



А.В. Яруткин 
В.Л. Багирова 

Риск-ориентированный подход к планированию разработки фармакопейных статей

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Яруткин Алексей Викторович; Yarutkin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены результаты анализа актуальности разработки фармакопейных требований к лекарственным средствам шести фармако-терапевтических групп, включающего в том числе анализ ассортимента и объема ввода в гражданский оборот находящихся в обращении на территории Российской Федерации лекарственных средств рассматриваемых групп и анализ содержания нормативной документации на рассматриваемые лекарственные средства. На основании широко используемого в практике риск-ориентированного подхода предложена система критериев для планирования разработки фармакопейных статей для Государственной фармакопеи.

Цель. Разработать комплексную, многофакторную и основанную на риск-ориентированном подходе систему критериев для планирования разработки фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Материалы и методы. Объектами исследований служили лекарственные средства (ЛС) для медицинского применения ряда международных непатентованных наименований, в отношении которых был проведен анализ следующей информации: сведений, размещенных в Государственном реестре лекарственных средств; сведений об объеме ввода лекарственных препаратов для медицинского применения в гражданский оборот; нормативной документации на ЛС для медицинского применения. Используемые методы исследования: информационно-аналитический, системный анализ.

Результаты. Проведенные исследования показали необходимость многофакторного анализа при планировании разработки фармакопейных статей, основанного на риск-ориентированном подходе, и последующего определения приоритетных групп ЛС и отдельных ЛС для стандартизации.

Выводы. Для использования при планировании разработки фармакопейных статей предложена основанная на риск-ориентированном подходе система, включающая следующие критерии: важность ЛС для здравоохранения в целом и социальная значимость ЛС; доля фармацевтических субстанций, не проходивших лабораторные испытания в рамках экспертизы; масштабный объем ввода в гражданский оборот и значительное количество представленных на рынке лекарственных препаратов и используемых для их производства фармацевтических субстанций различных производителей; содержание нормативной документации на ЛС в части используемых методов и установленных норм.

Ключевые слова: Государственная фармакопея Российской Федерации; фармакопейные статьи; риск-ориентированный подход; лекарственные средства; лекарственные препараты; нормативная документация; гражданский оборот; экспертиза лекарственных средств

Для цитирования: Яруткин А.В., Багирова В.Л. Риск-ориентированный подход к планированию разработки фармакопейных статей. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(3):376–384. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-512>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

© А.В. Яруткин, В.Л. Багирова, 2023

Aleksey V. Yarutkin ,
Valeria L. Bagirova 

A Risk-Based Approach to Planning the Elaboration of Pharmacopoeial Monographs

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Aleksey V. Yarutkin; Yarutkin@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. This article describes a risk-based analysis of the need for elaborating pharmacopoeial requirements for 6 therapeutic groups of medicines, including an evaluation of the range and number of batches of these medicines put into the stream of commerce in the Russian Federation and a comparison of the corresponding product specification files and quality standards. The article presents a set of criteria for planning the elaboration of monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation according to a risk-based approach, which is used in a variety of other fields.

Aim. The study aimed to develop a comprehensive multivariate risk-based system providing criteria for planning the elaboration of monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Materials and methods. This study focused on medicines for human use under a range of international non-proprietary names. The authors analysed entries in the Russian State Register of Medicines, data on the number of batches released to the pharmaceutical market, and product specification files and quality standards. The study was conducted using literature search, data analysis, and system-oriented methods.

Results. According to the results, a multivariate risk-based analysis is needed for planning the elaboration of monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the subsequent prioritisation of therapeutic groups or individual medicines for their standardisation.

Conclusions. The suggested risk-based system for planning the elaboration of monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation includes the following criteria: the social significance of a medicinal product and its value for the health care system; the percentage of medicinal products not tested by the national regulatory authority at the level of active pharmaceutical ingredients; the substantial number of batches and the significant range of medicinal products and the respective active pharmaceutical ingredients by different manufacturers present in the pharmaceutical market; and the analytical procedures and requirements established in product specification files and quality standards.

Key words: State Pharmacopoeia of the Russian Federation; pharmacopoeial monographs; risk-based approach; medicines; medicinal products; product specification file; quality standard; pharmaceutical market; expert evaluation of medicines

For citation: Yarutkin A.V., Bagirova V.L. A risk-based approach to planning the elaboration of pharmacopoeial monographs. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):376–384. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-512>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

Введение

Совершенствование требований к качеству лекарственных средств (ЛС) становится невозможным без использования комплексного подхода [1, 2]. Разработка и актуализация общих фармакопейных статей и фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской

Федерации проводится на основании ежегодных планов с использованием гибкого подхода, допускающего при необходимости оперативное внесение изменений в сформированный план.

Цель работы — разработать комплексную, многофакторную и основанную на риск-ориентированном подходе систему критериев

для планирования разработки фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Материалы и методы

Объектами исследований служили ЛС для медицинского применения ряда международных непатентованных наименований, в отношении которых был проведен анализ следующей информации:

- сведения о ЛС для медицинского применения, размещенные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС), находящемся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации¹;
- сведения об объеме ввода лекарственных препаратов для медицинского применения в гражданский оборот, находящиеся в ведении Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения²;
- нормативная документация на ЛС для медицинского применения.

Используемые методы исследования: информационно-аналитический; системный анализ.

Результаты и обсуждение

Поскольку фармакопейными статьями устанавливается минимально допустимый уровень требований к качеству ЛС, то для определения приоритетных направлений стандартизации представляется целесообразной идентификация рисков, связанных с качеством ЛС и групп ЛС.

Риск-ориентированный подход в настоящее время успешно применяется в различных сферах, в том числе:

- при производстве ЛС (необходимым компонентом системы менеджмента качества является наличие системы управления рисками, включающей оценку, контроль и обзор рисков для качества³);
- в регуляторных процессах, например, при осуществлении различных видов надзора федеральными органами исполнительной власти, когда проводится предварительная оценка подконтрольных субъектов по ряду параметров, на основании которой

юридическому лицу / индивидуальному предпринимателю присваивается категория риска, определяющая периодичность проведения плановых проверок [3].

Применение риск-ориентированного подхода к разработке фармакопейных требований представляется целесообразным и оправданным, поскольку он призван повысить эффективность регулирования обращения ЛС и контроля качества ЛС в целом.

В качестве первого критерия для формирования комплексной риск-ориентированной системы для планирования разработки фармакопейных статей представляется целесообразным определить важность ЛС для здравоохранения в целом и социальную значимость ЛС. Охват фармакопейными требованиями наиболее значимых ЛС в приоритетном порядке призван минимизировать самые чувствительные риски для пациентов с хроническими заболеваниями и (или) заболеваниями, представляющими наиболее серьезную опасность для их жизни и здоровья. На последующих этапах развития Государственной фармакопеи возможна разработка фармакопейных требований для ЛС иных групп.

Для проведения комплексного анализа с применением принципов риск-ориентированного подхода в качестве модельного составного объекта был выбран ряд международных непатентованных наименований (МНН) шести фармакотерапевтических групп лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП)⁴, а также МНН других лекарственных препаратов, предназначенных для лечения социально-значимых заболеваний (рис. 1).

В рамках данного исследования для наибольшей наглядности были выбраны ЛС синтетического происхождения в связи с тем, что данные препараты наиболее широко представлены в перечне ЖНВЛП и занимают значительную долю на фармацевтическом рынке России.

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

² <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover>

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

⁴ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

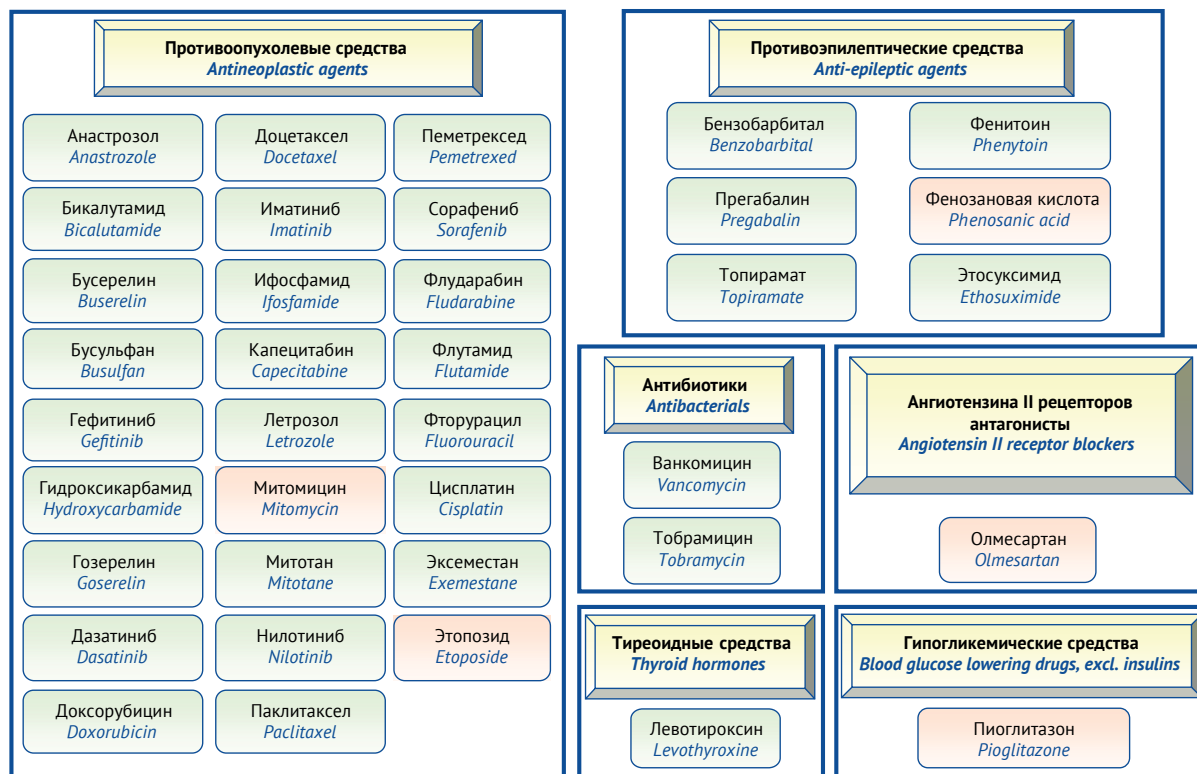


Рисунок подготовлен авторами / Figure is prepared by the authors

Рис. 1. Международные непатентованные наименования выбранных для анализа лекарственных средств, объединенные по фармакотерапевтическим группам (наименования, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, отмечены заливкой зеленого цвета)

Fig. 1. International non-proprietary names of the selected study medicines classified by therapeutic group (names of medicines included in the Russian List of Vital and Essential Medicines are highlighted in green)

Всего в рамках данной работы проанализированы сведения о ЛС 37 МНН. Наиболее широко была изучена группа противоопухолевых средств (26 МНН), из них препараты 24 МНН включены в перечень ЖНВЛП (выделены на рисунке 1 зеленым цветом).

В рамках подготовки плана разработки фармакопейных статей на 2023 г. в качестве объектов исследования выступили как лекарственные препараты (310 торговых наименований рассматриваемых МНН), так и используемые при их производстве фармацевтические субстанции (144 наименования).

Для проведения сравнительного анализа была сформирована сводная таблица, содержащая следующие сведения.

1) В отношении фармацевтических субстанций (далее – субстанции):

- наименование производителя субстанции;
- страна-производитель;
- наличие или отсутствие в ГРЛС отдельной записи с присвоенным реестровым номером (наличие записи свидетельствует о проведении экспертизы субстанции, включающей лабораторные испытания);

- номер реестровой записи в ГРЛС;
 - метод(-ы) подтверждения подлинности, указанный(-е) в нормативной документации (НД);
 - метод(-ы) определения количественного содержания, указанный(-е) в НД;
 - норма количественного содержания, указанная в НД;
 - метод(-ы) определения содержания примесей, указанный(-е) в НД;
 - норма суммарного содержания примесей, указанная в НД.
- 2) В отношении лекарственных препаратов (далее – препараты):
- наименование производителя препарата;
 - страна-производитель;
 - номер регистрационного удостоверения;
 - метод(-ы) определения подлинности, указанный(-е) в НД;
 - метод(-ы) определения количественного содержания, указанный(-е) в НД;
 - норма количественного содержания, указанная в НД;
 - метод(-ы) определения содержания примесей, указанный(-е) в НД;
 - норма суммарного содержания примесей, указанная в НД.

В рамках исследования осуществлялся анализ записей ГРЛС, имеющих следующие статусы: «Действующий» и «Выдано по правилам Евразийского экономического союза», поскольку эти записи содержат наиболее актуальные данные.

В случае если процесс производства ЛС включает несколько стадий на различных производственных площадках, в качестве производителя рассматривалась производственная площадка, на которой осуществляется контроль ЛС перед его вводом в обращение.

Среди исследуемых субстанций преобладала продукция отечественного, индийского и китайского производства, среди препаратов – продукция отечественного и индийского производства (рис. 2).

По результатам анализа сведений о субстанциях установлено, что в настоящее время в ГРЛС в реестровые записи лекарственных препаратов включено значительное количество субстанций, не имеющих отдельных реестровых записей и в отношении которых в рамках экспертизы не проводились лабораторные испытания, следовательно, отсутствует независимое подтверждение качества фармацевтической субстанции уполномоченным государственным учреждением.

В рассматриваемом блоке ЛС выявлено следующее:

- для производства препаратов двух МНН (бу-сульфан, этосуксимид) используются только не проходившие экспертизу качества субстанции;
- среди противоопухолевых средств доля субстанций, в отношении которых в рамках экспертизы не проводились лабораторные испытания, в среднем составляет 52%.

Для таких субстанций утверждение НД Минздравом России не предусмотрено, и, таким образом, исходя из определения качества ЛС⁵, можно сделать вывод, что единственными документами, устанавливающими требования к качеству таких субстанций, следует считать фармакопейные статьи. Одновременно необходимо отметить, что в случае отсутствия в Государственной фармакопее соответствующей фармакопейной статьи у федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения⁶, фактически отсутствует возможность проведения отбора и испытаний образцов таких субстанций по причине отсутствия документа, устанавливающего требования к их качеству, что, в свою очередь, влечет риски, связанные с качеством таких субстанций и производимых с их использованием препаратов.

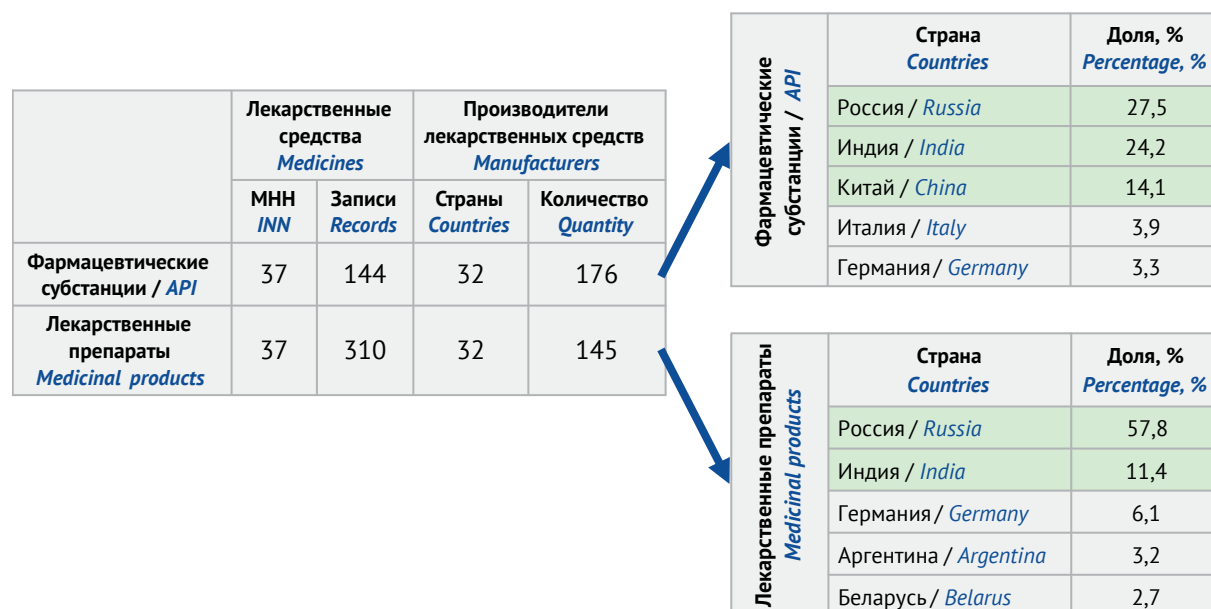


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Количественные характеристики объектов исследования (МНН – международные непатентованные наименования)

Fig. 2. Quantitative profile of the study medicines (INN, international non-proprietary names; API, active pharmaceutical ingredients)

⁵ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». П. 22, ст. 4.

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения».

В связи с вышеизложенными фактами стандартизация качества таких субстанций посредством разработки фармакопейных статей является крайне актуальной задачей.

Таким образом, определен второй критерий для учета при планировании разработки и актуализации фармакопейных статей — доля субстанций, не прошедших лабораторные испытания в рамках экспертизы.

Третьим критерием, свидетельствующим об актуальности и необходимости стандартизации отдельных ЛС или их групп посредством разработки фармакопейных статей, является объем ввода препаратов в гражданский оборот. Препараты, вводимые в гражданский оборот, при больших объемах серийного производства доступны значительному количеству пациентов и, как правило, представлены продукцией нескольких производителей, которая может отличаться по установленным требованиям к качеству. Указанные обстоятельства приводят к существенно более высокому риску для пациентов по сравнению с препаратами, выпускаемыми в небольших объемах.

Для оценки данного показателя проведен анализ сведений о вводе в гражданский оборот препаратов за период с 01.01.2019 по 31.12.2021 (суммарно по МНН). В зависимости от количества серий, введенных в гражданский оборот, препараты были объединены в следующие группы: менее 50 серий, от 50 до 100 серий, от 100 до 200 серий, от 200 до 400 серий, от 400 до 1000 серий, более 1000 серий. В результате проведенного анализа установлено, что максимальным количеством введенных в гражданский оборот серий характеризуются препараты с МНН «капецитабин» (противоопухолевое средство, 1797 серий) и «левотироксин» (тиреоидное средство, 1085 серий); суммарное количество серий составляет 30,79% от общего количества серий всех препаратов, включенных в исследование (рис. 3).

Необходимо отметить, что ЛС двух указанных МНН представлены значительным количеством записей о субстанциях в ГРЛС:

- капецитабин — 17 записей (5-е место по числу записей среди 37 рассматриваемых МНН);
- левотироксин — 4 записи (27-е место).

Одновременно в ГРЛС имеется значительное количество записей о зарегистрированных препаратах двух указанных МНН:

- капецитабин — 21 запись (5-е место);
- левотироксин — 10 записей (15-е место).

Масштабный объем ввода в гражданский оборот в сочетании со значительным количеством представленных на рынке препаратов и используемых для их производства субстанций различных производителей определяют необходимость стандартизации ЛС МНН «левотироксин» и «капецитабин» в приоритетном порядке по отношению к другим рассматриваемым в настоящей работе ЛС и в комплексе выделяются в качестве третьего критерия для планирования разработки фармакопейных требований.

Определение четвертого критерия основано на гетерогенности находящихся в обращении ЛС, обусловленной большим количеством производителей из разных стран, использующих различное оборудование и исходные материалы, применяющих разные методы контроля качества и устанавливающих различные требования к качеству ЛС. Одними из ключевых и одновременно универсальных показателей качества, применимых к подавляющему большинству ЛС, являются: подлинность, количественное содержание действующих веществ, количественное содержание примесей [4].

По результатам анализа НД на субстанции, включенные в ГРЛС отдельными реестровыми записями (субстанции, произведенные для реализации⁷), выявлены примеры ЛС трех МНН, демонстрирующих значительную гетерогенность требований различных производителей по норме суммарного содержания примесей в субстанциях, предназначенных для производства противоопухолевых препаратов (табл. 1).

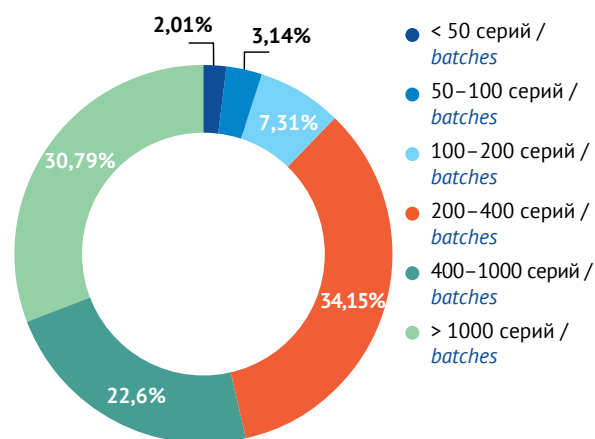


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Распределение лекарственных препаратов по объему ввода в гражданский оборот

Fig. 3. Medicinal products by number of batches put into the stream of commerce

⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ч. 2, ст. 33.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для отдельных субстанций различие в суммарном содержании примесей может быть 25-кратным (субстанции с МНН «иматиниб»), что однозначно указывает на необходимость стандартизации качества таких ЛС на государственном уровне посредством разработки и утверждения фармакопейных требований. Для субстанций с МНН «паклитаксел» различие между минимальным и максимальным значением нормы суммарного содержания примесей оказалось четырехкратным, что в сочетании со значительным объемом ввода препаратов данного МНН в гражданский оборот также обуславливает актуальность стандартизации.

Также установлено, что для контроля содержания примесей в ЛС трех МНН (бензобарбитал, фенитоин, фенозановая кислота) используется исключительно метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). В связи с тем что в настоящее время широкое применение находит более точный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), представляется целесообразным при разработке соответствующих фармакопейных статей ввести метод ВЭЖХ для определения содержания примесей, что послужит ориентиром для разработчиков и производителей ЛС при переходе к более современным методам анализа.

В связи с тем что эффективность препаратов определяется фармакологическими свойствами и качеством субстанций, их стандартизации необходимо уделять особое внимание, постоянно увеличивая охват фармакопейными

требованиями всего массива субстанций. Одновременно содержание примесей в субстанциях играет значительную роль в безопасности производимых препаратов, поскольку отдельные примеси могут представлять опасность при кратковременном применении препарата, а примеси, содержащиеся в принимаемых в течение продолжительного времени препаратах, с учетом накопительного эффекта могут представлять угрозу для здоровья пациентов даже в случае относительно небольшого их содержания в препарате [5].

По мере разработки фармакопейных статей на наиболее значимые для системы здравоохранения субстанции представляется целесообразным аналогичным образом определить перспективные направления стандартизации лекарственных препаратов.

Применение аналогичного подхода к анализу требований НД на лекарственные препараты, проведенного с учетом их лекарственных форм, также показало существенную вариабельность нормы суммарного содержания примесей (для препаратов с МНН «анастрозол» максимально допустимое суммарное содержание примесей в десять раз больше минимального) и необходимость перехода на более точные методы, используемые для контроля качества ЛС (для препаратов с МНН «бензобарбитал» для контроля примесей используется исключительно метод ТСХ).

В отношении препаратов с МНН «левотироксин», необходимость стандартизации которых в приоритетном порядке была отмечена выше, установлено, что для двух препаратов норма

Таблица 1. Сведения о норме суммарного содержания примесей в субстанциях

Table 1. Data on total impurity limits for active pharmaceutical ingredients

МНН INN	Диапазон норм суммарного содержания примесей в субстанциях, % <i>Range of total impurity limits for API, %</i>	Страны производителей субстанций с крайними значениями норм в диапазоне <i>Countries of API manufacture with minimal and maximum total impurity limits</i>	Объем ввода препаратов в гражданский оборот (количество серий) <i>Number of batches put into the stream of commerce</i>
Паклитаксел <i>Paclitaxel</i>	0,5–2,0	Минимальное значение — Китай <i>Minimum value: China</i> Максимальное значение — Россия <i>Maximum value: Russia</i>	566
Цисплатин <i>Cisplatin</i>	0,6–3,5	Минимальное значение — Германия <i>Minimum value: Germany</i> Максимальное значение — Китай, Россия <i>Maximum value: China, Russia</i>	365
Иматиниб <i>Imatinib</i>	0,1–2,5	Минимальное значение — Россия <i>Minimum value: Russia</i> Максимальное значение — Россия <i>Maximum value: Russia</i>	353

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование.

Note. INN, international non-proprietary names; API, active pharmaceutical ingredients.

количественного содержания представляет собой наиболее широкий диапазон (85–115%) по сравнению с препаратами зарубежного производства, для которых характерны следующие диапазоны норм: 95–105, 90–105 и 90–110%. Для препаратов левотироксина характерно микродозирование и широкий диапазон доз [6], связанные в первую очередь с природой действующего вещества, которое является производной формой гормона щитовидной железы тироксина. Вышеуказанные особенности препаратов левотироксина являются дополнительным фактором, обуславливающим перспективность и высокую актуальность стандартизации группы препаратов левотироксина.

Таким образом, в качестве четвертого критерия выбрано содержание НД на ЛС в части используемых методов и установленных норм.

Предложенная в статье комплексная система в случае ее применения предполагает оценку целесообразности разработки фармакопейных требований к конкретным ЛС на основании четырех взаимодополняющих параметров высокой степени универсальности, поскольку:

- препараты любого происхождения, в том числе растительного и биологического, могут быть классифицированы по степени их критичности для системы здравоохранения, например по наличию препарата в перечне ЖНВЛП;
- значимость субстанции для системы здравоохранения можно оценить исходя из значимости производимого из нее препарата;
- препараты любого происхождения могут быть охарактеризованы показателями объема ввода в гражданский оборот;
- для препаратов любого происхождения наличие НД является обязательным;

для субстанций, произведенных для реализации, также предусмотрено наличие НД.

Заключение

Проведенные исследования показали необходимость применения многофакторного анализа при планировании разработки фармакопейных статей, основанного на риск-ориентированном подходе, и последующего определения приоритетных групп ЛС и отдельных ЛС для стандартизации.

При планировании разработки фармакопейных статей представляется целесообразным использование системы, основанной на риск-ориентированном подходе, включающей следующие критерии:

- важность ЛС для здравоохранения в целом и социальная значимость ЛС;
- доля фармацевтических субстанций, не прошедших лабораторные испытания в рамках экспертизы;
- масштабный объем ввода в гражданский оборот и значительное количество представленных на рынке лекарственных препаратов и используемых для их производства фармацевтических субстанций различных производителей;
- содержание нормативной документации на лекарственные средства в части используемых методов и установленных норм.

Планирование разработки фармакопейных статей с использованием предложенной системы после реализации на национальном уровне для Государственной фармакопеи Российской Федерации также может быть использовано при развитии региональной фармакопеи — Фармакопеи Евразийского экономического союза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Осипова ИГ, Каргина ТМ, Шишова ЛИ, Бармин АВ и др. Создание фармакопейных стандартов качества для Государственной фармакопеи Российской Федерации. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(2):40–5. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-2-40-45> Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Osipova IG, Kargina TM, Shishova LI, Barmin AV, et al. Establishment of pharmacopoeial quality standards for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Pharm Chem J*. 2017;51(2):136–41. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1572-9>
2. Олефир ЮВ, Саканян ЕИ, Лутцева АИ, Бабешина ЛГ, Шемерянкина ТБ. Апробация методов и методик фармакопейных статей в рамках программы стандартизации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(10):59–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-10-59-64> Olefir YuV, Sakanyan EI, Luttseva AI, Babeshina LG, Shemeryankina TB. Validation of methods and procedures in pharmacopoeial monographs in the framework of drug standardization program. *Pharm Chem J*. 2019;52(10):873–7. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1919-5>
3. Соколов АЮ, Кротов КС. Об общих принципах применения риск-ориентированного подхода в контрольно-надзорной деятельности. *Вестник Саратовской государственной юридической академии*. 2021;142(5):84–9. Sokolov AYU, Krotov KS. On the general principles of applying the risk-oriented approach in control and

- supervisory activity. *Bulletin of Saratov State Law Academy*. 2021;142(5):84–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2227-7315-2021-5-84-89>
4. Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Бармин АВ, Зайцев СА, Ярушок ТА. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(5–6):63–7.
Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Barmin AV, Zaitsev SA, Yarushok TA. Pharmaceutical substances. Requirements of the State Pharmacopoeia for their standardization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(5–6):63–7 (In Russ.).
EDN: [ZRBNOT](#)
5. Shaikh T, Gosar A, Sayyed H. Nitrosamine impurities in drug substances and drug products. *J Adv Pharm Pract*. 2020;2(1):48–57.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.3629095>
6. Городецкая ГИ, Сокова ЕА, Муслимова ОВ, Александрова ТВ, Мазеркина ИА, Руднев СГ. Взаимозаменяемость препаратов левотироксина. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(1):33–40.
Gorodetskaya GI, Sokova EA, Muslimova OV, Aleksandrova TV, Mazerkina IA, Rudnev SG. Interchangeability of levothyroxine sodium tablets. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):33–40 (In Russ.).
EDN: [YHPIGT](#)

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Яруткин – сбор, обобщение и анализ данных, написание текста и иллюстративное оформление рукописи; В.Л. Багирова – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. The authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Aleksey V. Yarutkin* collected, summarised, and analysed data, drafted the manuscript, and prepared the graphical material. *Valeria L. Bagirova* edited the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Яруткин Алексей Викторович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3156-5958>

Yarutkin@expmed.ru

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Bagirova@expmed.ru

Aleksey V. Yarutkin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3156-5958>

Yarutkin@expmed.ru

Valeria L. Bagirova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Bagirova@expmed.ru

Поступила 30.09.2022

После доработки 09.01.2023

Принята к публикации 07.03.2023

Online first 17.05.2023

Received 30 September 2022

Revised 9 January 2023

Accepted 7 March 2023

Online first 17 May 2023