

Производство таблеток и пероральных растворов с солями цинка

Руководство для программных менеджеров
и производителей фармацевтической продукции

За дополнительной информацией обращайтесь:

**Отдел Здоровья и Развития Ребенка и Подростка
Всемирная Организация Здравоохранения**

20 Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

факс + 41 22 791 48 53
эл. почта cah@who.int
веб сайт <http://www.who.int/child-adolescent-health/>

ISBN 978 92 4 459494 0



Всемирная организация
здравоохранения



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



United States Pharmacopeia
Drug Quality and Information Program



**JOHNS HOPKINS
BLOOMBERG**
SCHOOL of PUBLIC HEALTH



Всемирная организация
здравоохранения

Производство таблеток и пероральных растворов с солями цинка

Руководство для программных менеджеров
и производителей фармацевтической продукции



Всемирная организация
здравоохранения



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

USP
DQI

United States Pharmacopeia
Drug Quality and Information Program



JOHNS HOPKINS
BLOOMBERG
SCHOOL of PUBLIC HEALTH



Всемирная организация
здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data :

Production of zinc tablets and zinc oral solutions: guidelines for programme managers and pharmaceutical manufacturers.

Produced by the World Health Organization ... [et al.].

1.Zinc - standards. 2.Zinc - therapeutic use. 3.Diarrhea - drug therapy. 4.Drug industry - standards. 5.Child. 6.Guidelines.I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 459494 0

(NLM classification: WS 312)

© **Всемирная организация здравоохранения 2007**

Все права зарезервированы. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int). Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ — будь то для продажи или для некоммерческого распространения — следует направлять в отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; электронная почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их границах. Пунктирными линиями на картах показаны приблизительные границы, в отношении которых пока еще не достигнуто полного согласия.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, которые являются аналогичными, но не упомянуты в тексте. Исключая ошибки и пропуски, наименования патентованной продукции выделяются начальными прописными буквами.

Все разумные меры предосторожности были приняты ВОЗ для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Напечатано в ВОЗ, Женева, Швейцария.

Выражения признательности

Настоящее руководство разработали д-р Abdelkrim Smine и д-р Joyce Primo-Carpenter из Программы по вопросам информации и качества лекарственных средств Фармакопеи Соединенных Штатов (USP DQI), а также д-р Olivier Fontaine из отдела Всемирной организации здравоохранения по вопросу здоровья и развития детей (САН) в сотрудничестве с рабочей группой по цинку (ZTF). В состав рабочей группы по цинку были включены представители Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), Агентства США по международному развитию (ЮСАИД), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Школы общественного здравоохранения им. Блумберга при университете Джонса Хопкинса. Работу группы поддерживает Фонд Билла и Мелинды Гейтс.

Особая благодарность г-ну PS Jakobsen (ЮНИСЕФ, Копенгаген), г-же ML Rabouhans (ВОЗ, Женева) и г-ну MM Sesay (ЮНИСЕФ, Копенгаген) за их важный вклад в разработку этого документа и за рецензирование и комментарии различных предварительных вариантов. Также выражается признательность Программе по вопросам информации и качества лекарственных средств Фармакопеи Соединенных Штатов за поддержку при редактировании документа.

Определения

Дегидратация	Потеря из организма воды и растворенных солей, происходящее, например, при диарее.
Регидратация	Компенсация дегидратации.
Пероральная регидратационная терапия (ПРТ)	Введение жидкости пероральным путем для предотвращения или компенсации предотвращения или компенсации дегидратации, являющейся следствием диареи.
Растворы солей пероральной регидратации (СПР)	В особенности новая полная формула ВОЗ/ЮНИСЕФ.

Содержание

1. Введение	1
2. Спецификации, в равной степени относящиеся к таблеткам и пероральным растворам	3
2.1 Ингредиенты и процесс	3
2.1.1 Исходные материалы	3
2.1.2 Цинк	3
2.1.3 Подслащивающие и ароматизирующие добавки	4
2.2 Концентрация	4
2.3 Идентификация	5
2.3.1 Растворы	5
2.3.2 Идентификационные тесты	6
2.4 Проверка	6
2.4.1 Проверка таблеток	6
2.4.2 Проверка пероральных растворов	6
2.5 Упаковка и хранение	7
2.6 Маркировка	7
3. Дополнительные спецификации таблеток цинка	8
3.1 Дисперсность таблеток цинка	8
3.2 Однородность содержания	8
4. Дополнительные спецификации для пероральных растворов солей цинка	10
4.1 pH	10
4.2 Удельный вес	10
5. Приемлемость таблеток цинка и цинковых пероральных растворов для пациентов	12
5.1 Оценка коррекции вкуса	12
5.2 Оценка приемлемости и соблюдение режима	12

6. Прочие соображения	14
6.1 Рецептура и производство препарата	14
6.2 Регистрация препарата	14
6.3 Включение цинковых препаратов в национальный перечень основных лекарственных средств	15
6.4 Постреализационное наблюдение и контроль в отношении неблагоприятных реакций на препарат	15
6.4.1 Неблагоприятные реакции на препарат	16
6.4.2 Сообщения об отрицательной реакции на препарат	17
6.5 Вопросы соблюдения качества при закупке таблеток цинка и пероральных растворов	17
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Спецификации цинковых препаратов, используемых в лечении диареи	18
ПРИЛОЖЕНИЕ 2: Раздел Фармакопеи США, касающийся таблеток сульфата цинка ..	20
ПРИЛОЖЕНИЕ 3: Раздел Фармакопеи США, касающийся перорального раствора сульфата цинка	22
ПРИЛОЖЕНИЕ 4: Деагрегация	23
ПРИЛОЖЕНИЕ 5: pH	25
ПРИЛОЖЕНИЕ 6: Удельный вес	28
ПРИЛОЖЕНИЕ 7: Качественная оценка вкуса препарата группой лиц	29
ПРИЛОЖЕНИЕ 8: Как построить изучение приемлемости	34

Введение

ВОЗ и ЮНИСЕФ опубликовали пересмотренные рекомендации по вопросу ведения диареи, содействующего значительному сокращению смертности, вызываемой диареей. В этих новых рекомендациях учитывается прогресс в двух существенных областях: подтверждение более эффективного действия новой рецептуры солей пероральной регидратации, содержащих глюкозу и соль в малых концентрациях, и успешное использование цинковых добавок в качестве дополнения к регидратационной терапии при ведении диарейных заболеваний¹.

Для того, чтобы эти рекомендации реализовались на практике, необходимо побудить промышленность к производству цинковых рецептур, содержащих в качестве активного ингредиента только цинк. Многие витаминные препараты и другие пищевые добавки, содержащие цинк, имеются в продаже. Однако редко случается так, чтобы в этих препаратах цинк содержался в рекомендуемых дозах. Поэтому необходим препарат, содержащий только цинк. Препарат должен быть составлен таким образом, чтобы не проявлялся сильный металлический привкус цинка, что для пациентов детского возраста было бы более приемлемым. Композиции цинковых солей для детей можно было бы оформлять в виде пероральных растворов или таблеток. Спецификации цинковых препаратов, используемых при лечении диареи, приведены в Приложении 1.

Всем организациям, занимающимся закупкой таблеток цинка или пероральных растворов с солями цинка, следует стремиться покупать из заслуживающих доверия источников, к которым относятся компании, прошедшие предварительную квалификацию по таблеткам цинка и пероральным растворам, согласно перечню поставщиков ЮНИСЕФ, а также те, кто обладает подтвержденным опытом производства продукции высокого качества. Когда организации объявляют торги по закупке цинковых препаратов, в тендерных документах необходимо четко указывать спецификации качества, необходимые в соответствии с Приложением 1. Кроме того, таблетки сульфата цинка и пероральные растворы сульфата цинка должны соответствовать спецификациям, содержащимся в соответствующих разделах Фармакопеи, касающихся таблеток сульфата цинка и/или пероральных растворов сульфата цинка (см. соответствующий раздел Фармакопеи США в Приложениях 2 и 3). Разделы Фармакопеи, касающиеся таблеток сульфата цинка и пероральных растворов сульфата цинка также проходят стадию разработки на предмет включения в Международную фармакопею.

¹ WHO/UNICEF. Joint Statement - Clinical Management of Acute Diarrhoea. WHO/FCH/CAH/04.7, May 2004.
http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/Acute_Diarrhoea.pdf

Настоящее руководство подготовлено для того, чтобы оказать помощь лицам, ответственным за принятие решений, и программным менеджерам при выборе и организации снабжения высококачественными цинковыми препаратами (таблетки цинка и пероральные растворы цинковых солей), которые используются в профилактике и лечении диареи у детей в возрасте до пяти лет. Эти рекомендации могут также применяться производителями фармацевтической продукции при разработке высококачественных цинковых препаратов.

Спецификации, в равной степени относящиеся к таблеткам и пероральным растворам

Таблетки цинка и цинк содержащие пероральные растворы должны производиться в соответствии с общепризнанными принципами надлежащей производственной практики (GMP) с использованием ингредиентов, которые соответствуют спецификациям, задачи которых — обеспечить соответствие конечной продукции требованиям нормативных разделов (см. Приложения 2 и 3). Дополнительную информацию, касающуюся производственных процедур, можно найти в документе “Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles”, Серия технических докладов ВОЗ, No 908, 2003 год, Приложение 4, страницы 37–89, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf. Информацию в отношении условий хранения можно найти в документе “Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals”, Серия технических докладов ВОЗ, No 908, 2003 год, Приложение 9, страницы 125–136, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf.

2.1 Ингредиенты и процесс

2.1.1 Исходные материалы

К исходным материалам относятся такие материалы, которые используются при производстве какого-либо фармацевтического препарата или такие, которые вступают в контакт с препаратом при производстве. Сюда могут относиться сырьевые материалы, активные и неактивные ингредиенты, наполнители, пропелленты, контейнеры и упаковочные материалы. Важным аспектом надлежащей производственной практики (GMP) в отношении фармацевтических препаратов является обеспечение качества всех исходных материалов. Необходимость аналитической проверки качества исходных материалов подробно разъясняется в разделе 14 рекомендаций ВОЗ по надлежащей производственной практике, о которой говорилось выше. Несоблюдение необходимого качества исходных материалов может иметь чрезвычайно серьезные последствия (см. рамку 1. Вопросы безопасности продукта).

2.1.2 Цинк

Цинк в таблетках и цинковых пероральных растворах содержится в виде сульфата цинка, глюконата цинка или ацетата цинка; все они относятся к растворимым цинковым солям. Наиболее часто используемой цинковой солью является сульфат цинка, главным образом, потому, что он является наиболее дешевым из трех вышеупомянутых цинковых солей. В клинических исследованиях по оценке эффективности цинковых добавок при лечении

Рамка 1: Вопросы безопасности продукта

Многие развивающиеся страны полностью зависят от импорта исходных материалов, которые используются при местном производстве основных и непатентованных лекарственных средств. Исходные материалы нередко многократно переходят из рук в руки, прежде чем поступают в распоряжение производителя или сборщика окончательного реализуемого продукта, и существует немалая вероятность того, что материал в процессе распределения и прохождения торговой цепочки подвергается повторной маркировке. В результате химические вещества и материалы, необходимые для производства фармацевтических препаратов, могут подвергнуться заражению или изменят свое наименование либо случайным образом, либо в результате небрежности, а иногда и преднамеренно.

К наиболее документированным случаям заражения относится случай диэтиленгликоля, с которым в настоящее время связывают сотни смертных случаев во всем мире¹. Попадание в организм диэтиленгликоля нередко вызывает смерть в результате нарушения работы почек. В Гаити в 1996 году около 100 детей скончались в результате употребления детского сиропа, содержащего глицерол, зараженный диэтиленгликолем. Другие случаи были отмечены в 1998 году в Гургаоне, Индия, и в 2006 году в Панаме.

¹ Jagvir Singh, A.K. Dutta, Shashi Khare, N.K. Dubey, A.K. Harit, N.K. Jain, T.C. Wadhwa, S.R. Gupta, A.C. Dhariwal, D.C. Jain, Rajesh Bhatia, Jotna Sokhey. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79: 88-95.

диареи использовались эти три соли цинка, и никакого различия в эффективности обнаружено не было. Поэтому они считаются в равной степени эффективными. Однако в силу того, что сульфат цинка относится к наиболее часто применяемым цинковым солям, в данном документе основное внимание уделяется цинковым препаратам, содержащим сульфат цинка.

■ Сульфат цинка, моногидрат

Молекулярная формула	$ZnH_2SO_4 \cdot H_2O$
Относительная молекулярная масса	179.46
Химическое наименование	сульфат цинка, моногидрат

Качество активного ингредиента должно соответствовать требованиям раздела Фармакопеи по данному веществу¹.

2.1.3 Подслащающие и ароматизирующие добавки

Таблетки цинка и цинковые пероральные растворы могут содержать один или более необходимых ароматизирующих и подслащающих добавок, способствующих улучшению восприятия. В маркировке необходимо указывать название (названия) и количество (количества) любых добавок. Эти добавки:

- должны быть безвредны в данных используемых объемах,
- их количество не должно превышать минимального количества, необходимого для достижения желаемого эффекта,

- не должны снижать биодоступность или терапевтическую эффективность или безопасность препаратов, и
- не должны влиять на анализы и тесты, которые проводятся при проверке на соответствие стандартам, установленным в фармакопее.

2.2 Концентрация

Концентрация определяет необходимое количество активного ингредиента в одной таблетке или в определенном объеме перорального раствора. Это количество проверяется нижеприведенным способом.

¹ Zinc sulfate. The United States Pharmacopeia USP 26, 2003. pp 1958-59.

Таблетки могут содержать от 10 до 20 мг цинка, а концентрация цинка в пероральных растворах может составлять 10 мг/5 мл. Какая концентрация является наилучшей, зависит от того, насколько пациент придерживается режима лечения, учитывая также такие вопросы, как цена, доступность лекарственного средства и продолжительность лечения (10-дневный или 14-дневный цикл лечения). Желательно, чтобы в масштабах страны во избежание ошибок в дозировке использовались таблетки или пероральные растворы одинаковой концентрации. Если выбор сделан в пользу таблеток цинка по 10 мг, это означает, что дети старшего возраста должны будут принимать по две таблетки ежедневно; если выбираются таблетки цинка по 20 мг, то это означает, что детям младшего возраста следует давать ежедневно лишь половину таблетки, и чтобы это было легче делать, таблетки должны иметь насечку.

Что касается пероральных растворов, поскольку трудно точно отмерить полчайной ложки раствора, рекомендуется, чтобы цинковые пероральные растворы содержали 10 мг элементарного цинка на 5 мл, то есть, на одну чайную ложку. Это означает, что детям в возрасте до 6 месяцев дается одна чайная ложка, а детям старшего возраста нужно давать по две чайных ложки перорального раствора в день.

Чрезвычайно важно определить необходимую дозировку в процессе приобретения препарата.

2.3 Идентификация

При помощи идентификационного теста (ID) проверяется подлинность вещества, указанного на маркировке. Согласно соответствующим разделам Фармакопеи США (Приложения 2 и 3), подлинность сульфата цинка проверяется при помощи простых и быстрых колориметрических реакций с использованием двух методов проверок, описанных в разделах 2.3.2.1 и 2.3.2.2.

2.3.1 Растворы

- **Тестовый раствор** — Растворить часть измельченных таблеток в воде или растворить небольшое количество перорального раствора в воде для получения раствора, содержащего около 0,05 г сульфата цинка на мл.
- **Глицериновый раствор** — смесь глицерина и воды (85:15).
- **Раствор сульфида натрия** — Растворить 12 г сульфида натрия, разогревая при этом в 45 мл смеси воды и глицеринового раствора (10:29), дать остыть и дополнить до 100 мл такой же смесью. Раствор должен быть бесцветным.
- **Раствор соляной кислоты** — Налить 20 г соляной кислоты в мерную колбу объемом 100 мл, дополнить водой до полного объема и перемешать.
- **Раствор хлористого бария** — Положить 61 г хлористого бария в мерную колбу объемом 1000 мл, растворить в воде и довести до объема, добавляя воду, и перемешать.
- **Раствор гидроксида натрия** — Положить 42 г гидроксида натрия в мерную колбу объемом 100 мл, довести до нужного объема водой и перемешать.

-
- **Раствор хлористого аммония** — Положить 107 г хлористого аммония в мерную колбу объемом 1000 мл, довести до нужного объема водой и перемешать.

2.3.2 Идентификационные тесты

2.3.2.1 Сульфат

К 5 мл **тестового раствора** добавить 1 мл **соляной кислоты** и 1 мл **раствора хлористого бария**. Образуется белый осадок.

2.3.2.2 Цинк

К 5 мл **тестового раствора** добавить 0,2 мл **раствора гидроксида натрия**. Образуется белый осадок. Добавить еще 2 мл раствора гидроксида натрия, и осадок растворяется. Добавить 10 мл **раствора хлористого аммония**, раствор остается прозрачным. Добавить 0,1 мл **раствора сульфида натрия**, и образуется белый осадок.

2.4 Анализ

Анализ проводится для того, чтобы убедиться, что содержание соответствует маркировке. Например, если этикетка на упаковке указывает на содержание 20 миллиграмм (мг) элементарного цинка в таблетках или на то, что в пероральных растворах элементарного цинка содержится 10 мг/5 мл, проверка должна показать, что полученное значение находится в пределах от 95 процентов до 105 процентов для таблеток или в пределах от 90 процентов до 110 процентов для пероральных растворов.

2.4.1 Анализ таблеток

Взвесить и измельчить не менее 20 таблеток. В сосуд объемом 200 мл перенести тщательно взвешенную часть порошка, соответствующую примерно **90 мг цинка**. Растворить в 15 мл раствора уксусной кислоты и диспергировать при помощи ультразвука в течение 15 минут. Растворить водой до полного объема и размешать. Добавить в раствор 50 мг измельченного в порошок ксиленола оранжевого и размешать. Нейтрализовать раствор, добавив примерно 2 г метенамина до тех пор, пока раствор не станет фиолетово-розовым. Титровать при помощи 0,1 молярного титрованного раствора динатриевой соли этилендиамин тетрауксусной кислоты (ЭДТК) до тех пор, **пока раствор не станет желтым**.

Каждый миллилитр 0,1 молярного титрованного раствора динатриевой соли этилендиамин тетрауксусной кислоты соответствует 17,946 мг сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) или 6,53 мг элементарного цинка.

2.4.2 Проверка пероральных растворов

Перелить тщательно отмеренный объем цинкового перорального раствора, который соответствует примерно **99 мг цинка**, в колбу объемом 250 мл. Добавить 50 мл воды и 10 мл аммиачного буферного тестового раствора хлорида аммония, а также 0,3 мл эриохромного черного тестового раствора, и титровать при помощи 0,05 молярного титрованного раствора динатриевой соли этилендиамин тетрауксусной кислоты до тех пор, **пока раствор не приобретет зеленый цвет**.

Каждый миллилитр 0,05 молярного раствора динатриевой соли этилендиамин тетрауксусной кислоты соответствует 8,973 мг сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) или 3,27 мг элементарного цинка.

2.5 Упаковка и хранение

Таблетки цинка и цинковые пероральные растворы следует хранить в плотно закрытом контейнере. Плотно закрытым контейнером по определению является контейнер, который должен предохранять препарат от внешнего механического воздействия и от потерь, когда он находится в обычных условиях обработки, транспортировки, хранения и распределения.

Поскольку дисперсные таблетки чувствительны к воздействию влаги, блистерная упаковка, вероятно, является наиболее подходящей для данного препарата. Таблетки цинка не следует упаковывать в бутылки или аналогичные мультидозовые контейнеры, поскольку в них попадает влага всякий раз, когда контейнер открывается, и препарат может дезагрегироваться. Таблетки сульфата цинка следует хранить в соответствии с указаниями производителя.

Пероральный раствор сульфата цинка следует хранить в плотно закрытом контейнере. Кроме того, его следует оберегать от света и хранить в соответствии с указаниями производителя.

Цинковые растворы менее стабильны, чем твердые препараты, и поэтому в развивающихся странах надлежащее хранение пероральных растворов обеспечить труднее, чем хранение таблеток. Необходимо изучить вопрос о хранении цинковых пероральных растворов при комнатной температуре, чтобы убедиться, что цинковые пероральные растворы хранить при этой температуре допустимо.

2.6 Маркировка

Понятие “маркировка” относится ко всем видам маркировок и других письменных или графических материалов, изображенных непосредственно на контейнере, содержащем препарат, или на любой упаковке, в которой препарат заключен. Этикетка на упаковке должна отражать название и количество активного ингредиента, номер партии, срок годности, название и адрес производителя, количество единиц препаратов на упаковку и лекарственную форму. Сопроводительный документ к упаковке или на самой упаковке должен содержать необходимую информацию, такую как способ применения, содержание всех ингредиентов, неблагоприятные последствия, противопоказания, условия хранения и т.д. В тех случаях, когда в целях содействия соблюдению лекарственного режима и приему лекарства добавляются рисунки или какие-либо иные изображения, согласно правилам GMP необходимая информация, например, срок годности, концентрация, количество единиц и лекарственная форма должна быть ясным образом отображена на вторичной упаковке.

Таблетки цинка и цинковые пероральные растворы должны в своей маркировке отражать содержание сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) и элементарного цинка.

3

Дополнительные спецификации таблеток цинка

3.1 Дисперсность таблеток цинка

По причине того, что данное лечение предусмотрено для детей раннего и младшего возраста, таблетки цинка должны быть дисперсными. В небольшом объеме воды (5 мл) или грудного молока цинковая таблетка должна дезагрегироваться **менее чем за одну минуту**. Дезагрегирование считается полным, когда более не остается твердых частиц таблетки. Поскольку все выше рекомендуемые цинковые соли хорошо растворяются в воде при полном распаде таблеток, можно считать, что цинковая соль полностью растворяется в воде. Поэтому таблетки цинка следует проверять на скорость их распада, и учреждения, занимающиеся закупкой лекарств, должны проверять наличие сертификата, свидетельствующего о скорости дезагрегирования таблетки.

Согласно Фармакопее США, дезагрегирование таблетки должно происходить менее чем за минуту. Время разложения определяется при помощи методологии, описываемой в Фармакопее США в Приложении 4, где также приводятся спецификации устройства, необходимого для проведения подобного теста, и дается схематическое описание его внешнего вида.

Для таблеток, не покрытых оболочкой, тест проводится следующим образом:

- в каждую из шести пробирок испытательного аппарата помещается по 1 таблетке, при этом используется вода с температурой $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- через одну минуту корзина с пробирками изымается из воды, и проверяется результат;
- все шесть таблеток должны полностью дезагрегироваться в течение одной минуты;
- если хотя бы одна или две таблетки не дезагрегируются полностью в течение минуты, то необходимо проверить еще 12 таблеток;
- результаты проверки считаются удовлетворительными, если не менее 16 из 18 таблеток полностью дезагрегируются в течение одной минуты.

3.2 Однородность содержания

Лекарственные формы, такие как таблетки, необходимо оценивать на предмет однородности их содержания. Это означает, что объем активных ингредиентов, содержащихся во всех таблетках, должен быть в приемлемых пределах среднего содержания. Результат анализа на содержание, проводимый по 20 произвольно выбранным таблеткам (см. раздел 2.4), должен быть в приемлемых пределах по отношению к содержанию, заявленному на

упаковке. В нижеприводимых пределах однородности цинковое содержание одной таблетки увязывается со средним содержанием.

В том, что касается таблеток сульфата цинка, однородность содержания определяется путем измерения содержания каждой из 10 таблеток при помощи вышеупомянутого метода титрования. При проведении анализа в порошок измельчаются не менее 20 таблеток, и небольшая часть этого порошка используется для получения раствора сульфата цинка. При проверке однородности содержания в порошок измельчается каждая таблетка и используется по отдельности для приготовления раствора сульфата цинка. Затем содержание каждой таблетки рассчитывается с использованием метода цветного титрования ЭДТК, упомянутого в разделе 2.4.1. После титрования количество цинка в каждой таблетке должно быть в пределах $\pm 15\%$ среднего количества активного ингредиента. Однако если в одной из таблеток отклонение превышает $\pm 15\%$, но находится в пределах $\pm 25\%$ среднего количества активного ингредиента, необходимо проверить еще 20 таблеток из той же первоначальной партии, из которой были взяты первые 10 таблеток. Проверяемый препарат удовлетворяет требованиям лишь в том случае, если количество обнаруженного цинка превышает пределы $\pm 15\%$ среднего количества не более чем в одной из 30 таблеток. Ни в одной таблетке не должно быть отклонения $\pm 25\%$ от среднего содержания.

4

Дополнительные спецификации для цинковых пероральных растворов

4.1 pH

pH — это мера кислотности или щелочности раствора. Когда pH имеет значение 7, раствор считается нейтральным. Значения менее 7 указывают на кислотность, а более 7 указывают на щелочность. Согласно определению соответствующего раздела Фармакопеи США pH перорального раствора сульфата цинка должен быть в пределах от 2,5 до 4,5. Методы измерения pH фармацевтического препарата и необходимые инструменты подробно описаны в Приложении 5. Этот тест широко используется лабораториями контроля качества лекарственных средств. pH определяется при помощи надежного и должным образом калиброванного потенциометрического инструмента (pH-метра), который может давать значения pH с точностью до 0,02 pH и в котором используется индикаторный электрод, чувствительный к водородной активности. pH следует измерять при температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. pH-метр калибруется при помощи сертифицированных коммерческих pH буферных растворов, pH значения которых известны с точностью до 0,01 единицы pH. Если pH цинкового раствора выходит за пределы, установленные в Фармакопее, то это может оказать влияние как на стабильность, так и на вкус препарата.

4.2 Удельный вес

Удельным весом называется отношение веса данного вещества к весу воды, взятой в том же объеме. Удельный вес перорального раствора сульфата цинка согласно определению Фармакопеи США должен быть в пределах 1,18 — 1,24 (см. Приложение б). Удельный вес жидкости, если не оговаривается иное, равняется отношению веса этой жидкости при температуре окружающего воздуха $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ к весу равного объема воды при той же температуре. Определение удельного веса проводится путем взвешивания, при постоянной температуре, тестируемой жидкости и такого же объема воды в специальном сосуде (напоминающем колбу), именуемом пикнометр.

- Возьмите тщательно вымытый сухой пикнометр, который был предварительно взвешен в порожнем виде и заполните его свежeproкипяченной водой, температура которой доведена до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Отнимите вес порожнего пикнометра от веса пикнометра с водой для того, чтобы получить вес воды при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (W_w).
- Доведите температуру проверяемой жидкости до примерно $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, и заполните ею пикнометр полностью.

-
- Затем доведите температуру заполненного пикнометра до 25 °С, удалите излишки жидкости и взвесьте заполненный пикнометр. Отнимите вес порожнего пикнометра от веса пикнометра, наполненного тестируемой жидкостью, для того, чтобы получить вес тестируемой жидкости при 25 °С (W_l).
 - Удельный вес жидкости определяется делением веса тестируемой жидкости, содержащейся в пикнометре, на вес воды, содержащейся в нем при 25 °С в обоих случаях:

$$sp = W_l / W_w.$$

5

Приемлемость таблеток цинка и цинковых пероральных растворов для пациентов

5.1 Оценка коррекции вкуса

Водорастворимые цинковые соли имеют сильный горький металлический привкус, и дети будут отказываться принимать лекарство, если этот металлический привкус не будет полностью откорректирован.

Однако подобное органолептическое свойство лекарственных средств не относится к числу обычных спецификаций, требуемых в соответствии с фармакопеей, поскольку вкус можно оценить, лишь принимая это лекарственное средство. Краткое руководство в отношении того, каким образом оценивать вкус какого-либо лекарственного средства, было опубликовано Европейским комитетом организаций, занимающихся лекарственными средствами в отношении медицинских препаратов для человека (см. Приложение 7). Это руководство может оказаться полезным для производителей, планирующих разработку цинковых препаратов для лечения диареи у детей.

При закупке кандидатных цинковых препаратов (таблетки или пероральные растворы) следует оценивать, насколько откорректирован их вкус, отдав их на пробные испытания с привлечением матерей и детей с тем, чтобы убедиться, что вкус исправлен в достаточной степени и цинковые препараты приемлемы. Решающее значение в соблюдении режима лечения детьми имеет приемлемость препарата, с точки зрения матерей.

Корректирование вкуса нередко достигается путем добавки в препарат фруктовых ароматизаторов. Вместе с тем, органы, занимающиеся закупкой лекарственных средств, должны иметь в виду, что препарат предназначен для детей и что вкус некоторых фруктов будет для них неприемлем, если они не знакомы с этим фруктом. Ароматизирующие и подслащивающие добавки должны быть знакомы в тех районах, где препарат будет применяться.

Закупающим органам необходимо также ознакомиться с информацией о вкусовых проверках, организуемых производителем таблеток цинка или пероральных растворов.

5.2 Оценка приемлемости и соблюдение режима

Для полной эффективности действия цинка в профилактике и лечении диареи необходимо строгое соблюдение режима лечения в течение 10 — 14 дней. Однако соблюдения режима можно добиться лишь в том случае, если цинковые препараты, предлагаемые для использования в лечении диареи, приемлемы для детей раннего и младшего возраста.

Поэтому, настоятельно рекомендуется, чтобы все цинковые препараты, рассматриваемые на предмет применения в лечении диареи, проверялись на приемлемость при помощи стандартной методологии. Эта методология (Приложение 8) должна позволить безошибочно выявить сколько детей принимают цинковый препарат в течение такого периода времени, который считается удовлетворительным. В качестве общей рекомендации можно сказать, что лечение обладает достаточной приемлемостью, если 80% от объема назначенных лекарственных средств принимают, по крайней мере, 70% детей.

6.1 Рецептатура и производство препарата

Для лечения диареи рекомендуется использовать препарат, содержащий **только** цинк. Особенно важно не пользоваться цинковыми рецептурами, также содержащими **железо**, поскольку железо может повлиять на усвоение цинка.

Лекарственная форма цинка, производимая на месте или импортируемая, должна производиться в соответствии с вышеупомянутыми стандартами ВОЗ, касающимися надлежащей производственной практики. Стабильность препарата следует определять, руководствуясь рекомендациями ВОЗ “Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms, Приложение 5, Серия технических докладов ВОЗ No. 863, 1996 год, с поправками, содержащимися на странице 12 Серии технических докладов ВОЗ, No 937, 2006 год”¹, и этими данными необходимо располагать при закупке.

6.2 Регистрация препарата

Таблетки цинка и пероральные растворы следует регистрировать как лекарственные средства, которые продаются без рецепта. Регистрационные процедуры и требования в отношении лекарственных средств в разных странах различны; однако органы, занимающиеся регламентированием лекарственных средств при регистрации таблеток цинка или пероральных растворов, должны добиваться следующих минимальных гарантий:

- наличие сертификата, подтверждающего, что препарат изготовлен на производственном участке, придерживающемся правил GMP,
- наличие сертификата о произведенном анализе, подтверждающем, что препарат соответствует требованиям необходимого раздела Фармакопеи,
- подтверждение того, что дезагрегируемость, дозировка, время дезагрегации и корректирование вкуса отвечают требованиям, и
- полная информация относительно производственного процесса, ингредиентов и их происхождения, данные о контроле качества, стабильности, упаковки и маркировки, которые соответствовали бы стандарту.

Более подробную информацию на эту тему можно найти в документе, озаглавленном “Implementing the new recommendation for the management of diarrhoea — Guidelines for

¹ Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов – Пятый доклад – Серия технических докладов, No 937. ВОЗ/Женева, 2006 год. (ISBN-13 9789241209373)

policy makers and programme managers”¹, а также на веб-сайте ВОЗ “Medicines Policy and Standards, Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine” по адресу: <http://www.who.int/medicines/en/>.

6.3 Включение цинковых препаратов в национальный перечень основных лекарственных средств

Всемирная организация здравоохранения к основным лекарственным средствам относит такие, которые “удовлетворяют потребности населения в области первичной медико-санитарной помощи”. Таблетки сульфата цинка и пероральные растворы по 10 мг на единицу лекарственной формы включены в 14-е издание примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств (<http://www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/essentialmedicines/TRS933SelectionUseEM.pdf>).

Важно пополнить национальный перечень основных лекарственных средств включением цинковых препаратов, поскольку перечень основных лекарственных средств используется в национальном снабжении лекарствами, а также при разработке стандартных рекомендаций по лечению. Поскольку в большинстве стран новый Перечень ВОЗ основных лекарственных средств, который был пересмотрен в марте 2005 года (см. выше), не был автоматически утвержден, необходимо представить заявку в Национальный комитет, ведающий Перечнем основных лекарственных средств, о включении новых солей пероральной регидратации и цинка. Нет необходимости указывать в Перечне основных лекарственных средств, о какой именно соли цинка идет речь; достаточно упомянуть содержание элементарного цинка 10 и 20 мг.

6.4 Постреализационное наблюдение и контроль за неблагоприятными реакциями на препарат ²

Как это и должно иметь место в тех случаях, когда в стране приступают к распространению нового лекарственного средства, необходимо организовать пилотные программы постреализационного наблюдения и контроля в отношении неблагоприятных реакций на лекарственные средства. Такие программы помогут удостовериться в качестве нового препарата, поступившего на рынок, и предотвратить ширококомасштабные проявления неблагоприятной реакции на него. В рамках систематической программы надзора осуществляется произвольный отбор образцов препаратов, поступающих на рынок, и их проверка лабораторией контроля качества в стране через установленные временные интервалы. Программа по неблагоприятной реакции на лекарственные препараты отслеживает безопасность нового лекарства. Проводится сверка маркировки и сопровождающей документации с теми, которые были утверждены при регистрации. Также должна быть задействована система подачи жалоб на качество препарата.

¹ Implementing the new recommendation for the management of diarrhoea - Guidelines for policy makers and programme managers. World Health Organization, 2006 (ISBN 92 4 159421 7) http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/ISBN_92_4_159421_7.pdf.

² Adverse Drug Reactions Monitoring (WHO). http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdugreactions/en/index.html.

6.4.1 Неблагоприятные реакции на препарат

К настоящему времени никаких сообщений об острой неблагоприятной реакции, вызванной какой-либо формой цинковой добавки, используемой для лечения диареи, не отмечалось. Более 9100 детей приняли участие в проверке эффективности препарата, в котором изучалась эффективность как плацебо, так и цинковых препаратов, и число детей, помноженное на число лет проведения наблюдений за эффективностью, составило почти 12 000. Дозировка цинковых препаратов составляла от 5 до 45 мг в день, и в различных условиях была отмечена хорошая толерантность. В ходе испытаний не было обнаружено никаких различий, с точки зрения неблагоприятных реакций на различные соли цинка (сульфат, ацетат и глюконат), которые использовались при испытаниях добавок. В настоящее время единственным известным побочным последствием цинковой добавки является тошнота. Из семи испытаний, в которых сообщалось о случаях тошноты, лишь в двух отмечалась тошнота в более тяжелой форме у детей, получавших цинк, по сравнению с детьми в группе плацебо. В одном испытании сообщалось о тошноте в более тяжелой форме, по сравнению с контрольной группой, в тех случаях, когда в цинковый препарат добавлялись различные микропитательные вещества, и тошноты не отмечалось, когда принимался только препарат цинка. Содержание меди изучалось в четырех испытаниях. При проведении трех из указанных четырех испытаний не было обнаружено никакой разницы в содержании меди в сыворотке после введения добавки. В одном испытании было обнаружено значительное понижение содержания меди у группы детей, получавших цинковый препарат, по сравнению с группой детей, не получавшей такого препарата. Однако эти дети страдали недостаточностью питания и персистентной диареей с самого начала. В целом, данных о том, что кратковременное введение цинковой добавки при лечении диареи отрицательно сказывается на содержании меди, имеется недостаточно. Помимо испытаний в области лечения диареи было проведено несколько испытаний по оценке эффективности цинка при лечении пневмонии, малярии, кори и обычной простуды. Лечение обычно предусматривало прием 20 мг в день в течение всей болезни, продолжительность которой обычно составляла менее двух недель. В этих исследованиях не наблюдалось никаких серьезных неблагоприятных явлений, обусловленных введением цинковой добавки.

Организм человека наделен эффективными гомеостатическими механизмами, которые регулируют усвоение и удержание цинка, что уменьшает вероятность накопления токсических веществ и отрицательного влияния на организм. Если в организм в одноразовом порядке попадает слишком большое количество цинка, это может вызвать желудочные нарушения, а также типичные признаки и симптомы, которые сопровождают пищевые отравления. Значительные дозы цинка в течение длительных периодов могут привести к пониженной концентрации липопротеинов плазмы и пониженному усвоению меди. Вместе с тем, это легко корректируется путем регулирования уровней цинка и меди, поступающих в организм. Отмечалось всего лишь несколько случаев неблагоприятных последствий, связанных с чрезмерным приемом цинка. Большая часть этих случаев имела место у взрослых, которые сознательно принимали многократную нормальную ежедневную дозу цинка в течение длительного периода времени. Даже в наиболее экстремальных случаях употребления более чем 1 грамма цинка ежедневно в течение многих месяцев большинство пациентов освобождались от всех признаков и симптомов, включая усталость, желудочно-кишечный дискомфорт и анемию, как только прекращался прием таблеток цинка и

содержание цинка в сыворотке возвращалось к нормальному. В докладе, подготовленном с сотрудничающим Центром ВОЗ по международному контролю за лекарственными средствами в Упсала, Швеция, был отмечен лишь один случай у ребенка, где вероятность причинной связи с цинком была “определенной” (побочный эффект: кровотечение из носа). Имеется всего лишь 4 сообщения о возможной неблагоприятной реакции на цинк у детей в возрасте до 10 лет.

6.4.2 Отчетность об отрицательной реакции на препарат

Несмотря на отсутствие серьезных неблагоприятных последствий, обусловленных употреблением новых солей пероральной регидратации или потреблением таблеток цинка, которые были бы отражены в литературе, на тот момент когда лечение будет принимать широкие масштабы, необходимо подготовить механизмы активного информирования в отношении отрицательных проявлений, связанных с применением этих препаратов. Этого можно достигнуть путем создания системы регулярной отчетности медучреждений и/или путем проведения специальных исследований. Эта система контроля за проявлением неблагоприятных последствий должна быть разработана в рамках систем контроля за проявлением неблагоприятных последствий применения других лекарственных средств. Учреждения здравоохранения должны получить формы отчетности, где регистрируются отрицательные проявления. На каждом уровне системы здравоохранения должен быть назначен координатор, занимающийся сведением данных, и должна быть разработана система отчетности перед центральными органами.

Представление отчета о качестве и безопасности лекарственных средств международным органам, например, ВОЗ, ЮНИСЕФ и другим, поможет другим странам и позволит накопить опыт применения новых лекарственных форм на основе цинка.

6.5 Вопросы соблюдения качества при закупке таблеток цинка и пероральных растворов ¹

Первоочередной мерой обеспечения качества лекарственных средств, используемых в стране, является правильная практика закупок. Вместе с тем, для обеспечения надлежащего качества цинковых пероральных растворов и/или таблеток, поступающих в продажу, на всех уровнях системы здравоохранения должен осуществляться контроль за качеством продукции. Всеобъемлющая система включает в себя обеспечение качества в процессе регистрации лекарственного средства, его закупки и распространения через государственный и частный секторы. Она также включает в себя механизм изъятия из каналов снабжения всякой продукции ненадлежащего качества. В разделах 2, 3 и 4 настоящего документа приводится необходимая спецификация, используемая в тех ситуациях, когда необходимо проведение контроля качества.

¹ Примерная система обеспечения качества для учреждений, занимающихся закупкой (Рекомендации в отношении систем обеспечения качества, в которых уделяется внимание вопросам предварительной квалификации продукции, а также производителей, закупки, хранения и распространения фармацевтических препаратов). Приложение 6, Серия технических докладов ВОЗ, 937, 2006 год.

Спецификации цинковых препаратов, используемых в лечении диареи

1. Дозировка

- Каждая индивидуальная доза цинкового препарата должна содержать 10 или 20 мг элементарного цинка.
- Для пероральных растворов концентрация элементарного цинка должна составлять либо 10 мг/5 мл, либо 20 мг/5 мл.
- В таблеточной форме каждая таблетка должна содержать либо 10, либо 20 мг элементарного цинка. Таблетки, содержащие 20 мг элементарного цинка, должны иметь насечку.

2. Тип цинковых солей

Цинковая соль, используемая для пероральных растворов или таблеток, применяемых в лечении диареи, должна быть водорастворимой. Поэтому следует использовать лишь следующие цинковые соли:

- Сульфат цинка.
- Ацетат цинка.
- Глюконат цинка.

3. Тип таблеток

Поскольку таблетки цинка предназначены для детей раннего и младшего возраста, важно, чтобы таблетки были дисперсными. Это означает, что таблетки должны полностью дезагрегироваться менее чем за 60 секунд в 5 мл воды или грудного молока.

4. Корригирование вкуса

Цинковые соли имеют неприятный металлический привкус, вследствие чего до начала двадцатого столетия цинк использовался в качестве рвотного средства. Чтобы дети раннего и младшего возраста принимали таблетки цинка или цинковые пероральные растворы ежедневно в течение 10-14 дней, важно, чтобы этот металлический привкус был полностью замаскирован.

5. Упаковка

Таблетки и пероральные растворы должны быть распакованы из расчета на полный курс лечения, состоящий из 10-14 ежедневных доз цинка (т.е., для пероральных растворов, содержащих 20 мг/5 мл, ампулы должны содержать 50—75 мл перорального раствора; для таблеток блистерная упаковка должна содержать 10—14 таблеток).

6. Продолжительность хранения

Цинковые препараты должны храниться не менее двух лет.

Раздел Фармакопеи США, касающийся таблеток сульфата цинка

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Все права зарезервированы.

Таблетки сульфата цинка содержат не менее чем 95,0 процента и не более 105,0 процента обозначенного на упаковке количества $ZnSO_4 \cdot H_2O$. Они могут содержать необходимые ароматизаторы и подслащивающие средства в количестве одного или более.

Упаковка и хранение: Держать в плотно закрытых контейнерах и хранить при контролируемой комнатной температуре.

Маркировка: В маркировке таблеток указывается содержание сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) и содержание элементарного цинка.

Идентификация:

Тестовый раствор	— Растворить часть измельченной таблетки в воде для получения раствора, содержащего примерно 0,05 г сульфата цинка на мл.
Глицериновый раствор	— Смесь глицерина и воды (85:15).
Раствор сульфида натрия	— Растворить 12 г сульфида натрия с нагреванием в 45 мл смеси воды и глицеринового раствора (10:29), охладить и растворить в 100 мл той же смеси. Раствор должен оставаться бесцветным.
Раствор соляной кислоты	— Перелить 20 г соляной кислоты в 100-мл мерную колбу, растворить до полного объема водой и перемешать.
Раствор хлористого бария	— Положить 61 г хлористого бария в мерную колбу объемом 1000 мл, растворить в воде, довести до полного объема и перемешать.
Раствор гидроксида натрия	— Положить 42 г гидроксида натрия в мерную колбу объемом 100 мл, растворить до полного объема водой и перемешать.
Раствор хлористого аммония	— Положить 107 г хлористого аммония в мерную колбу объемом 1000 мл, растворить до полного объема водой и перемешать.

А: К 5 мл тестового раствора добавить 1 мл раствора соляной кислоты и 1 мл раствора хлористого бария. Образуется белый осадок.

В: К 5 мл тестового раствора добавить 0,2 мл раствора гидроксида натрия. Образуется белый осадок. Добавить еще 2 мл раствора гидроксида натрия, и осадок растворяется. Добавить 10 мл раствора хлористого аммония, и раствор остается прозрачным. Добавить 0,1 мл раствора сульфида натрия, и образуется белый осадок.

Дезагрегация: 60 секунд.

Однородность единиц дозирования: удовлетворяющая требованиям.

Остаточные растворители: удовлетворяющие требованиям.

Анализ: Взвесить и мелко растереть не менее 20 таблеток. В мерную колбу объемом 200 мл перенести тщательно взвешенную долю порошка, соответствующую примерно 90 мг цинка. Растворить в 15 мл разбавленной уксусной кислоты и обработать ультразвуком в течение 15 минут. Растворить водой до полного объема и перемешать. Добавить в раствор 50 мг измельченного в порошок ксиленола оранжевого и размешать. Нейтрализовать раствор, добавив примерно 2 г метенамина, до тех пор, пока раствор не станет фиолетово-розовым. Титровать при помощи 0,1 моля титрованного раствора динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты до тех пор, пока раствор не станет желтым. Каждый мл 0,1 моля титрованного раствора динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты соответствует 17,946 мг $ZnSO_4 \cdot H_2O$.

Раздел Фармакопеи США, касающийся перорального раствора сульфата цинка

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Все права зарезервированы.

Пероральный раствор сульфата цинка содержит не менее 90,0 процента и не более 110,0 процента указываемого на упаковке сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$). Он может также содержать необходимые ароматизаторы и подслащивающие добавки в количестве одного или более.

Упаковка и хранение: Держать в плотно закрытых контейнерах, защищенных от света, и хранить в прохладном сухом помещении.

Маркировка: Маркировать пероральный раствор по содержанию сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) и элементарного цинка.

Идентификация: Пероральный раствор соответствует тестам на **цинк** и **сульфат**.

pH: от 2,5 до 4,5.

Удельный вес: от 1,18 до 1,24.

Остаточные растворители: удовлетворяющие требованиям.

Анализ: Перелить тщательно отмеренный объем перорального раствора, который соответствует примерно 99 мг $ZnSO_4 \cdot H_2O$ в колбу объемом 250 мл. Добавить 50 мл воды и 10 мл аммиачного буферного тестового раствора хлорида аммония, а также 0,3 мл эриохромного черного тестового раствора, и титровать при помощи 0,05 молярного титрованного раствора динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты до тех пор, пока раствор не приобретет зеленый цвет. Каждый мл 0,05 молярного раствора динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты соответствует 8,973 мг сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot H_2O$).

Деагрегация

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 30, 2007. General chapter Disintegration <701>. p 276. Все права зарезервированы.

Этот тест предназначен для определения соответствия нормам **деагрегации**, которые установлены в соответствующих разделах Фармакопеи, за исключением тех случаев, когда на упаковке указано, что таблетки или капсулы предназначены для использования в качестве пастилок или должны разжевываться, или изготовлены как препараты с модифицированным высвобождением. Исходя из маркировки, определите, к какому типу относится проверяемый препарат, и придерживайтесь установленной процедуры, используя 6 или более единиц дозирования.

Для целей данного теста понятие “деагрегация” не подразумевает полное растворение единицы препарата или даже его активного ингредиента. Полная деагрегация определяется как состояние, при котором осадок от единицы лекарственного препарата, за исключением фрагментов нерастворимой оболочки или капсулы, остающейся на фильтре прибора для тестирования, представляет собой мягкую массу, не имеющую ощутимого твердого ядра.

Прибор

Прибор состоит из сетчатого держателя, низкой емкости 1000 мл, высотой 138 - 155 мм и внутренним диаметром 97 - 110 мм, который наполняется жидкостью для погружения препаратов, нагревательной части для нагрева жидкости до температуры 35 - 39 °С, и устройства, задача которого — поднимать и опускать сетчатый держатель в жидкость для погружения с постоянной частотой 29 - 32 цикла в минуту, погружая держатель не менее чем на 5,3 см и не более чем на 5,7 см. Жидкость сосуд заливается с таким расчетом, чтобы в высшей точке перемещения сетчатого держателя вверх его нижняя часть оставалась, по крайней мере, на 1,5 см ниже уровня заполняющей жидкости, и при движении вниз до дна сосуда оставалось не менее 2,5 см. Время, затрачиваемое на перемещение вверх, должно равняться времени, затрачиваемому на перемещение вниз, и переход от подъема к спуску должен быть плавным, без резких изменений направления движения. Сетчатый держатель перемещается по вертикальной оси. Никакого заметного горизонтального движения или перемещения по отношению к оси не допускается.

Сетчатый держатель — Сетчатый держатель удерживает шесть прозрачных открытых трубок длиной $77,5 \pm 2,5$ мм, имеющих внутренний диаметр 20,7 - 23 мм и стенки толщиной 1,0 - 2,8 мм. Трубки удерживаются в вертикальном положении при помощи двух пластмассовых кругов диаметром 8,8 - 9,2 см, толщиной 5-8,5 мм и имеющих шесть отверстий диаметром 22 - 26 мм, расположенных на равном расстоянии от центра круга и на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижнего круга прикреплена сеточка из нержавеющей стали простого перекрестного плетения с отверстиями 1,8 — 2,2 мм. Толщина проволоки 0,57 — 0,66 мм. Детали прибора прочно удерживаются вместе

при помощи трех винтов, соединяющих оба пластмассовых круга. В центральной части держателя предусмотрено крепление для устройства, осуществляющего перемещение держателя по вертикальной оси.

Конструкция держателя может изменяться при условии, что параметры стеклянных трубок и сеточки остаются неизменными.

Диски — Применение дисков допускается лишь в тех случаях, когда это предписано или разрешено в соответствующем разделе Фармакопеи. В этом случае, в каждую трубку помещается диск толщиной $9,5 \pm 0,15$ мм и диаметром $20,7 \pm 0,15$ мм. Диск изготовлен из подходящего для этой цели прозрачного пластика, с удельным весом от 1,18 до 1,20. В диске проделаны пять параллельных отверстий диаметром $2 \pm 0,1$ мм. Одно из отверстий совпадает с осью диска. Другие отверстия расположены на расстоянии $6 \pm 0,2$ мм от оси по воображаемым линиям, перпендикулярным оси и параллельным друг другу. Края диска имеют четыре одинаковых плоских среза, очертания которых образуют трапеции, с основаниями перпендикулярными основанию диска. Трапеции расположены симметрично. Их параллельные стороны совпадают с основаниями диска и параллельны воображаемым линиям, соединяющим центры двух соседних отверстий, находящихся на расстоянии 6 мм от оси диска. Сторона трапеции в нижней части диска имеет длину $1,6 \pm 0,1$ мм, и отступает от линии окружности диска на $1,6 \pm 0,1$ мм. Параллельные стороны трапеции в верхней части диска имеют длину $9,4 \pm 0,2$ мм, и в центральной части отступают от линии окружности цилиндра на $2,6 \pm 0,1$ мм. Все поверхности диска гладко отполированы. Если использование дисков предусматривается в Фармакопее, то необходимо поместить диск в каждую трубку и пользоваться прибором так, как это предусмотрено **процедурой**.

Процедура

Таблетки без оболочки — Положить по одной дозе препарата в каждую из шести трубок контейнера и, если это предусмотрено, вставить диск. Используя воду или предусматриваемую среду в качестве жидкости для погружения, температура которой поддерживается на уровне 37 ± 2 °С. Привести аппарат в действие. По завершении времени, указанного в соответствующем разделе Фармакопеи, поднять контейнер из жидкости и обследовать таблетки: все таблетки должны полностью дезагрегироваться. Если 1 или 2 таблетки не дезагрегируются полностью, провести повторную проверку по 12 таблеткам. Препарат удовлетворяет требованиям, если не менее 16 из общего числа 18 таблеток дезагрегируются.

pH

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 30, 2007. General chapter *pH* <791>. pp. 328-329. Все права зарезервированы.

Для целей компендиума под pH понимается значение, определяемое при помощи подходящего для этой цели, необходимым образом откалиброванного потенциометрического инструмента (pH-метра), который может определять значения pH с точностью до 0,02 единицы pH, используя индикаторный электрод, чувствительный к активности водородных ионов, стеклянный электрод и соответствующий контрольный электрод. Этот инструмент должен измерять разность потенциалов на паре электродов и, с целью калибровки pH, вводить в цепь переменный потенциал, управляя режимами “стандартизация”, “ноль”, “асимметрия” или “калибровка”, и иметь возможность корректировать потенциал в милливольтках при изменениях показаний в пределах единицы pH, управляя режимом “температуры” и/или “крутизны”. Измерения производятся при температуре 25 ± 2 °C, если иное не предусматривается в соответствующем разделе или в данном тексте.

Шкала pH рассчитывается из уравнения: $pH = pH_s + (E - E_s) / k$, где E и E_s – потенциалы, соответственно наблюдаемые в случае, когда гальваническая ячейка содержит испытываемый раствор, водородный показатель которого равен pH и когда она содержит **буферный раствор для калибровки**, водородный показатель которого равен pH_s. Величина k представляет собою величину изменения потенциала, соответствующую изменению pH на одну единицу, и теоретически равна $[0.05916 + 0.000198 (t - 25 \text{ °C})]$ вольт при любой температуре t .

Следует подчеркнуть, что определения pH, pH_s и значения, придаваемые **буферным растворам для калибровки**, служат для построения практической и работоспособной системы, позволяющей результаты одной лаборатории сравнивать с результатами другой. Измеряемые таким образом значения pH не соответствуют в точности результатам, рассчитанным исходя из определения $pH = -\log a_{H^+}$. Если испытываемый раствор в достаточной степени аналогичен по своему составу буферному раствору, используемому для калибровки, значение pH, полученное инструментальным путем, весьма близко значению pH, получаемому расчетным путем. Несмотря на то, что никакого суждения не высказывается по поводу целесообразности применения данной системы для измерения активности или концентрации ионов водорода, получаемые значения в значительной степени отражают активность ионов водорода в водных растворах.

В тех случаях, когда pH-метр калибруется при помощи водного буфера, а затем используется для измерения pH безводного раствора или суспензии, константа ионизации кислоты или основания, диэлектрическая константа среды, потенциал жидкостной границы (факторы, которые могут привести к ошибке приблизительно в 1 единицу pH) и водородно-ионная реакция стеклянного электрода - все претерпевают изменения. По этим причинам значения pH, полученные подобным образом с растворами, лишь частично являющимися водными по своему характеру, можно рассматривать лишь как кажущиеся значения pH.

Буферные растворы для калибровки рН-метра

Буферные растворы для калибровки готовятся в соответствии с нижеприводимой таблицей¹. Буферные соли требуемой чистоты можно получить в Национальном институте стандартов и технологии. Растворы можно хранить в прочной стеклянной посуде или полиэтиленовых емкостях, оснащенных плотной пробкой или тубусом, поглощающим двуокись углерода (натриевая известь). Свежие растворы можно готовить через определенные интервалы, чтобы не превышать 3-месячного срока хранения воды, свободной от двуокиси углерода. В таблице указаны значения рН буферных растворов в зависимости от температуры. Нижеприведенные инструкции касаются приготовления растворов, имеющих определенные моляльные концентрации. Вместе с тем, удобства ради и с тем, чтобы облегчить приготовление, инструкции расписаны с точки зрения растворения до объема 1000 мл вместо того, чтобы предписывать использование 1000 г растворителя, что лежит в основе моляльной концентрации растворов. Указанные количества нельзя вывести путем расчета без дополнительной информации.

Значения рН буферных растворов для калибровки

Температура °C	Тетраоксалат калия 0,05 моля	Бифталат калия 0,05 моля	Экви-моляльный фосфат 0,05 моля	Тетраборат натрия 0,01 моля	Гидроксид кальция, насыщенный при 25°C
10	1.67	4.00	6.92	9.33	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.28	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.23	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	12.45
30	1.68	4.02	6.85	9.14	12.29
35	1.69	4.02	6.84	9.10	12.13
40	1.69	4.04	6.84	9.07	11.98
45	1.70	4.05	6.83	9.04	11.84
50	1.71	4.06	6.83	9.01	11.71
55	1.72	4.08	6.83	8.99	11.57
60	1.72	4.09	6.84	8.96	11.45

Тетраоксалат калия, 0,05 моля — Растворить 12,61 г $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде и довести объем до 1000 мл.

Бифталат калия, 0,05 моля — Растворить 10,12 г $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, высушенных предварительно в течение 1 часа при температуре 110 °C, в воде и довести до 1000 мл.

¹ Можно использовать имеющиеся в продаже буферные растворы для калибровки рН-метра, которые откалиброваны при помощи методов, разработанных Национальным институтом стандартов и технологии (NIST), и на которых указывается значение рН с точностью до 0,01 единицы рН. Можно использовать растворы, приготовленные из материалов класса реагентов по спецификации Американского химического общества или других подходящих материалов в указанных количествах при условии, что рН приготовленного раствора точно такой же, как и рН раствора, приготовленного из реагентов, сертифицированных Национальным институтом стандартов и технологии.

Эквимольный фосфат, 0,05 моля — Растворить 3,53 г Na_2HPO_4 и 3,39 г KH_2PO_4 , каждый из которых предварительно в течение 2 часов высушен при температуре 120 °С, в воде и довести до объема 1000 мл.

Тетраборат натрия, 0,01 моля — Растворить 3,80 г $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ в воде и довести до объема 1000 мл. Принять меры, препятствующие поглощению двуокси углерода.

Гидроксид кальция, насыщенный при 25 °С — Убрать излишки гидроксида кальция, смешанного с водой, и перед применением перелить в другой сосуд при 25 °С. Принять меры, противодействующие поглощению двуокси углерода.

Вследствие различий в характере и функционировании имеющихся рН-метров было бы нецелесообразно давать единые общие инструкции для определения рН потенциометрическим методом. Общие принципы, которых следует придерживаться при выполнении инструкций, определяемых производителем для каждого инструмента, излагаются ниже. Прежде чем приступить к работе, обследуйте электроды и солевой мостик, если таковой имеется. При необходимости дополните раствор солевого мостика и примите меры к соблюдению других предосторожностей, упомянутых производителем прибора или электродов.

Чтобы откалибровать рН-метр, возьмите два **буферных раствора для калибровки**, рН которых различается не более чем на 4 единицы и таким образом, чтобы предполагаемый рН проверяемого материала оказался в этом диапазоне. Наполните одну ячейку одним **буферным раствором для градуировки**, имеющим ту температуру, при которой будет измеряться рН проверяемого состава. Установите регулятор “температуры” на температуру раствора и установите контроль калибровки так, чтобы наблюдаемое значение рН соответствовало табличному. Промойте электроды и ячейку небольшим количеством второго **буферного раствора для градуировки**, затем наполните этим раствором ячейку, сохраняя температуру раствора на уровне температуры проверяемого состава. рН второго буферного раствора располагается в пределах $\pm 0,07$ единицы рН табличного значения. Если отмечается более значительное отклонение, обследуйте электроды и, если обнаружится изъян, замените их. Выставьте регулятор “крутизны” или “температуры” таким образом, чтобы наблюдаемое значение рН соответствовало табличному. Повторяйте цикл градуировки до тех пор, пока оба раствора для градуировки не достигнут значений рН в пределах 0,02 единицы рН табличного значения без дополнительных корректировок. Когда система начнет функционировать удовлетворительно, промойте электроды и ячейку несколько раз небольшим количеством проверяемого состава, наполните ячейку проверяемым составом и считывайте значения рН. При определении рН пользуйтесь водой, свободной от двуокси углерода, для растворения или разбавления проверяемого состава. Во всех случаях измерения рН необходимо давать достаточное время для стабилизации процесса.

В тех случаях, когда достаточно иметь приблизительные значения рН, можно использовать индикаторы лакмусовые бумажки.

Удельный вес

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 30, 2006. General chapter *Specific Gravity* <841>. pp. 365-366. Все права зарезервированы.

При отсутствии иных указаний в соответствующем разделе Фармакопеи определение удельного веса относится лишь к жидкостям и, если иное не определено, исходит из отношения веса жидкости в воздухе при температуре 25 °С к весу равного объема воды при той же температуре. В тех случаях когда в соответствующем разделе Фармакопеи определяется температура, то удельным весом называется соотношение веса жидкости в воздухе при указанной температуре к весу равного объема воды при той же температуре. Если при температуре 25 °С вещество находится в твердом состоянии, то его удельный вес определяется при температуре, указанной в соответствующем разделе Фармакопеи, и сравнивается с водой при температуре 25 °С.

Метод 1

Процедура — Возьмите безупречно чистый сухой пикнометр, который был предварительно откалиброван по весу, и взвесьте, содержащуюся в нем свежевскипяченную воду, температура которой доведена до 25 °С. Доведите температуру жидкости до примерно 20 °С и наполните ею пикнометр. Доведите температуру заполненного пикнометра до 25 °С, удалите излишки воды и взвесьте. Отнимите вес пикнометра от веса заполненного пикнометра. Если Фармакопея предусматривает температуру, отличающуюся от 25 °С, то температура заполненного пикнометра должен быть доведен до температуры весов, прежде чем вы приступите к взвешиванию. Отнимите вес порожнего пикнометра от веса заполненного пикнометра.

Удельным весом жидкости будет являться отношение, полученное путем деления веса жидкости, содержащейся в пикнометре, на вес воды, содержащейся в нем, оба при температуре 25 °С, и это в том случае, если в соответствующем разделе Фармакопеи не предусматривается иной порядок.

Качественная оценка вкуса препарата группой лиц ¹

При оценке препарата наилучшим судьей является потребитель. К потребителям относятся лица, которых в предварительном порядке можно отнести к фактическим пользователям препарата, проверяемого на предмет его качественных свойств. В соответствии с этим определением и принимая во внимание сенсорные различия между взрослыми и детьми, очевидно, что дети в качестве целевой популяции являются наиболее подходящими участниками процесса оценки вкуса детских рецептур.

1. Качественная оценка вкуса аналитическими методами

Используемый аналитический метод весьма похож на метод определения скорости высвобождения лекарственного средства и основан, главным образом, на выявлении наличия лекарственного средства в течение непродолжительного периода времени в водной среде (например, искусственная слюна). Он относится к косвенным методам оценки корригирования вкуса, поскольку при этом не происходит оценки вкуса и подслащенности лекарственного препарата. Этот метод обычно используется для оценки эффективности покрытия и комплексования рецептуры. Корригирование вкуса считается достигнутым, если на протяжении 1-2 минут лекарственное вещество либо не выявляется, либо выявляется в объемах, не достигающих порога обнаружения его неприятного вкуса.

2. Качественная оценка вкуса с применением дегустационного сенсора

Дегустационный сенсор (электронный язык, е-язык) определяет вкус примерно так же, как его определяет человек благодаря вкусовым ощущениям. Вкусовые вещества вызывают изменения в плотности электрического заряда липидной/полимерной мембранной поверхности и/или в ионном распределении вблизи поверхности мембраны сенсора. Получаемый электрический потенциал различается для веществ с различным вкусом в каждой мембране, и различается в разных мембранах. Таким образом, информация о вкусе формируется в виде картины мембранных потенциалов (1). Информация на выходе “электронного языка” характеризует вкусовое качество испытываемой рецептуры и его интенсивность по сравнению либо в установленными стандартами (например, при оценке горькости солянокислого хинина или кофеинового раствора при различных уровнях

¹ Документ для размышления: Formulation of choice for the paediatric formulation. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>. © EMEA 2006.

Вопроизведение и/или распространение этого документа разрешается только для некоммерческих целей и при условии упоминания авторства EMEA.

концентрации), либо по сравнению с другими эталонами (например, с рецептурами, содержащими проверяемое активное соединение, не содержащее каких-либо корректирующих агентов). Эту методологию можно применять в отношении многих детских лекарственных форм (2,3). Процедура сравнительно недорогая и незатруднительная. Помимо оценки вкуса в процессе разработки лекарственного препарата, дегустационные сенсоры также могут находить применение при проверке новых веществ на горькость и при контроле стабильности вкуса в течение времени.

3. Качественная оценка вкуса препарата группой лиц

При оценке препарата наилучшим судьей является потребитель. К потребителям относятся лица, которых в предварительном порядке можно отнести к фактическим пользователям препарата, проверяемого на предмет его качественных свойств. В соответствии с этим определением и принимая во внимание сенсорные различия между взрослыми и детьми, очевидно, что дети в качестве целевой популяции являются наиболее подходящими участниками процесса оценки вкуса детских рецептур.

3.1 Рекомендации по проведению проверки вкуса препарата с участием детей

При планировании изучения вкусовой приемлемости препарата для детей следующие параметры необходимо принимать во внимание в качестве ключевых элементов:

- Тест должен быть кратковременным, учитывая кратковременность внимания детей.
- Поскольку дети легко отвлекаются, тест должен носить заинтересовывающий характер, и дети должны испытывать приятные чувства при его проведении.
- Процедура должна быть как можно более простой с тем, чтобы ее могли понять даже дети весьма раннего возраста (например, дошкольного возраста).
- Чтобы получить надежную оценку, не допуская чтобы дети уставали и путали препараты, количество проверяемых вариантов должно быть ограничено максимально до четырех.

Изучение вкусовой приемлемости препарата не описано ни в каком регламентирующем руководстве, однако этот процесс необходимо рассматривать как клиническое исследование, проводимое с участием квалифицированного персонала и при наличии утверждения со стороны Комитета по этике, и при этом целесообразно заручиться информированным согласием со стороны родителей или опекунов и согласием ребенка. При планировании необходимого изучения безопасности препаратов, в котором дети вполне могут принимать участие, могут возникать трудности этического характера.

3.2 Участие детей и проведение теста

Обычно считается, что к участию во вкусовых испытаниях могут допускаться дети в возрасте 4 лет и старше. Дети более раннего возраста нередко очень застенчивы и не желают участвовать. Кроме того, их способность понять инструктаж и следовать ему нередко ограничена. Поэтому они быстро теряют интерес или с трудом сохраняют

концентрацию на протяжении всего периода тестирования. Процент неудач может достигать до 50%, в зависимости от порядка проведения и продолжительности теста. Кроме того, они часто не способны передать свои ощущения и предпочтения (4,5). Для того, чтобы повысить осмысление детьми проверки и их мотивацию, рекомендуется начинать либо с усиленных концентраций тестируемого агента, который оценивается (ароматизаторы или подслащивающие добавки), либо с известных соединений (например, широко используемые ароматизаторы), после которых можно вводить более специфические, необычные (например, земляника или вишня, а потом гренадиль). В некоторых случаях начинать тест с высоких концентраций тестируемого агента (например, подслащивающие добавки) нецелесообразно по причине неприятного сладкого привкуса или горького остаточного вкуса. Избавиться от предыдущего вкуса можно при помощи неоднократного прополаскивания рта, соленого сухого печенья и установив достаточно продолжительные интервалы между сессиями.

3.3 Сенсорная оценка: аффективное и аналитическое тестирование и ранжирование

Возможно, наиболее критическим аспектом сенсорной оценки является определение цели, то есть, того, что именно должно быть определено. Цель проверки предопределяет тип и возраст участников, и методологию планирования, проведения и интерпретации исследования и его результатов (6).

- Аффективное тестирование предполагает проверку приемлемости/предпочтения. Типичные вопросы при этом такие: “какую таблетку ты предпочитаешь”, “насколько это тебе нравится” и “что тебе не нравится”.
- Для аналитического тестирования необходимо применять объективные сенсорные методологии, нацеленные на определение характеристик/свойств испытываемого препарата, без определения меры приемлемости/предпочтения. При аналитическом тестировании задаются такие вопросы, как “какая таблетка более горькая” или “какая таблетка не такая”. Аналитические методы позволяют определить сенсорные качества медицинского препарата и провести различие между вариантами, однако они не помогут предсказать, насколько определенный вариант будет приемлем. Они часто являются техническим инструментом, используемым в процессе разработки/оптимизации препаратов.
- Ранжирование — это весьма прямолинейный метод, который можно использовать для выявления предпочтения или аналитической оценки (“прошу тебя разложить препараты в порядке личного предпочтения” или “прошу разложить препараты в порядке усиления их горького вкуса”, соответственно). Преимущество этого метода в том, что он прост. Однако результаты могут быть субъективными, учитывая ограниченность памяти и внимания тестирующего лица на протяжении всего периода проверки. Это ограничение может проявляться в большей степени, в зависимости от возраста участвующих лиц.

3.4 Принципы оценки

В большинстве случаев оцениваются запах, консистенция, вкус и остаточный вкус, а также иногда внешний вид (например, если присутствует окраска). Формулировки вопросника должны быть простыми, понятными и ясными для всех участников, независимо

от возраста, социальных навыков и уровня развития. Для описания нижеприведенных свойств рекомендуется использовать широко применяемые термины, подобранные соответственно возрасту участников:

- сладкий, соленый, кислый и горький для характеристики вкуса
- жидкий, густой, вязкий, рассыпчатый для характеристики консистенции тестируемого препарата
- сладкий, соленый, кислый и горький, но также вяжущее, вызывающее онемение или свежее ощущение в отношении остаточного вкуса

Следующие два принципа оценки вкуса необходимо установить при изучении вкусовой приемлемости препаратов для детей: устное суждение и гедоническая шкала лиц (7).

- Устное суждение проводится по шкале оценки от 1 до 5 (1 соответствует очень приятному ощущению, и 5 соответствует очень неприятному) и облегчает статистическую оценку полученных данных (8)
- Гедоническая шкала лиц позволяет выразить предпочтения при помощи графической шкалы.

Считается, что дети 5-6-летнего возраста не способны уловить различия в восприятии вкуса преференциальным методом. Достоверная оценка различий, в особенности в этой возрастной группе (до 5 лет) может быть получена путем произвольного устного суждения ребенка после контрольного вопроса. В самой младшей возрастной группе гедоническую шкалу лиц нельзя использовать исключительно для того, чтобы провести различие между вкусовыми качествами испытываемых препаратов. Дети младшего возраста могут ассоциировать рисунки шкалы с понятиями, не имеющими отношения к вкусу (например, счастливое выражение лица будет для них означать = Я скоро выйду из больницы, печальное лицо будет означать = боль или дискомфорт). Выражения лица и привычки поведения самих субъектов обследования (кислые гримасы, пожимание плечами, тошнота или выплевывание лекарства) могут также повлиять на приемлемость испытываемых препаратов (4,5). Для того, чтобы изучение вкусовой приемлемости препаратов для детей раннего возраста принесло достоверные результаты, предлагается привлечь к исследованию родителей, опекунов или медработников, опрашивая их в отношении каких-либо тревожащих признаков или других наблюдений, связанных с изучением приемлемости лекарственного средства. По причине того, что дети более старшего возраста высказывают более критические суждения, чем дети раннего возраста, они способны уловить различие между рецептурами и выразить это как при помощи устного суждения, так и при помощи гедонической шкалы.

Независимо от возраста детей и избранного принципа оценки, предлагается включить в вопросник заключительные вопросы, касающиеся общей вкусовой оценки препарата, такие как “какой препарат был лучшим” или “вкус какого препарата наименее приятен”. Такие же методы можно использовать при оценке применяемого ароматизатора: “какой из испробованных запахов тебе понравился больше всего” или “какой из них тебе понравился меньше всего”.

Библиография

1. Uchida T, Miyanaga Y, Tanaka H, Wada K, Kurosaki S, Ohki T, Yoshida M, Matsuyama K. Quantitative evaluation of the bitterness of commercial medicines using a taste sensor. *Chem Pharm Bull* 2000; 48 (11): 1843-1845
2. Yajima T, Fukushima Y, Itai S, Kawashima Y. Method of evaluation of the bitterness of clarithromycin dry syrup. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (2): 147-152
3. Takagi S, Toko K, Wada K, Ohki T. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue. *J Pharm Sci* 2001; 90 (12): 2042-2048
4. Samulak KM, El-Chaar GM, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: I. a study of taste in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 14-17
5. Bagger-Sjødвдck D, Bondesson G. Taste Evaluation and compliance of two pediatric formulations of phenoxymethylpenicillin in children. *Scan J Prim Health Care* 1989; 7:87-92
6. Gillette M. Sensory evaluation: analytical and affective testing. *Perfumer & Flavorist* 1990; 15: 33-40
7. Sjdвдvall J, Fogh A, Huitfeldt B, Karlsson G, Nylen O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: a comparison between the facial hedonic method and the patients own spontaneous verbal judgement. *Eur J Ped* 1984; 141: 243-247
8. Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1-5

Как спланировать изучение приемлемости

Изучение приемлемости следует рассматривать как клиническое исследование, проводимое квалифицированным персоналом при наличии одобрения со стороны Комитета по этике и информированного согласия родителей или опекунов.

Изучение приемлемости препарата должно проводиться на местном уровне с участием детей, страдающих острой диареей, которым были назначены дисперсные таблетки цинка (одна таблетка 20 мг в день в течение 10 дней). Блистерные упаковки таблеток цинка передаются отдельным продавцам лекарственных средств и провайдером медико-санитарной помощи на местном уровне. Через 2 недели проводится посещение на дому детей, которым назначены дисперсные таблетки цинка, для оценки приемлемости препарата и соблюдения режима лечения цинковыми препаратами.

Популяционное обследование должно быть направлено на детей в возрасте 3–59 месяцев, страдающих эпизодами острой диареи, и в тех случаях, когда лица, обеспечивающие уход, обратились за помощью к одному из продавцов лекарственных средств или провайдеру медико-санитарной помощи, и которым были выданы таблетки цинка в блистерной упаковке.

Размер группы, отобранной для наблюдения

Для получения минимальных отклонений $\pm 7,5\%$ в приемлемости препарата для различных детей в возрасте, превышающем и не менее 18 месяцев с условием ожидания 70% приемлемости (p), устанавливая уровень доверительности на уровне 95% ($z = 1.95$), размер обследуемой группы должен составлять по 140 детей на группу. Учитывая потенциальный отсев, необходимо к каждой группе добавить по 10 человек, что приведет к окончательной общей численности обследуемых групп в 300 человек (по 150 в каждой возрастной группе).

Измерение

В отношении приемлемости и соблюдения режима используются следующие определения:

Приемлемость: Приемлемость измеряется на основе сообщений лиц, обеспечивающих уход, о поведении ребенка в тот момент, когда он принимает лекарство. Ухаживающих просят рассказать об их восприятии вкуса цинковой таблетки, когда ребенок ее принимает и по сравнению с другими лекарствами. Варианты ответа включают в себя «лучше», «то же самое» или «хуже», чем другие лекарства.

Соблюдение режима: Соблюдение режима выявляется по отношению к соблюдению указанной дозы, частоты ежедневного приема, продолжительности лечения и подготовки (дисперсии) таблеток.