

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**РОЛЯ НА СПИСЪКЪТ НА СТАНДАРТНИТЕ ТЕРМИНИ В ЕВРОПЕЙСКАТА
ФАРМАКОПЕЯ ЗА УСТАНОВЯВАНЕ НА РАЗЛИЧНИТЕ СЪЩЕСТВУВАЩИ
ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ**

Ростислав Атанасов¹, Валентина Белчева², Евгени Григоров¹

¹Факултет „Фармация“, Медицински университет - Варна

²Медицински Колеж, Тракийски Университет - Стара Загора

**ROLE OF THE LIST OF STANDARD TERMS IN THE EUROPEAN
PHARMACOPOEIA FOR THE ESTABLISHMENT OF THE DIFFERENT
EXISTING PHARMACEUTICAL FORMS**

Rostislav Atanasov¹, Valentina Belcheva², Evgeni Grigorov¹

¹Faculty of Pharmacy, Medical University - Varna

²Medical College, Trakia University-Stara Zagora

РЕЗЮМЕ

През годините видът и съдържанието на фармакопите се е изменяло многократно, докато през 1964 г. не е въведена първата Европейска фармакопея под юрисдикцията на Съвета на Европа, като част от изпълнението на Конвенцията за разработване на Европейска фармакопея.

Важен раздел от Европейската фармакопея е и списъкът със стандартни термини. Той се съставя от Комисията на Европейската фармакопея, която е част от Европейският директорат по качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM) по искане на Европейската комисия, за да бъдат използвани в заявления и в документи за разрешаване за употреба, така и в информацията върху опаковките, в листовката, в кратката характеристика на лекарствения продукт и при електронните комуникации.

Основната цел на проучването е да бъде направен подробен анализ на Списъкът на стандартните термини наличен на български език, както и на базата данни със стандартни термини поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, за да бъде направено сравнение между тях и да бъдат установени най-често срещаните лекарствени форми в тях както и най-застъпените пътища на въвеждане.

Резултатите от проучването показват, че най-голям брой са стандартните термини отнасящи се до медицински продукти предназначени за перорално приложение и инжекционно приложение. А най-често срещаните термини за лекарствените форми биват тези за разтвори и прахове. Също така установихме че най-пълен и най-актуален източник на информация относно стандартните термини за медицински продукти е базата данни на стандартните термини поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, тъй като тя се актуализира непрекъснато. Въз основа на тези факти можем да твърдим че Европейската база данни е златен стандарт за изготвяне на списъци със стандартните термини във всяка държава членка на Комисията на Европейската фармакопея. Българският списък на стандартните термини от друга страна не се актуализира достатъчно често, препоръчително е това да става на по-кратки периоди от време, тъй като нови термини излизат непрекъснато. Най-добре е това да се случва при всяко издаване на обновена версия на фармакопеята.

Ключови думи: списък, стандартни термини, Европейската фармакопея, лекарствени форми

ABSTRACT

The type and content of pharmacopoeias have changed many times over the years, until in 1964 the first European Pharmacopoeia was introduced under the jurisdiction of the Council of Europe as part of the implementation of the Convention on the Development of a European Pharmacopoeia.

An important section of the European Pharmacopoeia is the list of standard terms. It is drawn up by the Commission of the European Pharmacopoeia, which is part of the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), at the request of the European Commission, to be used in applications and marketing authorizations and packaging information, in the package leaflet, in the summary of product characteristics and in electronic communications.

The main purpose of the study is to make a detailed analysis of the List of Standard Terms available in Bulgarian, as well as the database of standard terms maintained by the European Directorate for the Quality of Medicines in order to make a comparison between them and to identify the most common dosage forms in them as well as the most common routes of administration.

The results of the study show that the largest number are the standard terms referring to medicinal products intended for oral administration and injection. And the most common terms for dosage forms are those for solutions and powders. We also found that the most complete and up-to-date source of information on standard terms for medical devices is the database of standard terms maintained by the European Directorate for the Quality of Medicines, as it is constantly updated. Based on these facts, we can say that the European database is the gold standard for compiling lists of standard terms in each Member State of the Commission of the European Pharmacopoeia. The Bulgarian list of standard terms, on the other hand, is not updated often enough, it is recommended that this be done at shorter intervals, as new terms are constantly appearing. This is best done with each release of an updated version of the pharmacopoeia.

Keywords: list, standard terms, European Pharmacopoeia, pharmaceutical forms

ВЪВЕДЕНИЕ

Думата „фармакопея“ в съвременният технически смисъл на думата, представлява справочник, който съдържа насоки за съдържанието и начинът на идентификация на различни вещества (1). Тя бива публикувана от различните правителствени власти, в сътрудничество с членове на фармацевтичната гилдия (2). Въпреки съществуването на по-древни писания отнасящи се до лечебни растения, за основни първоизточници в тази област се смятат египетския папирус на Едвин Смит, Фармакопеята на Плиний Стари от Рим, „De Materia Medica“ на Педаний Диаскорид от Древна Гърция (3). Последната представлява книга от произведение от пет тома написана на гръцки, за което се счита, че е предшественик на всички съвременни фармакопеи и една от най-влиятелните книги за употребата на растенията като лекарствени средства (4). Тя остава в активна употреба до 1600-та година сл. Хр. Някои автори смятат, че трудът De materia medica формира ядрото на европейската фармакопея до края на 19 век, което предполага, че „безвремието на работата на Диаскорид е резултат от емпирична традиция, основана на опити и грешки; че тя работи за поколение след поколение въпреки социалните и културните промени и промени в медицинската теория“ (5). Редица ранни варианти на фармакопея са писани през годините като сред тях се отличават „Канон на медицината“

написан от персийският лекар Авицена през 1025 г. и „Classic of Herbal Medicine“, която е най-старата известна фармакопея в Китай (6).

През годините видът и съдържанието на фармакопеите се е изменяло многократно докато през 1964 г. не е въведена първата Европейска фармакопея под юрисдикцията на Съвета на Европа, като част от изпълнението на специалната Конвенцията за разработването ѝ (7). Целта на всяка фармакопея е да подпомага общественото здраве чрез осигуряването на общи стандарти за качеството на лекарствените продукти и техните компоненти (8). Първото издание на Европейската фармакопея е публикувано през 1969 г. и към днешна дата съдържанието и се обновява на всеки 3 години, като в настоящият момент в действие е десетото нейно издание (в сила от 1 януари 2020 година). То съдържа общо 2463 монографии (включително и за дозови форми) както и 2850 описания на реагенти (9).

Част от Европейската фармакопея е и списъкът със стандартни термини. Той се съставя от Комисията на Европейската фармакопея, която е част от Европейският директорат по качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM). Това става по искане на Европейската комисия, за да бъдат използвани термините в заявления и в документи за разрешаване за употреба, а така също и в информацията върху опаковките, в листовката, в кратката характерис-

тика на лекарствения продукт и при електронните комуникации (10). Първият списък на стандартните термини е публикуван като специално издание на фармакопеята през 1996 година, а Европейският директорат по качество на лекарствата е отговорен за продължаване на базата данни със стандартните термини. EDQM е част от Съвета на Европа, създаден през 1996 като част от Конвенцията за разработване на Европейска фармакопея. Той е водеща организация в опазването на общественото здраве, която дава възможност за развитие, подпомагаща въвеждането и съблюдава прилагането на стандартите за качество и безопасна употреба на лекарствени продукти, които са международно призната база за сравнение. Основните му функции са създаване и осигуряване на официални стандарти за производство и качествен контрол на лекарствата, издава „Сертификат за съответствие“, който потвърждава съответствието на дадена лекарствена субстанция със стандартите на Европейската фармакопея и извършва проверки на производителите на тези субстанции, координиране на мрежа от лаборатории за контрол на лекарствата с цел осигуряване ефективен публичен качествен контрол на лекарствата в Европа и извън нея, осигуряване на стандарти за кръвопреливане, трансплантации (на органи, тъкани и клетки), както и стандарти за козметични продукти и такива предвидени за контакт с хранителни продукти, определяне на политика за безопасна лекарствена употреба (11).

Стандартните термини имат двойно предназначение: от една страна да предоставят информация на пациента, потребителя и предписващия лекарствени продукти, а от друга за разграничаване на медицинските продуктите притежаващи едно и също търговско име. Комисията на Европейската фармакопея определя за период от три години Работната група по стандартни термини която отговаря за термините, които да бъдат включени в списъкът на стандартните термини като мандатът им може да бъде удължен с цел да бъдат обмислени термини които могат да се използват и в други по – специфични сфери като например различни проучвания и съобщаване на нежелани лекарствени реакции за отделите по лекарствена безопасност (фармаковиджилънс) ,за да може термините за тези цели да бъдат разграничени от „традиционните“ стандартни термини за употреба в споменатите по-горе случаи (12).

Стандартните термини се използват, за да дефинират различни части от медицинските продукти, като например: дозова форма, начина на приемане

и някои важни елементи на опаковката (контейнер, запушалка, устройство с чиято помощ се приема и др.). Към стандартните термини се отнасят и комбинирани термини, които се използват за описване на два или повече елемента, пакетирани заедно, например комбинирани дозови форми (два или повече произведени продукта които са комбинирани за да създадат един фармацевтичен продукт за еднократно приложение), комбинирани термини (когато опаковката е спомената заедно със фармацевтичната дозовата форма), комбинирани опаковки (където два или повече фармацевтични продукта са опаковани заедно, но се приемат като две отделни дозови форми). В списъкът са включени и така наречените термини подходящи за пациенти (Patient-friendly terms), които са по-кратки стандартни термини, които са одобрени от компетентната институция и се използват определени места като например етикети където мястото е ограничено (13).

Нови термини се вписват в списъкът на английски език, след като са съгласувани със Работната група по стандартните термини към Комисията на Европейската фармакопея и са добре адаптирани от нея. Преводите на стандартните термини се осигуряват от съответните национални институции на текуща база. Към момента термините се превеждат на 34 езика (14).

В България искането за промяна или добавяне на стандартен термин се осъществява чрез сектор „Фармакопея“ в Изпълнителната агенция по лекарствата (15).

С преводът на български на стандартните термини одобрени от Работната група по стандартните термини към Комисията на Европейската фармакопея за включване в европейската база данни, както и на всички други термини и текстове включени в Българската фармакопея се занимават членове Фармакопейния комитет, който е консултативен орган към министъра на здравеопазването по въпросите на действащата фармакопея. Той координира и участва в дейности, свързани с Европейската фармакопея и с разработването на такава. Оригиналните стандартни термини могат да бъдат преведени само от лица които са оторизирани от Европейската фармакопейна комисия да извършват това, като след техният превод той трябва да бъде одобрен от Комисията на Европейската фармакопея. Преведените на български език стандартни термини трябва да бъдат съгласувани със Терминологична експертна група към Фармакопейния комитет, в постоянният ѝ състав влизат освен членове от комитета и други

експерти, които имат научни постижения или практически опит в областта на работа на групата (16).

ЦЕЛ

Основната цел на проучването е да бъде направен подробен анализ на Списъкът на стандартните термини наличен на български език, както и на ба-

зата данни със стандартни термини поддържа от Европейският директорат по качество на лекарствата, за да бъде направено сравнение между тях и да бъдат установени най-често срещаните лекарствени форми в тях както и най-застъпените пътища на въвеждане.



Standard Terms Database



The lists of Standard Terms were initially drawn up in response to a request from the European Commission, and cover pharmaceutical dose forms (also known as dosage forms), routes and/or methods of administration, units of presentation, and containers, closures and delivery devices, for medicines both for human and for veterinary use. The database also contains combinations of terms, for example to describe where two or more items are packaged together, or where a pharmaceutical dose form and a container are described using a single term. Also listed are patient-friendly terms, which are generally shorter terms that, where justified and authorised by the competent authority, may be used on certain labels where space is limited.

The Standard Terms database gives the **equivalents of over 900 terms in 34 world languages**: Albanian, Bosnian, Bulgarian, Chinese, Croatian, Czech, Danish, Dutch, English, Estonian, Finnish, French, German, Greek, Hungarian, Icelandic, Italian, Kazakh, Latvian, Lithuanian, Macedonian, Maltese, Norwegian, Polish, Portuguese, Romanian, Russian, Serbian, Slovak, Slovene, Spanish, Swedish, Turkish and Ukrainian.

Standard Terms are used in European marketing authorisation applications, labelling (including summaries of product characteristics (SmPCs)), electronic communications and adverse-event reporting.

The database also provides a summary of changes made to the lists on given dates, a list of ongoing requests, recent decisions taken by the European Pharmacopoeia Commission, an explanation of the different possible statuses of a Standard Term, and technical information such as object identifiers (OIDs) for the different lists of terms.

Additional tools that are made available include: application programming interfaces (APIs, or web services); a mapping section to allow authorised owners of external databases to add their terms and link them to the relevant Standard Terms; and tags for certain terms to allow specific uses to be distinguished (e.g. administrable dose forms, terms for use only in adverse-event reporting).

Further information is available in the Introduction and guidance for use, which explains the structure of the database and details the **general principles and instructions for use of the lists of terms**. The Change request form is used for **requesting additions and modifications**; please note that the submission of requests to the EDQM is restricted to national European licensing or pharmacopoeia authorities, the EMA, the EU Commission and selected national or regional competent authorities (e.g. competent authority members of ICH). Links to both of these documents are provided within the database.

Standard Terms was originally a printed publication, until the 5th edition, which was published in December 2004 alongside an online database. Since April 2008, Standard Terms has only been available as an online database. In November 2014 a major new update was introduced with the first version of the database in its current form, and **access was made available free of charge** for all users after registration with the [EDQM Publications registration website](https://www.edqm.eu/en/standard-terms-database). Further updates to the structure of the database were released in March 2016 and in August 2017 to add new features, while the content of the database is updated on a continuous basis.



OVERVIEW PRODUCTS & SERVICES

[Catalogue of EDQM Products & Services 2020](#)

Search online:



Accessible free of charge to all customers who request access via their Register account

How to request access to Standard Terms

Customers must first have an account with the [EDQM Publications registration website](https://www.edqm.eu/en/standard-terms-database) from which the option to access the free Standard Terms

Фиг. 1. Общ изглед на базата данни за стандартните термини на Европейската фармакопея (източник: <https://www.edqm.eu/en/standard-terms-database>)

МЕТОДОЛОГИЯ

За провеждане на проучването беше направен анализ и сравнение на два списъка със стандартни термини, единият е списъкът на стандартните термини преведен на български език, а другият е базата данни поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, налична на страницата на официалният сайт на директората в раздел „полезна информация” и достъпна за всеки желаещ след регистрация на сайта на базата данни и получаване на персонална парола за достъп, която служи за влизане в системата.

РЕЗУЛТАТИ

Европейският директорат поддържа пълна база данни със всички актуални стандартни термини, която през 2014 година е напълно преобразена, като част от международният стандарт ISO 11239:2012, който пък е интегрална част от Проекта за идентификацията на фармацевтичните продукти. Целта е да се осигури хармонизирана система, която може да бъде използвана по целия свят за идентификация на медицинските продукти за да позволи по-голяма гъвкавост при търсене на необходимата информация, както и при нужда да се прави редактиране на термините. Новият списък съдържа цялата информация от преди това, но и доста допълнителна нова такава.

Най-съществената промяна в последния вариант на базата данни е начинът, по който са представени лекарствените форми. Те са вече налични и могат да бъдат търсени в йерархична последователност според тяхното агрегатно състояние, начин по който се приемат, като в описанието на всяка лекарствена форма е посочен нейният начин на приложение, начин на освобождаване (конвенционално, модифицирано, забавено), дали претърпява трансформация, анатомична част от тялото върху която е предназначено да се използва (кожа, през устата, в очите и т.н.), както и описание на самата лекарствена форма според европейската фармакопея, заедно с номера на монографията която го представя.

Обновената база данни дава също така и информация и за комбинираните стандартни термини както и за термините за комбинирани дозови форми. Допълнителна опция е, че отделно могат да бъдат търсени опаковки, контейнери и устройства за прилагане отделени в отделен списък, а в още един са отделени и методите и пътища на приемане на лекарствените форми.

В хода на проучването бяха анализирани общо 476 стандартни термини, които към момента имат официален превод на български език в Европейската база данни със стандартни термини. Анализът на данните показва че най-голяма процент от всички стандартни термини (21%) се отнасят за медицински продукти за перорално приложение, това са 100 от всички 476 изследвани термини. На второ място са стандартните термини отнасящи се до лекарствени форми и медицински изделия за инжекционно приложение, които биват 57 от всички термини или иначе казано 12%.

На трето място се нареждат лекарствените форми за приложение върху кожата и тези за инфузионно приложение, като всеки от двата вида бива по 7% от всички термини. Други лекарствени форми представляващи значителен процент са тези за очно, назално, инхалационно, ректално приложение и приложение в ушите, всяка от които представлява между 5% и 6% от всички лекарствени форми. Само при 4% от всички лекарствени форми са тези, чиито пътища на въвеждане не могат да бъде дефинирани.



Фиг. 2. Видове пътища на въвеждане в човешкия организъм

След анализ на всички стандартни термини за медицински продукти, чиито начин на приложение е един от четирите най-застъпени и сортирането им според базовата лекарствена форма (таблетка, разтвор, прах и т.н), която представляват, изследователският екип установи, че сред стандартните термини за продукти за перорална употреба най-застъпени са гранулите следвани от таблетките, капсулите и праховете. Измежду лекарствените форми предназначени за инжекционно приложение най-често срещани са термините за суспензии след тях тези за разтвори и прахове. Термините за лекарствени

продукти за приложение върху кожата най-често се отнасят за спрей, разтвор, гел и прах. От тези за лекарства за инфузионно приложение най-честите са разтворите, следвани от концентратите и праховете.

При сравнение между българският списък на стандартните термини, чието най-актуално издание е от март 2015 и Европейската база данни на стандартните термини която се актуализира непрестанно откриваме, че нашия е непълен и след последното му издаване са били приети и въведени на български език още 32 термина, които не фигурират в него. След публикуването на последния списък със стандартни термини в България всяка година са излизали между 4 и 9 нови термина като най-много са през 2016 когато са приети 9 нови термина.

Последният регистриран стандартен термин е **Medicinal larvae (Медицинска ларва)** – това са цели, живи стерилни ларви, обикновено от мухата зелена месарка (*Lucilia sericata*), предоставени в подходящ контейнер (като например мрежеста торба), предназначени за прилагане върху рани и покрити с подходяща превръзка за да позволят дебридант на некротична тъкан за определен период от време (обикновено няколко дни). Ларвите секретират ензим на мястото на раната, който втечнява некротизираната тъкан и поглъщат образуваните се продукт.

N.B! В някои региони медицинските ларви са класифицирани като медицинско изделие, а не като лекарствен продукт.

Изводи

Като имаме предвид получените от анализа резултати, можем да заключим че с най-голям брой са стандартните термини отнасящи се до фармацевтични продукти предназначени за перорално и инжекционно приложение. Най-често срещаните термини за лекарствени форми биват тези за разтвори и прахове. Също така бе установено, че най-пълен и най-актуален източник на информация относно стандартните термини за медицински продукти е базата данни на стандартните термини поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, тъй като тя се актуализира непрекъснато.

Въз основа на всички тези факти можем да твърдим, че Европейската база данни е златен стандарт за изготвяне на списъци със стандартните термини във всяка държава членка на Комисията на Европейската фармакопея. Българският списък на стандартните термини от друга страна не се актуализира

достатъчно често, препоръчителното е това да става на по-кратки периоди от време, тъй като нови термини излизат непрекъснато. Най-добре е това да се случва при всяко издаване на обновена версия на фармакопеята.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веков, Т., Социална фармация и фармацевтично законодателство, Учебник, МУ-Плевен 2014;
2. Димитрова, Зл., И. Гетов. Основи на аптечната практика и бизнес, УИ "Св. Кл. Охридски", София 2008;
3. Димитрова, Зл., К. Андреевска, С. Георгиев, Д. Димитров. История на фармацията. УИ „Св. Климент Охридски“, 2010, 253 с.
4. Scarborough, J.; Nutton, V. The Preface of Dioscorides' *Materia Medica: introduction, translation, and commentary*. *Transactions & Studies of the College of Physicians of Philadelphia*. 1982;4(3):187–227.
5. De Vos, P. European *Materia medica* in historical texts: Longevity of a tradition and implications for future use. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;132 (1):28–47.
6. Апостолов, М. История на медицината и социалното дело, С., БАН, 1994
7. Петрова, Г. и кол. Социална фармация и фармацевтично законодателство, Учебник, ЦМБ, МУ- София, 2017г.
8. Urdang, G. *Pharmacopoeias as Witnesses of World History*. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1946;1(1):46–70.
9. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Background & Mission. www.EDQM.eu. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).
10. Гетов, И., Е. Насева, Х. Лебанова, Е. Григоров. Фармако-епидемиология, Учебник, Екопринт, С.2013;
11. Bouin, A-S., M. Wierer. Quality standards of the European Pharmacopoeia. *J Ethnopharmacol*. 2014;158(Pt B):454–7.
12. Charton, E. The role of European Pharmacopoeia monographs in setting quality standards for biotherapeutic products. *GaBI Journal*. 2016;5(4):174–9.
13. Shorthose, S. *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*. Kluwer Law International B.V., 2017, 832 p.
14. Rågo, L., B. Santoso. Drug regulation: history, present and future. Drug benefits and risks: international textbook of clinical pharmacology (part 2) 2008:65–77.
15. Изпълнителна агенция по лекарствата. Секция „Информация за фирмите“. www.bda.bg
16. Сербезова, А., В. Маджаров, С. Георгиев. Регулаторни подходи за разрешаване на лекарства за употреба. Теа дизайн ООД, 255 с.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Доц. маг. фарм. Валентина Белчева, дм
Медицински Колеж
Тракийски Университет - Стара Загора
e-mail: valentina.belcheva@trakia-uni.bg

ORCID: 0000-0002-3641-4745