с учетом размера ноздрей или полостей носа для каждой возрастной группы детей ...”.

Согласно рассматриваемым нормативным документам, растворы для наружного применения с термолabile веществами готовят с использованием воды стерильной очищенной и разливают в асептических ус-

Таблица 2  
Структура Директивы “Фармацевтическая разработка лекарственных средств для использования в педиатрии”

Название разделов
Вступление
<i>Область использования документа, правовая основа, общие положения</i>
Характеристика активных субстанций
Способ применения и лекарственные формы
Пероральные лекарственные формы
<i>Порошки, гранулы, пеллеты, таблетки</i>
<i>Капсулы</i>
<i>Жидкие пероральные лекарственные формы</i>
<i>Оромукосные лекарственные формы</i>
Назальные лекарственные формы
Ингаляционные лекарственные формы
Лекарственные формы для ректального применения
Лекарственные формы для наружного применения
Глазные и ушные лекарственные формы
Парентеральные лекарственные формы
Лекарственные формы с фиксированной комбинацией доз
Дозирование лекарственных средств
Лекарственные средства с модифицированным высвобождением действующих веществ
Характеристика вспомогательных веществ
<i>Общие положения, красители, ароматизаторы, консерванты, подсластители</i>
Комплаентность пациентов
Контейнеры и дозаторы

Таблица 3  
Корригенты, маскирующие основные вкусы детских пероральных жидких лекарственных форм

Вкус	Инструкция по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек	Директива ЕС, USP Pharmacist's Pharmacopoeia
Сладкий	Лимонный и другие цитрусовые сиропы, лимонная кислота, экстракты клюквы	Ванильный, ягодный, виноградный и другие фруктовые сиропы
Солёный	Черносмородиновый и вишневый сиропы с добавлением лимонной кислоты	Ореховый, ирисовый, кленовый сиропы
Горький	Черносмородиновый и вишневый сиропы, глицерин (в сочетании с другими веществами), фруктовые эссенции	Лакричник, кофейный, шоколадный, мятный, вишневый, персиковый, малиновый сиропы

ловиях в стерильные флаконы. Растворы термостабильных веществ стерилизуют в автоклавах [12].

Раздел Директивы ЕС “Парентеральные лекарственные формы” содержит следующую информацию: “... Парентеральное введение лекарственных средств является наиболее часто используемым способом введения активных веществ серьёзно больным детям, нестабильно доношенным или недоношенным новорожденным. Выбор вида инъекций зависит от желаемого терапевтического эффекта, определенных свойств действующих веществ и комплаентности ребенка. Место инъекций, объем и, если необходимо, толщина и длина иголки должны быть обоснованы в зависимости от характеристик парентерального препарата, возраста и веса ребенка, максимального числа инъекций в день и длительности лечения ...”.

Относительно ректальных лекарственных форм необходимо отметить, что на Украине и РФ в условиях аптек в основном осуществляется приготовление суппозиторий, в то время как в странах ЕС — суппозиторий, ректальных капсул и клизм. Основные отличия в требованиях к ректальным суппозиториям для детей, согласно Инструкции и Директивы ЕС, представлены в табл. 4.

Приготовление мягких лекарственных форм для наружного применения, а также глазных лекарственных форм осуществляется согласно рассматриваемым нормативным документам без особых отличий.

Таблица 4  
Основные требования к ректальным суппозиториям для детей

Параметры	Инструкция по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек, ГФУ	Директива ЕС, USP Pharmacist's Pharmacopoeia
Масса суппозитория	0,5 – 1,5	1,0 или в зависимости от возраста и веса ребенка
Суппозиторные основы	Разрешено использовать те же вспомогательные вещества, что и для взрослых: природные и нейтральные полусинтетические и синтетические жировые основы	Липофильные — твердый жир; гидрофильные — сплавы макроголов (суппозитории на данной основе обязательно должны быть смочены водой до их введения в прямую кишку)

Директива ЕС также содержит информацию относительно приготовления ингаляционных детских лекарственных форм и лекарственных форм с фиксированными комбинациями доз и модифицированным высвобождением: "... Лекарственные средства под давлением могут быть использованы для лечения детей с рождения при наличии специальной прокладки и маски. Дети старшего возраста могут использовать ингаляторы без прокладок. Ингаляторы, содержащие сухой порошок, могут использоваться только подростками, т.к. дозирование в этом случае происходит в процессе самостоятельного вдыхания. Для уменьшения риска передозировки необходимо предлагать специальные меры, особенно для сильнодействующих лекарств в многодозовых контейнерах..."

Такой информации в Инструкции нет.

Относительно контроля качества детских ЭЛС следует отметить, что все лекарственные формы, особенно для новорожденных, подвергаются полному химическому контролю. Согласно Директиве ЕС лекарственные средства должны быть приготовлены под наблюдением ответственного фармацевта, таким образом и из такого сырья, чтобы можно было не проводить контроль готового продукта. Фактически это письменный и опросный контроль, который действует на территории Украины и РФ, согласно нормативным документам [13].

Сроки хранения детских ЭЛС устанавливаются согласно требованиям действующих нормативных документов [13, 14].

Что касается упаковки и отпуска лекарственных форм для детей, в рассматриваемой документации сказано, что фасовку растворов для внутреннего применения новорожденным и грудным детям проводят в объеме не более 100 мл в индивидуальной упаковке.

Для жидких детских лекарственных форм внутренне-го применения предусматривается их комплектация дозирующими ложечками, крышечками с мерными стаканчиками или капельницами. В случае необходимости дозирования растворов в определенных детских возрастных группах, желательно упаковывать лекарственное средство вместе с несколькими видами дозаторов (например, на 3 и на 15 мл).

Фасовку лекарственных форм для наружного применения проводят в количестве не более 30 мл для индивидуального использования [13, 14].

После приготовления детских ЭЛС, согласно требованиям к отпуску лекарственных препаратов, необходи-

мо консультировать родителей об их правильном применении, условиях хранения и признаках нестабильности.

Таким образом, проведя анализ существующей современной документации, нормирующей приготовление, контроль качества, хранение и отпуск ЭЛС для детей, необходимо отметить, что Директива ЕС дополнительно содержит требования к фармацевтической разработке детских лекарственных средств.

В связи с этим существует необходимость создания указанных требований на территории РФ и пересмотра и дополнения "Инструкции по приготовлению лекарственных средств для детей в условиях аптек" с учетом современных европейских требований на территории Украины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. И. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. В. Лукієнко, *Фармац. ж.*, № 2, 85 – 90 (2003).
2. В. П. Черних, А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних и др., *Фармаком*, № 3, 8 – 11 (2007).
3. Т. Г. Ярних, О. И. Тихонов, В. М. Чушенко, та ін., *Фармаком*, № 3, 47 – 51 (2008).
4. *Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек*, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних (ред.), Міністерство охорони здоров'я України, Київ (2005).
5. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, Издательство "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", Москва (2008).
6. *Державна фармакопея України*, Доповнення 2, Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 1 вид., PIPEГ, Харків (2008).
7. *European Pharmacopeia*, 7<sup>th</sup> ed., EDQM, Strasbourg (2011).
8. *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use*, European Medicines Agency, London (2011).
9. *Formularium Nederlandse Apothekers*, KNMP, Nederland (2004).
10. Т. Г. Ярних, О. А. Горова, Н. В. Романенко, *Провизор*, № 11, 52 – 56 (2008).
11. *USP Pharmacists' Pharmacopeia*, II ed., The United State Pharmacopeial Inc., Rockville (2008).
12. *Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках*, Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р., Аптека, № 49(870), 4 – 12 (2012).
13. И. С. Терно, А. И. Тихонов, А. И. Гризодуб и др., *Фармаком*, № 2/3, 104 – 115 (2005).
14. *Development of pediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development*, European Medicines Agency, London (2010).

Поступила 22.08.13

## PECULIARITIES OF TECHNOLOGY, QUALITY CONTROL, AND PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS FOR CHILDREN

T. G. Yarnykh and O. A. Rukhmakova

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Modern requirements to the production technology, quality control and pharmaceutical development of extemporaneous medicines for children are analyzed in accordance with the current regulations adopted in the Ukraine, Russian Federation and EU. The necessity of refining these requirements in the Russian Federation and revising the existing "Instruction on Preparation of Medicines for Children in Pharmacies" in view of acceptance of the European requirements in Ukraine is shown.

**Keywords:** children; extemporaneous preparations; quality control; development of technology; documentation