

УДК 615.072

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-455>

Обзорная статья | Review



Г. Шмидт¹ 
Ж. Соьер¹ 
К. Зриби² 
Р. ван дер Верф³ 

Международная фармакопея: основные направления деятельности, организация работы, борьба с COVID-19 и сотрудничество с другими фармакопеями

¹ Всемирная организация здравоохранения,
авеню Анпиа, д. 20, г. Женева, 27 (1211), Швейцария

² Фармацевтический факультет Университета г. Монастир,
ул. Авиценны, д. 1, г. Монастир, 5000, Тунис

³ Европейский директорат по качеству лекарственных средств
и здравоохранению,
аллея Кастнер, д. 7, г. Страсбург, CS 30026, F-67081, Франция

✉ Герберт Шмидт; schmidth@who.int

РЕЗЮМЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) занимается разработкой и распространением международных стандартов для лекарственных средств, чтобы обеспечить всеобщий доступ к гарантированно качественным препаратам и оградить пациентов от недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств. Международная фармакопея — один из важнейших результатов работы ВОЗ в этой области. В статье рассмотрены основные направления деятельности Международной фармакопеи, порядок подбора текстов для включения в издание или их пересмотра, участие в борьбе с COVID-19 и сотрудничество с другими фармакопеями. Фармакопеи предлагают общедоступные стандарты (в виде текстов с требованиями и стандартных образцов), позволяющие обеспечить качество лекарственных средств за счет нормирования показателей, наиболее важных для безопасности и эффективности. Фармакопейные стандарты представлены методами анализа подлинности, чистоты и состава лекарственных средств, критериями приемлемости получаемых результатов, а также информацией о хранении, маркировке и производстве лекарственных средств. Наличие фармакопейных монографий существенно упрощает разработку воспроизведенных лекарственных средств согласно заданным минимальным стандартам качества, которым должен соответствовать препарат, чтобы можно было считать его сопоставимым с оригинальным препаратом (или несколькими) по безопасности, качеству и эффективности. Особенность Международной фармакопеи состоит в том, что основные усилия прикладываются к созданию монографий, актуальных для стран с низким и средним уровнем дохода, где может быть недостаточно ресурсов для разработки собственных фармакопей. В условиях глобализации лекарственные препараты, медицинские изделия и косметические средства часто импортируют из стран с разными стандартами регулирования и требованиями к медицинской продукции. При реагировании на чрезвычайные ситуации глобального характера в области общественного здравоохранения, такие как пандемия COVID-19, требуется оперативно проверять качество лекарственных средств и как можно быстрее с учетом интересов всех сторон обеспечить населению доступ к ним, что делает Международную фармакопею крайне необходимой.

Ключевые слова: Всемирная организация здравоохранения; Международная фармакопея; международные химические стандартные образцы; жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; преквалификация лекарственных средств

Для цитирования: Шмидт Г., Соьер Ж., Зриби К., ван дер Верф Р. Международная фармакопея: основные направления деятельности, организация работы, борьба с COVID-19 и сотрудничество с другими фармакопеями. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2):227–239. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-455>

Статья поступила в редакцию на английском языке. Перевод на русский язык Л.А. Балтиной.

H. Schmidt¹ 
J. Sawyer¹ 
K. Zribi² 
R. van der Werf³ 

The International Pharmacopoeia: Focus, Processes, Response to COVID-19 and Collaboration with other Pharmacopoeias

¹ World Health Organisation,
20, avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

² Faculty of Pharmacy, University of Monastir,
1, Ibn Sina Street, 5000 Monastir, Tunisia

³ European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare,
7, allée Kastner, CS 30026, F-67081 Strasbourg, France

✉ Herbert Schmidt; schmidt@who.int

ABSTRACT

The World Health Organisation develops and promotes international standards for pharmaceutical products, in support of efforts to increase access to quality-assured medicines for all, and to safeguard patients from substandard and falsified medicines. The International Pharmacopoeia is a key output of this work. Its focus, processes to establish texts for inclusion or revision, response to COVID-19 and the collaboration with other Pharmacopoeias shall be discussed in this review. Pharmacopoeias provide public standards (written norms as well as physical reference standards), which ensure the quality of medicines by defining the attributes that are essential to their safety and efficacy. They consist of analytical methods to test for the identity, purity and content of pharmaceutical products, together with acceptance criteria to evaluate test results, and information about storage, labelling and production. Pharmacopoeias greatly facilitate the development of multi-source medicines (generics) by defining minimum quality standards that a group of medicines must meet in order to be considered of commensurate safety, quality and effectiveness as the originator product(s). The added value of The International Pharmacopoeia lies in its focus on monographs of particular relevance to low- and middle-income countries which may not have sufficient resources to develop national pharmacopoeias. In a globalised world, where medicines and health products are frequently sourced from several countries with differing regulatory standards and requirements, and when the response to Public Health Emergencies of International Concern, like the COVID-19 pandemic, necessitates swift and equitable access to urgently needed quality-assured therapeutics, such a resource is indispensable.

Key words: World Health Organisation; The International Pharmacopoeia; International Chemical Reference Substances; essential medicines; prequalification of medicines

For citation: Schmidt H., Sawyer J., Zribi K., van der Werf R. The International Pharmacopoeia: focus, processes, response to COVID-19 and collaboration with other pharmacopoeias. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2):227–239. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-455>

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже более 70 лет, с момента основания, занимается разработкой и распространением

международных стандартов для лекарственных средств, чтобы обеспечить всех пациентов доступными и гарантированно качественными препаратами и оградить от недоброкачественных

Международной фармакопеи менялись: сначала основным направлением работы была унификация стандартов², а позже на первый план вышло создание сборника требований к качеству лекарственных средств, которые считаются важнейшими для восполнения первоочередных потребностей медицины и часто нацелены на лечение пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода (low- and middle-income countries, LMIC), в которых бремя болезней оказывает существенное влияние на экономику. Это лекарственные средства, которые входят в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (Essential Medicines List, EML)³, приводятся в Приглашениях производителей к выражению заинтересованности в оценке их продукции группой ВОЗ по преквалификации (Expression of Interest, EOI)⁴ и (или) упоминаются в руководствах ВОЗ по лечению.

Кроме того, работа ВОЗ над нормами и стандартами для лекарственных средств важна для стран-членов ВОЗ и для остальных специализированных учреждений ООН, а также для других международных организаций

Первый том Международной фармакопеи был издан в 1951 г. С тех пор целью публикации было описание требований к качеству отдельных лекарственных средств синтетического происхождения, в первую очередь лекарственных субстанций, готовых препаратов, вспомогательных веществ и радиофармацевтических препаратов. С течением времени задачи

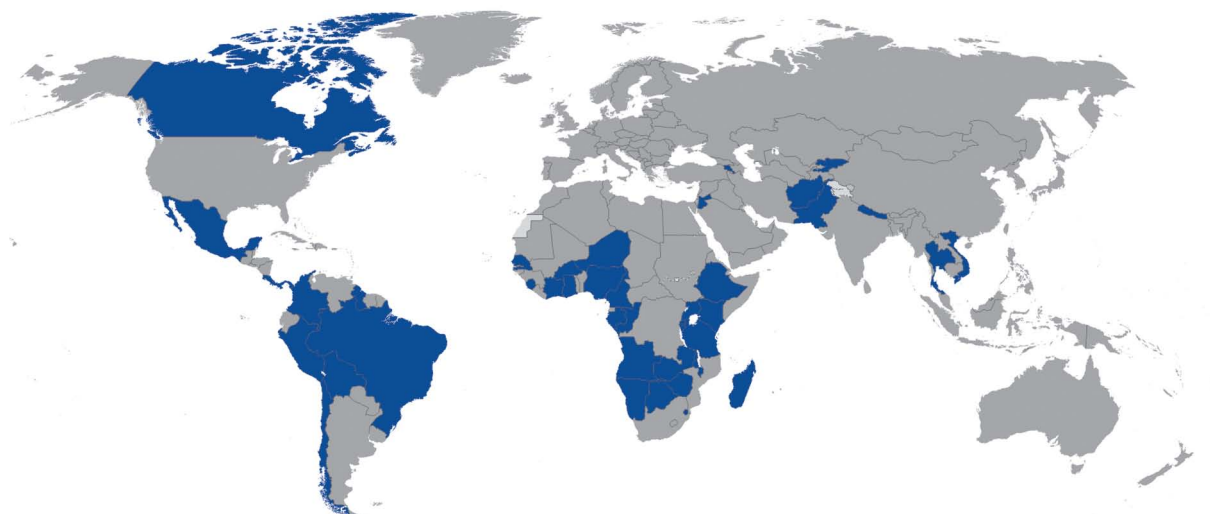


Fig. 1. WHO Member States referring to The International Pharmacopoeia (highlighted in blue). The information is based on the Cortellis CMC³ Intelligence database. Of the 114 Member States that shared this information, 44 accept The International Pharmacopoeia as a compendial standard

⁵ CMC: chemistry, manufacturing and controls. <https://clarivate.com/products/biopharma/regulatory-compliance/chemistry-manufacturing-controls-intelligence-analysis/>

здравоохранения, таких как «Инициативная программа Фонда Клинтона по обеспечению доступа к услугам здравоохранения», организаций с участием государственного и частного капитала, таких как «Врачи без границ», и благотворительных организаций, таких как «Фонд Билла и Мелинды Гейтс».

Ценность фармакопей

Упрощение производства и регистрации.

Фармакопеи позволяют оптимизировать взаимодействие производителей и регуляторных органов: облегчить подготовку и оценку подаваемых документов и повысить единообразие решений, принимаемых при регулировании. Благодаря этому производители и регуляторные органы могут сэкономить время и ресурсы. Более того, определение минимальных стандартов, которым должно соответствовать лекарственное средство, чтобы считаться безопасным, качественным и эффективным, создает равные условия для всех производителей. То есть требования, которым необходимо соответствовать, одинаковы для всех и, как следствие, регулирование становится более справедливым, а конкуренция более добросовестной, что приводит к развитию производства на местах⁶.

Гарантия безопасности лекарственных средств.

Если врачи и пациенты применяют лекарственное средство и знают, что оно соответствует фармакопейным стандартам, растет уверенность в его безопасности. С помощью описанных в фармакопее испытаний независимые лаборатории могут удостовериться в качестве лекарственных средств, и при этом им не нужно оценивать спецификации и методы испытаний, предоставленные производителем. На основании полученных результатов надлежащие органы могут оперативно оповестить медицинских работников и пациентов о проблемах с качеством или о недоброкачественных или фальсифицированных лекарственных средствах, а также, при необходимости, начать судебное разбирательство.

Дополнительное преимущество Международной фармакопеи

Служба интересам стран с низким и средним уровнем доходов. В государственных и региональных фармакопеях обычно описаны препараты, которые зарегистрированы на соответствующих территориях и приоритетны

для нужд здравоохранения этих стран и регионов. Но в странах с низким и средним уровнем дохода недостаточно ресурсов для разработки и поддержания своих фармакопей, и поэтому монографий, которые особенно важны для таких стран, не хватает. В этих странах, например, актуальны монографии на препараты против малярии, туберкулеза или «забытых» тропических болезней. Международная фармакопея решает эту проблему, сделав такие препараты своим приоритетом. В то же время она дополняет фармакопеи развитых стран, поскольку уделяет внимание, например, лекарственным средствам от значимых неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Взаимодействие с ВОЗ по иным направлениям.

Одним из направлений работы ВОЗ является преквалификация (оценка качества, безопасности и эффективности) лекарственных средств. Первоначально, в 2001 г., в центре внимания Программы ВОЗ по преквалификации были препараты для терапии ВИЧ/СПИДа, затем программа была распространена на препараты против туберкулеза и малярии. Позже в программу вошли лекарственные средства для охраны репродуктивного здоровья, лечения острой диареи, гепатита В и С, а также инфекционных заболеваний у новорожденных и младенцев, пневмонии у детей, гриппа, «забытых» тропических болезней и, совсем недавно, некоторые биопрепараты, применяемые против COVID-19. Фундаментом для программы выступают нормы и стандарты качества и безопасности лекарственных средств, созданные ВОЗ, в том числе и монографии Международной фармакопеи⁷.

Международная фармакопея также способствует ВОЗ в борьбе с распространением недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств и в работе по увеличению производства на местах, так как предоставление четко определенной информации о целевых показателях качества и методах анализа имеет принципиальную важность для определения подлинности, чистоты и состава лекарственного средства.

Процесс разработки монографий для включения в Международную фармакопею

Разработка монографий для Международной фармакопеи — открытый и прозрачный процесс,

⁶ White Paper for the WHO International Meeting of World Pharmacopoeias, Value of Pharmacopoeial Standards for Access to Quality Medicines. Geneva; World Health Organisation. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/value-of-pharm-stds-updated-final-oct-2020.pdf?sfvrsn=2d4e5052_4

⁷ World Health Organisation Prequalification. Geneva; World Health Organisation. <https://extranet.who.int/pqweb/>

который ведется с привлечением групп экспертов из разных стран, сотрудничающих центров ВОЗ и партнерских лабораторий. При этом соблюдаются правила относительно конфликта интересов и сохранения конфиденциальности и признаются международные стандарты, в том числе надлежащая фармакопейная практика⁸.

Описываемые в монографиях методики анализа и соответствующие предельные значения результатов обычно разрабатываются и валидируются производителями, а затем официально одобряются регуляторными органами или группой ВОЗ по преквалификации лекарственных средств. Особое внимание уделяется методам, которые можно применять по всему миру, в том числе в странах с ограниченным количеством ресурсов и в отдаленных районах. С этой целью пользователям фармакопеи предлагается несколько вариантов контроля качества: от хорошо изученных и робастных (устойчивых к изменениям) традиционных химических методов анализа или тонкослойной хроматографии до методов, предполагающих использование современного оборудования, таких как инфракрасная спектроскопия и высокоэффективная жидкостная хроматография. Таким образом, у пользователей появляется возможность выбрать доступный и подходящий для применения в конкретных условиях метод.

Для количественного анализа фармацевтических субстанций предпочтительнее не относительные, а абсолютные методы, такие как титрование или спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области спектра. В таких случаях специфичность количественного определения обеспечивается за счет сочетания с другими испытаниями, описанными в монографии.

Согласно руководству ICH Q6A, не считается необходимым проводить испытания готового препарата на технологические примеси, если они контролируются при анализе фармацевтической субстанции и не являются продуктами разложения⁹. Составители Международной фармакопеи, когда это возможно, включают одинаковые методы анализа на родственные примеси для готовых лекарственных препаратов и соответствующих фармацевтических субстанций,

чтобы пользователи могли оценить, соответствует ли качество использованной в производстве препарата субстанции фармакопейным требованиям. После регистрации, на этапе надзора, получить доступ к образцам фармацевтической субстанции часто невозможно, поэтому такие методы испытаний необходимы.

Положения проектов монографий проверяются с помощью лабораторных исследований, включающих анализ образцов зарегистрированных препаратов из разных регионов мира, и могут быть изменены или оптимизированы в зависимости от результатов.

ВОЗ обращается с предложением прокомментировать проекты текстов к заинтересованным сторонам со всего мира, в том числе к представителям стран — членов организации, национальных регуляторных органов, других фармакопей и других специализированных учреждений ООН, производителей и ассоциаций производителей, лабораторий по контролю качества. Также предусмотрена возможность получить обратную связь за счет публикации на странице сайта ВОЗ для обсуждения проектов¹⁰. Полученные замечания прорабатывают с теми экспертами, которые принимали участие в установлении вызвавших вопросы требований. При необходимости могут быть организованы лабораторные исследования, результаты которых будут учтены при пересмотре монографий. После завершения пересмотра проекты текстов и связанные с ними данные лабораторного анализа, а также подборку всех полученных комментариев подают Комитету экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, ECSP) для ознакомления, обсуждения и (или) возможного утверждения в зависимости от степени готовности текста. Если Комитет утверждает текст монографии, то она публикуется в следующем издании Международной фармакопеи.

План работы над Международной фармакопеей

Чтобы работа над Международной фармакопеей наилучшим образом соответствовала ожиданиям государств-членов и нуждам программ

⁸ Procedure for the elaboration, revision and omission of monographs and other texts for The International Pharmacopoeia. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-fourth report. Geneva: World Health Organisation; 2020: Annex 1. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000182-4>

⁹ ICH Harmonised Tripartite Guideline; Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1999. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>

¹⁰ Monographs and general texts under review/revision for inclusion in The International Pharmacopoeia. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/pharmaceuticals/working-documents-public-consultation>

ВОЗ, каждые два года необходимо проверять, на какие из признанных приоритетными лекарственными средствами еще нет общедоступного стандарта качества ни в одной из ведущих фармакопей. Сравнивают, какие готовые лекарственные препараты вошли в последние EML¹¹ или в EOI¹² и какие уже описаны в новых изданиях четырех фармакопей, публикующих монографии на готовые препараты и признанных группой ВОЗ по преквалификации (Британской, Международной, Японской и США). Последний из таких обзоров, проведенный после публикации 21-го EML, показал, что на данный момент из 691 лекарственного средства, которые упомянуты в этом EML или в недавних EOI, на 186 (27%) нет общедоступных стандартов и/или текстов в одной или нескольких из четырех приведенных выше фармакопей. 20% из этих 186 лекарственных средств – противовирусные препараты, 19% – препараты против туберкулеза.

С момента основания Программы ВОЗ по преквалификации в 2001 г. в Международной фармакопее уделяется особое внимание лекарственным средствам, которые соответствуют критериям для проведения преквалификации. На данный момент в Международной фармакопее присутствуют монографии приблизительно на 30–60% этих лекарственных средств, в зависимости от соответствующего раздела EML (табл. 1). Достаточно хорошо описаны, например, препараты от тропических болезней (охвачено ~60%) и малярии (охвачено ~50%). Лекарственные средства, которые не отвечают критериям для преквалификации или отвечают им в меньшей степени (например, препараты инсулина или препараты для лечения онкологических заболеваний), представлены в Международной фармакопее меньшим числом монографий.

Работа над Международной фармакопеей в поддержку Программы преквалификации будет продолжаться: 46 из 186 вышеупомянутых лекарственных средств вошли в 21-й EML, соответствуют критериям для преквалификации и упомянуты в соответствующих EOI, но пока не охвачены общедоступными стандартами качества и не описаны в Международной фармакопее. В списке ниже перечислены лекарственные средства, разработка монографий на которые признана приоритетом в плане работы на 2022–2023 гг.

- 1) Абакавир и ламивудин, таблетки диспергируемые / Abacavir and lamivudine dispersible tablets;
- 2) Абакавир, таблетки диспергируемые / Abacavir dispersible tablets;
- 3) Амодиахин, таблетки диспергируемые / Amodiaquine dispersible tablets;
- 4) Амфотерицин В (липосомальный комплекс) для инъекций / Amphotericin B liposomal complex for injection;
- 5) Артемизинин и люмефантрин, таблетки диспергируемые / Artemether and lumefantrine dispersible tablets;
- 6) Артемизинин и пиперакина фосфат, таблетки / Artemether and piperaquine phosphate tablets;
- 7) Артемизинин и амодиахин, таблетки / Artesunate and amodiaquine tablets;
- 8) Артемизинин и мефлохин, таблетки / Artesunate and mefloquine tablets;
- 9) Артемизинин и пириксаридин, таблетки / Artesunate and pyronaridine tablets;
- 10) Артемизинин, капсулы ректальные / Artesunate rectal capsules;
- 11) Атазанавир и ритонавир, таблетки / Atazanavir and ritonavir tablets;
- 12) Барцитиниб, таблетки / Baricitinib tablets;
- 13) Бедахилин, таблетки / Bedaquiline tablets;
- 14) Карбетоцин для инъекций / Carbetocin injection;
- 15) Клофазимин, таблетки / Clofazimine tablets;
- 16) Дарунавир, таблетки / Darunavir tablets;
- 17) Дасабувир, таблетки / Dasabuvir tablets;
- 18) Деламамид, таблетки / Delamanid tablets;
- 19) Долутегравир, таблетки / Dolutegravir tablets;
- 20) Эстрадиола ципионат и медроксипрогестерона ацетат для инъекций / Estradiol cypionate and medroxyprogesterone acetate injection;
- 21) Этambutол, таблетки диспергируемые / Ethambutol dispersible tablets;
- 22) Этионамид, таблетки диспергируемые / Ethionamide dispersible tablets;
- 23) Фексинидазол, таблетки / Fexinidazole tablets;
- 24) Изониазид, таблетки диспергируемые / Isoniazid dispersible tablets;
- 25) Ламивудин, тенофовира дизопроксил фумарат и долутегравир, таблетки / Lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets;
- 26) Ледипасвир и софосбувир, таблетки / Ledipasvir and sofosbuvir tablets;
- 27) Левофлоксацин, таблетки диспергируемые / Levofloxacin dispersible tablets;

¹¹ WHO/MHP/HPS/EML/2021.02. World Health Organisation Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organisation; 2021.

¹² FPPs & APIs Eligible for Prequalification. Geneva, World Health Organisation. <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/products-eligible-prequalification>

Таблица 1. Доля лекарственных средств, охваченных монографиями Международной фармакопеи, в соответствии с разделами Примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ***Table 1.** Percentage coverage of monographs in The International Pharmacopoeia per pharmacological section of the Essential Medicines List*

Раздел <i>Section</i>	Имеющиеся монографии, шт. <i>Existing Monographs, pieces</i>	Планируемые монографии**, шт. <i>Candidate Monographs**, pieces</i>	Удовлетворенная потребность в монографиях, % <i>Coverage, % (overall)</i>
Лекарственные средства, применяемые для охраны репродуктивного здоровья и при оказании помощи новорожденным, детям и подросткам <i>Medicines for maternal, newborn, child and adolescent health</i>	14	24	37
Противомалярийные лекарственные средства <i>Antimalarial medicines</i>	17	17	50
Противовирусные лекарственные средства, включая антиретровирусные <i>Antiviral medicines including antiretrovirals</i>	27	51	35
Противотуберкулезные лекарственные средства <i>Antituberculosis medicines</i>	19	47	29
Лекарственные средства для лечения тропических болезней <i>Medicines for tropical diseases</i>	23	16	59
Лекарственные средства, применяемые при хронических заболеваниях, в том числе при психических расстройствах <i>Medicines for chronic diseases and for mental health</i>	6	104	5
Прочие противоинфекционные лекарственные средства <i>Other medicines for infectious diseases</i>	17	61	22
Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях крови <i>Haemopathy medicines</i>	0	7	0
Лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечный тракт <i>Gastrointestinal medicines</i>	0	20	0
Лекарственные средства, применяемые для анестезии, уменьшения боли и в паллиативной терапии <i>Medicines for anaesthesia, pain and palliative care</i>	7	33	17
Иммуномодуляторы и противоопухолевые лекарственные средства <i>Immunomodulators and antineoplastics</i>	2	67	3
Лекарственные средства, применяемые при нарушениях питания <i>Medicines for nutrition disorders</i>	2	30	6
Противоаллергические лекарственные средства и средства, применяемые при анафилактических реакциях <i>Antiallergics and medicines used in anaphylaxis</i>	0	2	0
Антидоты и другие вещества, применяемые при отравлениях <i>Antidotes and other substances used in poisonings</i>	1	12	8
Прочие лекарственные средства, применяемые при нарушениях со стороны эндокринной системы <i>Other medicines for endocrine diseases</i>	0	8	0
Миорелаксанты и противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни <i>Muscle relaxants and disease-modifying anti-rheumatic medicines</i>	0	9	0
Офтальмологические и дерматологические лекарственные средства <i>Ophthalmological and dermatological medicines</i>	0	40	0

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Раздел <i>Section</i>	Имеющиеся монографии, шт. <i>Existing Monographs, pieces</i>	Планируемые монографии**, шт. <i>Candidate Monographs**, pieces</i>	Удовлетворенная потребность в монографиях, % <i>Coverage, % (overall)</i>
Лекарственные средства, применяемые в связи с COVID-19 <i>COVID-19 related medicines</i>	2	6	25
Всего / <i>Total</i>	137	554	20

* Для удобства некоторые разделы EML в таблице объединены в более общие группы.

** Монографии на лекарственные средства, вошедшие в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (Essential Medicines List, EML) или упомянутые в соответствующих Приглашениях производителей к выражению заинтересованности в оценке группой ВОЗ по преквалификации (Expression of Interest, EOI), которых пока нет в Международной фармакопее.

* For simplicity, some of the sections in the Essential Medicines List have been subsumed under overarching groups.

** Candidate monographs describe medicines that are either mentioned in the Essential Medicines List or in a relevant Expression of Interest and for which a monograph in The International Pharmacopoeia has not yet been developed.

28) Линезолид, таблетки диспергируемые / Linezolid dispersible tablets;
 29) Линезолид, порошок для приготовления суспензии / Linezolid powder for suspension;
 30) Линезолид, таблетки / Linezolid tablets;
 31) Мифепристон, таблетки / Mifepristone tablets;
 32) Милтефозин, капсулы / Miltefosine capsules;
 33) Молнупиравир, капсулы / Molnupiravir capsules;
 34) Моксифлоксацин, таблетки диспергируемые / Moxifloxacin dispersible tablets;
 35) Нирматрелвир, таблетки / Nirmatrelvir tablets;
 36) Норэтистерона энантат для инъекций / Norethisterone enantate injection;
 37) Омбитасвир, паритапревир и ритонавир, таблетки / Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir tablets;
 38) Осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь / Oseltamivir powder for oral suspension;
 39) Пара-аминосалициловая кислота, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь / P-Aminosalicylic acid granules for oral solution;
 40) Паромомицин сульфат для внутримышечного введения / Paromomycin sulfate for intramuscular injection;
 41) Пиразинамид, таблетки диспергируемые / Pyrazinamide dispersible tablets;
 42) Пириметамин и сульфадоксин, таблетки диспергируемые / Pyrimethamine and sulfadoxine dispersible tablets;
 43) Рифабутин, таблетки / Rifabutin tablets;
 44) Рифапентин, таблетки / Rifapentine tablets;

45) Софосбувир и велпатасвир, таблетки / Sofosbuvir and velpatasvir tablets;
 46) Улипристала ацетат, таблетки / Ulipristal acetate tablets.

Борьба с пандемией COVID-19

По состоянию на 6 февраля 2022 г. ВОЗ сообщила о 392 миллионах подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2 и о более 5,7 миллионов смертей¹³. Международная фармакопея оказывает ВОЗ поддержку в обеспечении качества и безопасности препаратов против COVID-19, упомянутых в вариативных рекомендациях ВОЗ по лекарственной терапии при COVID-19¹⁴, и в упрощении их производства, регистрации и закупки путем разработки новых или пересмотра опубликованных монографий. Поскольку основное направление работы Международной фармакопеи — препараты синтетического происхождения, характеристики которых можно определить с помощью физико-химических методов анализа (в отличие от биопрепаратов, для которых требуются те или иные биологические методы), были разработаны новые монографии на ремдесивир и молнупиравир и пересмотрена монография на медицинский кислород. Монографии на кортикостероидные препараты системного действия, такие как дексаметазон-фосфат, в Международной фармакопее уже были, а описанные методы испытаний и соответствующие предельные значения для результатов анализа пока не потеряли актуальности и отражают последние научно-технические достижения. Разработка следующих монографий будет проводиться после того, как представляющие

¹³ Weekly epidemiological update on COVID-19. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-february-2022>

¹⁴ Therapeutics and COVID-19, Living Guideline. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

интерес лекарственных средства оценят независимые эксперты, которые консультируют группу ВОЗ по разработке рекомендаций (Guideline Development Group, GDG).

Ремдесивир — инновационное лекарственное средство, относящееся к монофосфоридам, аналогам аденозина, неактивный предшественник, который в процессе обмена веществ преобразуется в фармакологически активный нуклеозидтрифосфат и подавляет синтез вирусной РНК. Ремдесивир проявляет активность *in vitro* и *in vivo* против некоторых вирусов, в число которых входит и SARS-CoV-2. В марте 2020 г. было начато крупное международное открытое рандомизированное исследование по оценке влияния ремдесивира на смертность пациентов, госпитализированных с COVID-19¹⁵. По результатам этого и других исследований GDG выпустила условную рекомендацию не применять ремдесивир для стационарного лечения пациентов с COVID-19. В GDG сочли, что свидетельств значимого для пациентов улучшения исхода болезни на фоне приема ремдесивира, например сокращения смертности, необходимости искусственной вентиляции легких или времени до улучшения клинического состояния, недостаточно, чтобы рекомендовать препарат к применению. Однако на данный момент условная рекомендация не использовать ремдесивир для стационарного лечения пересмотрена¹⁶. Лекарственные препараты, содержащие ремдесивир, уже зарегистрированы в нескольких странах. Поэтому были разработаны монографии на ремдесивир и ремдесивир для инфузионного введения, чтобы у государственных и прочих лабораторий по контролю качества была возможность проводить испытания и защищать пациентов от недоброкачественных и фальсифицированных препаратов. И действительно, в августе 2021 г. группа экспертов ВОЗ, занимающаяся случаями обнаружения недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств, сообщила о выявлении фальсифицированного

ремдесивира в регионе ВОЗ, включающем страны Северной и Южной Америки¹⁷.

Проекты монографий на ремдесивир составлялись на основе информации, полученной у производителей и из открытых источников, дважды публиковались для обсуждения и были приняты на 55-м заседании Комитета экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов¹⁸.

Молнупиравир — пролекарство, являющееся производным нуклеозида β-D-N4-гидроксицитидина. Сообщалось, что молнупиравир сокращает риск госпитализации пациентов с COVID-19 легкой или средней степени тяжести. GDG выпустила условную рекомендацию применять молнупиравир для лечения пациентов с COVID-19 с самым высоким риском госпитализации, за исключением детей и беременных или кормящих женщин¹⁹. Молнупиравир в капсулах также был включен в 7-е EOI для производителей лекарственных средств против COVID-19. Подготовлены и доступны для открытого обсуждения проекты монографий на молнупиравир и молнупиравир в капсулах для включения в Международную фармакопею²⁰.

Все фармакопеи уважают право производителей на интеллектуальную собственность и признают важность сохранения коммерческой тайны. Поэтому разработка монографий, как правило, не начинается до завершения периода исключительного присутствия оригинального лекарственного препарата на рынке, в течение которого не допускается регистрация воспроизведенных препаратов. Поскольку патенты выдаются в разных странах и регионах не централизованно, а в соответствии с действующим национальным или региональным патентным правом, общемировых патентов не существует. При этом разработка монографий для Международной фармакопеи может начаться, как только официальные производители оригинального препарата или организации,

¹⁵ WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO Solidarity trial results. *New Eng J Med*. 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2023184>

¹⁶ Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

¹⁷ Medical Product Alert No. 4/2021: Falsified remdesivir. Geneva, World Health Organisation. <https://www.who.int/news/item/13-08-2021-medical-product-alert-n-4-2021-falsified-remdesivir>

¹⁸ WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: 55th report. Geneva: World Health Organisation; 2021. WHO Technical Report Series, No. 1033. <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

¹⁹ Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

²⁰ Monographs and general texts under review/revision for inclusion in The International Pharmacopoeia. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/pharmaceuticals/working-documents-public-consultation>

сотрудничающие с ним и (или) действующие в соответствии с соглашением по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, TRIPS), предоставят всю необходимую информацию. Именно поэтому ВОЗ смогла так быстро разработать монографии на ремдесивир и молнупиравир в рамках своих действий по борьбе с пандемией COVID-19.

Медицинский кислород — жизненно необходимое лекарственное средство, а при заболеваниях дыхательных путей, таких как COVID-19 и пневмония, часто единственное. Также он необходим при хирургических вмешательствах и при ведении пациентов с травмами. Кислород получают в промышленном производстве путем сжижения воздуха или, часто прямо в больнице, с помощью короткоцикловой (КЦА) или вакуумной короткоцикловой (ВКЦА) абсорбции. При КЦА/ВКЦА воздух пропускается над молекулярными ситами или другими материалами, которые поглощают некоторые его компоненты, в частности азот и углекислый газ, что приводит к повышению содержания кислорода.

Во время пандемии COVID-19 серьезный дефицит медицинского кислорода привел к огромному количеству смертей, которых можно было избежать. Особенно сложной была ситуация в странах с низким и средним уровнем дохода. Пересмотрев монографию на кислород, специалисты ВОЗ сгладили остроту проблемы и повысили доступность медицинского кислорода и равноправие в вопросе его распределения. В пересмотренной монографии уточняется, что оба варианта производства: и сжижение воздуха, и получение кислорода методами КЦА или ВКЦА — позволяют получить кислород, качество которого соответствует безопасному его использованию в медицинских целях. В монографии также положен конец дискуссии о возможности использования промышленного кислорода для терапии. Пациенты должны получать только медицинский кислород определенного качества, который прошел испытания, соответствует установленным спецификациям по подлинности, чистоте и составу и получен, хранится и распространяется в соответствии с надлежащими практиками. Степень чистоты и состав промышленного кислорода точно не определены, в нем могут присутствовать механические включения или микроорганизмы,

а планирование, выполнение и контроль производства, хранения и транспортировки могут не соответствовать надлежащим практикам, отражающим нужды здравоохранения. Следовательно, использование промышленного кислорода может подвергнуть пациентов недопустимому риску, и его не следует применять в медицине²¹.

Разные версии монографии на кислород многократно обсуждались коллективом собственных и приглашенных экспертов и дважды публиковались для комментирования. На сайте ВОЗ выложена промежуточная версия монографии²², которая в апреле 2022 г. рассматривалась на 56-м заседании ECSPP.

Международные химические стандартные образцы

Назначение международных химических стандартных образцов. Международные химические стандартные образцы (International chemical reference substances, ICRS) — первичные стандартные образцы химических веществ для проведения анализа и количественного определения физико-химическими методами, описанными в Международной фармакопее или других документах, принятых ECSPP.

Сравнение с ICRS позволяет выпускать лекарственные средства в обращение или проверять на соответствие требованиям с помощью испытаний, описанных в Международной фармакопее. В частности, ICRS используют, чтобы установить подлинность фармацевтической субстанции или идентифицировать посторонние примеси, провести количественное определение фармацевтической субстанции или готового препарата, идентифицировать родственные примеси и установить их количество, проверить методы анализа на пригодность и откалибровать приборы. Эти стандартные образцы служат эталоном для сравнительного анализа, обеспечивают точность методов и приборов и позволяют сопоставлять результаты испытаний друг с другом.

ICRS создаются для использования в определенных целях, описанных в Международной фармакопее и инструкции по применению, которая выдается со стандартным образцом при его приобретении. Ответственность за оценку пригодности ICRS для иного применения несет пользователь или уполномоченное лицо, которое

²¹ Oxygen. Geneva; World Health Organisation. https://www.who.int/health-topics/oxygen#tab=tab_1

²² Monographs and general texts under review/revision for inclusion in The International Pharmacopoeia. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/pharmaceuticals/working-documents-public-consultation>

предписало так использовать стандартный образец. Это распространяется, например, на ICRS в испытаниях и количественных определениях, не описанных в Международной фармакопее (в качестве примера можно привести валидацию альтернативных методик анализа).

С 2010 г. созданием, хранением и распространением ICRS занимается Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, EDQM), а ECSPP отвечает за консультирование EDQM и утверждение образцов. На данный момент создано больше 250 первичных стандартных образцов. ICRS — надежная и недорогая альтернатива самостоятельной разработке стандартных образцов. Перечень недавно созданных ICRS:

- 1) ICRS левамизола гидрохлорида № 1 / Levamisole hydrochloride ICRS 1;
- 2) ICRS амодиахина гидрохлорида № 2 / Amodiaquine hydrochloride ICRS 2;
- 3) ICRS ципрофлоксацина гидрохлорида № 2 / Ciprofloxacin hydrochloride ICRS 2;
- 4) ICRS примеси А ципрофлоксацина № 1 / Ciprofloxacin impurity A ICRS 1;
- 5) ICRS альфа-артеметера № 2 / alpha-Artemether ICRS 2;
- 6) ICRS даклатавира № 1 / Daclatasvir dihydrochloride ICRS 1;
- 7) ICRS даклатавира для проверки пригодности системы № 1 / Daclatasvir for system suitability ICRS 1;
- 8) ICRS даклатавира для идентификации пиков № 1 / Daclatasvir for peak identification ICRS 1;
- 9) ICRS карбамазепина № 2 / Carbamazepine ICRS 2;
- 10) ICRS дексаметазона фосфата для количественного определения № 1 / Dexamethasone phosphate for assay ICRS 1.

Производство и оценка международных химических стандартных образцов. Создание, хранение и распространение ICRS выполняются в соответствии с актуальными нормами и рекомендациями, в число которых входят и общие рекомендации ВОЗ по разработке, хранению и распределению химических стандартных образцов²³.

Как правило, материал, перспективный для создания ICRS, получают из серии лекарственного средства, качество которой соответствует требованиям обычного производства. Чтобы создать стандартный образец, изучают все

представляющие интерес показатели качества. Подтверждают подлинность, определяют чистоту, обычно ориентируясь на результаты, полученные с помощью методов, описанных в соответствующих фармакопейных монографиях. Для уточнения структуры и конфигурации ICRS применяют дополнительные техники анализа, если это необходимо (например, спектроскопию ЯМР, ВЭЖХ/МС, хиральную ВЭЖХ). Абсолютные методы (например, титриметрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, количественная спектроскопия ЯМР) используют как дополнение и для подтверждения результатов, полученных относительными (в основном хроматографическими) методами. Объем испытаний и число привлекаемых лабораторий зависят от качества, предполагаемого назначения и чистоты предлагаемого материала для создания ICRS.

Если речь идет о стандартных образцах для использования в испытаниях количественными методами (и требуется указать состав), сумма всех компонентов (примесей и основного вещества) в процентах должна равняться 100 (принцип баланса масс). Содержание посторонних примесей (например, органических и неорганических примесей, воды и остаточных растворителей), которое выше заранее установленного порога, определяется в межлабораторных исследованиях (обычно участвует 5 лабораторий).

Состав, который в итоге будет установлен для ICRS, помимо чистоты предлагаемого материала, зависит от селективности хроматографической методики, для которой материал будет выступать стандартным образцом. Если предполагается, что материал будет использоваться в методике, характеризующейся такой же селективностью, как и методика определения чистоты материала, применим указанный состав ICRS. Если же разрешающая способность предлагаемой методики ниже, то нужно принять во внимание содержание примесей, которые невозможно отличить от исходного материала по отклику детектора, и внести в установленное значение поправку на эти примеси.

ICRS должны храниться, перевозиться и распространяться в условиях, которые обеспечат сохранение пригодности для использования по назначению. EDQM отслеживает стабильность ICRS путем регулярных проверок, частота и объем которых определяются по доступным данным о стабильности и назначении ICRS.

²³ WHO general guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Geneva; World Health Organisation: 2007: Annex 3. WHO Technical Report Series, No. 943. <https://www.who.int/publications/m/item/who-general-guidelines-for-the-establishment-maintenance-and-distribution-of-chemical-reference-substances---trs-943---annex-3>

Материалы, пришедшие в негодность, заменяют. С актуальным списком ICRS можно ознакомиться в электронном каталоге²⁴.

Рациональное использование международных химических стандартных образцов. Спецификации и методики испытаний Международной фармакопеи разрабатываются таким образом, чтобы желающие могли пользоваться ими во всех странах ВОЗ. Тем не менее в определенных регионах мира приобретение необходимых стандартных образцов может быть осложнено задержками поставок или ценами на перевозки. Международная фармакопея стремится сократить количество стандартных образцов, необходимое для проведения требуемых испытаний за счет, например:

- наработки образцов примесей для идентификации родственных/посторонних примесей на месте проведения испытания;
- предоставления международных стандартных ИК-спектров для испытаний на подлинность методом ИК-спектроскопии;
- определения количества примесей путем сравнения откликов детектора на эти примеси с откликом на исходное соединение в разбавленном растворе образца, а также установления поправочных коэффициентов, чтобы компенсировать различия в откликах на примеси и исходные соединения;
- предпочтительного использования абсолютных методов, таких как титрование и спектрофотометрия в ультрафиолетовой области, при которой для количественного определения фармацевтических субстанций используются значения поглощающей способности, поскольку для методов этого типа не требуется вещества сравнения.

Но эти стратегии применяются только в том случае, если при разработке монографии получено подтверждение, что предполагаемые меры не снизят качество результатов анализа и не ослабят способность методики однозначно подтверждать соответствие установленным требованиям.

Сотрудничество с другими фармакопеями

То, что стандарты, описывающие качество важнейших лекарственных средств, не унифицированы, может затруднить обеспечение равного и всеобщего доступа к этим лекарственным средствам. Поэтому в 2012 г. ВОЗ созвала представителей фармакопей в Женеву на первое Международное совещание фармакопей мира (International Meeting of the World Pharmacopoeias, IMWP), которое было посвящено развитию сотрудничества и обсуждению вариантов для поддержки гармонизации фармакопейных стандартов. На данный момент проведено 12 заседаний и совместно разработаны следующие документы:

- Надлежащая фармакопейная практика ВОЗ, в которой описаны принципы планирования фармакопейных стандартов, их разработки и поддержания в актуальном состоянии, чтобы в конечном счете прийти к гармонизации²⁵;
- «Белая книга» о ценности общедоступных стандартов для лекарственного обеспечения препаратами гарантированного качества²⁶.

Также договорились о системе оповещения фармакопей, чтобы легче и быстрее обмениваться информацией в случае чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения. Впервые ее задействовали в 2020 г. в период распространения COVID-19 для оперативной передачи друг другу информации о текущих действиях и поддержания системы здравоохранения в борьбе с пандемией. Результатами 10 встреч online в рамках системы оповещения фармакопей, которые прошли в 2020 и 2021 гг., стало:

- создание информационной панели на сайте ВОЗ/IMWP со списком монографий на исследуемые лекарственные средства для лечения от COVID-19 и кратким обзором актуальных монографий, имеющихся в разных фармакопеях²⁷;
- написание монографий IMWP на фавипиравир и фавипиравир в таблетках, которые были составлены представителями Японской фармакопеи при поддержке остальных фармакопей²⁸.

²⁴ WHO International Chemical Reference Substances (ICRS): Purposes & Use. Strasbourg. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. <https://www.edqm.eu/en/WHO-ICRS-Reference-Substances-1393.html>

²⁵ WHO Good Pharmacopoeial Practices. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: 50th report. Geneva; World Health Organisation; 2016. Annex 1, WHO Technical Report Series 996. https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_web.pdf

²⁶ White Paper for the WHO International Meeting of World Pharmacopoeias, Value of Pharmacopoeial Standards for Access to Quality Medicines. Geneva; World Health Organisation. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/value-of-pharm-stds-updated-final-oct-2020.pdf?sfvrsn=2d4e5052_4

²⁷ International Meetings of World Pharmacopoeias. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/pharmacopoeia/IMWP>

²⁸ IMWP Monographs on Favipiravir and on Favipiravir tablets. Geneva; World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/m/item/imwp-monographs-on-favipiravir-and-on-favipiravir-tablets>

Монографии на фавипиравир и фавипиравир в таблетках – первые из созданных IMWP монографий. Они не имеют обязательного характера и, предположительно, не станут обязательными к соблюдению. Однако при использовании на добровольной основе монографии IMWP могут служить инструментами анализа, например, в тех официальных контрольных лабораториях, которые заинтересованы в том, чтобы выявить фальсифицированные и недоброкачественные лекарственные средства.

Заключение

Поскольку основным направлением работы в Международной фармакопее выбраны лекарственные средства, важные для стран с низким и средним уровнем дохода, она удачно допол-

няет другие фармакопеи, такие как Британская, Европейская, Японская и Фармакопея США, в которых больше внимания уделяется качеству лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, зарегистрированных и применяемых в остальных странах. Международная фармакопея – поддержка и опора ряда программ ВОЗ, в том числе по преквалификации лекарственных средств, по развитию местного производства и техническому консультированию производителей и по работе со случаями обнаружения недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств. Международная фармакопея способствует тому, чтобы все пациенты во всех странах получали эффективные, безопасные и качественные лекарственные препараты.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г. Шмидт – подготовка и редактирование текста рукописи; Ж. Сойер – подготовка и редактирование текста рукописи; К. Зриби – написание и редактирование раздела о планах работы Международной фармакопеи; Р. ван дер Верф – написание и редактирование раздела о международных химических стандартных образцах.

Благодарности. Авторы выражают признательность д-ру Лютеру Гваза за проверку рукописи и полезные замечания по ее содержанию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *H. Schmidt* drafted and revised the manuscript. *J. Sawyer* drafted and revised the manuscript. *K. Zribi* drafted and revised the section on the work plan of The International Pharmacopoeia. *R. van der Werf* drafted and revised the section on International Chemical Reference Substances.

Acknowledgements. The authors thank Dr Luther Gwaza for the review of the manuscript and his valuable comments thereon.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Герберт Шмидт, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7987-6384>
schmidth@who.int

Жаклин Сойер

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9037-2438>
sawyerj@who.int

Каутер Зриби, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-0914>
kaouthar_z@yahoo.fr

Реммельт ван дер Верф, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8619-5878>
remmelt.vanderwerf@edqm.eu

Поступила 11.03.2022

После доработки 16.05.2022

Принята к публикации 21.11.2022

Online first 10.04.2023

Herbert Schmidt, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7987-6384>
schmidth@who.int

Jacqueline Sawyer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9037-2438>
sawyerj@who.int

Kaouthar Zribi, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-0914>
kaouthar_z@yahoo.fr

Remmelt van der Werf, Ph. D.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7987-6384>
remmelt.vanderwerf@edqm.eu

Received 11 March 2022

Revised 16 May 2022

Accepted 21 November 2022

Online first 10 April 2023