

## Гармонизация и обновление как основные принципы развития Государственной фармакопеи Республики Казахстан

С. Р. Мусинов, А. У. Тулегенова

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения  
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств  
и изделий медицинского назначения и медицинской техники»  
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан,  
050004, Алматы, Республика Казахстан

*Статья поступила 12.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.*

**Резюме:** Второе издание Государственной фармакопеи Республики Казахстан является практической реализацией принципов непрерывного развития, гармонизации и обновления. Особенности гармонизации Государственной фармакопеи Республики Казахстан с основными фармакопеями мира (Европейская фармакопея, Британская фармакопея, Фармакопея США) определяют структуру ее разделов и монографий, а также используемые типы и механизмы гармонизации. В статье отражены изменения, внесенные в общие разделы и монографии I тома и предусматриваемые к внесению в частные монографии II тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан второго издания.

**Ключевые слова:** фармакопея; гармонизация; типы и механизмы гармонизации; обновление; общая монография; частная монография.

**Библиографическое описание:** Мусинов СР, Тулегенова АУ. Гармонизация и обновление как основные принципы развития Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского назначения 2016; (3): 21–25.

На глобальном уровне развитие и совершенствование фармакопейных стандартов представляет собой *непрерывный процесс*, тесно связанный с современными достижениями в области научных исследований и техники аналитического эксперимента. Развитие фармакопей включает как разработку новых стандартов и положений, так и пересмотр и обновление существующих. При этом ряд фармакопейных монографий может исключаться как несоответствующий требованиям времени. Каждая фармакопея имеет свой период обновления, например, публикация нового издания Европейской фармакопеи осуществляется раз в три года, а Британской фармакопеи и Фармакопеи США — ежегодно.

Первое издание Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) в двух томах на государственном (казахском) и русском языках опубликовано в 2008 г. [1, 2], третий том вышел в свет в 2014 г. [3]. С декабря 2015 г. публикацией I тома начато второе издание фармакопеи (ГФ РК 2.0), утверждение и введение в действие которого последует в ближайшее время [4]. В настоящее время активно проводятся работы по выпуску II тома ГФ РК, который предусматривается в конце 2016 г.

Обновление ГФ РК тесно связано с процессом ее гармонизации со стандартами основных фармакопей мира — Европейской фармакопеей, Британской фармакопеей и Фармакопеей США [5–7]. Изменения, произошедшие в основных фармакопеях, неизбежно отражаются на гармонизированных текстах ГФ РК. Периодическому пересмотру и обновлению также подлежат и тексты национальной части, что связано с изменениями в состоянии фармацевтического рынка республики и национального законодательства.

Гармонизация национальных фармакопейных стандартов с основными фармакопеями мира является главным принципом, положенным в основу созда-

ния ГФ РК. Примечательно, что по мере развития национальных фармакопейных стандартов происходит расширение процесса гармонизации. У истоков их создания процесс начинался со стандартов и положений Европейской фармакопеи, которая имела статус базовой фармакопеи для ГФ РК. Затем ввиду необходимости распространения фармакопейных стандартов на готовые лекарственные средства (лекарственные препараты) и другие продукты, присутствующие на фармацевтическом рынке республики, потребовались стандарты Фармакопеи США и Британской фармакопеи. Так, если содержание I и II томов ГФ РК полностью основано на стандартах и положениях только Европейской фармакопеи, то III том ГФ РК уже включает 66 монографий, гармонизированных с требованиями Фармакопеи США, в том числе 6 общих монографий и 60 частных монографий на субстанции для фармацевтического применения и лекарственные препараты. С III тома ГФ РК начата гармонизация с требованиями Британской фармакопеи, что нашло отражение в 4 частных монографиях на лекарственные препараты. Наиболее полная реализация принципа гармонизации предусматривается во втором издании ГФ РК 2.0. Важно, что гармонизация ГФ РК с требованиями Фармакопеи США и Британской фармакопеи не умаляет значения Европейской фармакопеи, сохраняя ее статус базовой фармакопеи.

Ключевым вопросом гармонизации является соблюдение авторских прав правообладателей фармакопей, с требованиями которых осуществляется гармонизация. При создании ГФ РК право на использование стандартов Европейской фармакопеи предоставлено Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению Совета Европы (EDQM) в мае 2007 г. Гармонизация с требованиями Фармакопеи США регламентирована

соглашением, подписанным Министерством здравоохранения Республики Казахстан и Фармакопейной конвенцией США (USP) от 25 октября 2010 г. Возможность и условия гармонизации ГФ РК с Британской фармакопеей определены соответствующим соглашением, заключенным Министерством здравоохранения Республики Казахстан с Агентством Великобритании по регулированию обращения лекарственных средств (MHRA) от 8 апреля 2014 г.

Гармонизация фармакопейных стандартов относится к наиболее сложному виду глобальной фармакопейной деятельности. Она может осуществляться ретроспективно и перспективно, по полному и селективному (частичному) механизмам. Ретроспективная гармонизация проводится для разделов и монографий, включенных в фармакопеи. Перспективный тип возможен для лекарственных средств и методов их испытаний, ранее не являвшихся предметом фармакопейной стандартизации. Перспективная гармонизация осуществляется в значительной степени легче, чем ретроспективная, и поэтому является предпочтительной. Полный механизм предусматривает заимствование текстов в полном объеме, исключая любые изменения. Селективный механизм позволяет заимствование избранных частей, предполагая при этом обоснованные и согласованные изменения.

Гармонизация ГФ РК с основными фармакопеями имеет свои особенности и осуществляется по различным механизмам.

Европейская фармакопея предусматривает применение исключительно перспективного типа гармонизации и ее полного механизма. Такой подход предполагает выделение текстов Европейской фармакопеи в отдельную часть раздела или монографии ГФ РК (европейская часть), неизменность содержания ее текста, сохранение стиля изложения, нумерации и названий разделов и монографий. Одним из обязательных условий гармонизации с Европейской фармакопеей является использование ее терминологии, представленной как в общих разделах и монографиях, так и в специальном издании EDQM в режиме онлайн [8].

Фармакопея США позволяет реализацию всех упомянутых выше типов и механизмов гармонизации. Важно, чтобы тексты, претерпевшие гармонизацию, были отмечены символом «USP». Тексты ГФ РК, гармонизированные с Фармакопеей США, в основном, относятся к частным монографиям на лекарственные препараты ввиду их отсутствия в Европейской фармакопее. Объектами гармонизации в этих случаях являются исключительно методики испытаний и/или допустимые нормы показателей качества, для которых наиболее приемлем селективный механизм гармонизации. Применение таких методик испытаний обосновано их валидированностью, что в значительной мере упрощает процесс разработки фармакопейных монографий, позволяя направить усилия исполнителей на другие, не менее важные аспекты фармакопейной стандартизации. В подавляющем большинстве селективный механизм использован в частных монографиях ГФ РК для определения таких показателей качества лекарственных препаратов, как «Идентификация», «Растворение», «Родственные примеси», «Бактериальные эндотоксины» и «Количественное определение». Реже он применяется для установления допустимых норм показателей «Распадаемость», «Потеря в массе при высуши-

вании», «рН», «Вода» и «Микробиологическая чистота».

Наряду с селективной гармонизацией с Фармакопеей США в ГФ РК осуществляется и полная гармонизация частных монографий на лекарственные препараты. Однако в отдельных случаях это требует привлечения соответствующей монографии Фармакопеи США на активную субстанцию, так как совместно они образуют единую систему, в которой роль связующего звена отведена стандартным образцам фармакопеи. Ввиду необходимости использования стандартных образцов Фармакопеи США в испытаниях по гармонизированным с ней монографиям в ГФ РК включена общая монография Фармакопеи США <11> «Стандартные образцы».

Аналогичные типы и механизмы гармонизации реализуются с Британской фармакопеей, хотя селективный механизм гармонизации перспективного типа является предпочтительным. Для обозначения гармонизированных текстов используется символ «BR».

Несмотря на различие подходов к гармонизации, основные фармакопеи едины в одном требовании — непрерывности развития и своевременного обновления национальных фармакопейных стандартов Казахстана с текущим их изданием.

Особенности гармонизации ГФ РК с основными фармакопеями определяют структуру ее разделов и монографий. Гармонизированные с Европейской фармакопеей разделы и монографии состоят из двух частей, первая из которых является европейской частью, а следующая за ней — национальной частью, обозначенной гербом Республики Казахстан. Национальная часть учитывает особенности развития отечественного фармацевтического рынка, номенклатуру присутствующих на нем лекарственных средств, требования национального законодательства в сфере обращения лекарственных средств и особенности применяемой терминологии, дополнительные требования к качеству лекарственных средств, альтернативные методики испытаний и информационные материалы. Она не противоречит европейской части, а лишь дополняет ее. Необходимость дифференцирования европейской и национальной частей в ГФ РК представляется ключевым требованием EDQM в соблюдении его авторских прав.

Аналогичный подход положен в основу фармакопей ряда стран Европейского Союза и стран, охваченных Конвенцией по разработке Европейской фармакопеи. При этом требования Европейской фармакопеи могут быть изложены либо в приложении к национальной фармакопее, либо в виде отдельной части ее монографий. Национальные же тексты могут присутствовать не только в составе монографии, но и образовывать отдельные главы, разделы и специальные дополнения. Как показывает опыт гармонизации в таких странах, представляется целесообразным сохранение *системы* Европейской фармакопеи, в том числе структуры, нумерации разделов и монографий с целью их унификации и, что важно, для облегчения поиска, использования и понимания текстов профессионалами.

Гармонизация ГФ РК с основными фармакопеями не исключает, а наоборот, предполагает развитие национальной части. Присутствие национальной части характерно для многих общих разделов и общих монографий ГФ РК, например, 1. *Общие сведения*, 2.2.8. *Вязкость*, 2.2.14. *Температура плавления — капиллярный метод*, 2.8.12. *Эфирные масла в лекарст-*

венном растительном сырье, 2.8.14. Танины в лекарственном растительном сырье, 5.9. Полиморфизм, 5.12. Стандартные образцы, 5.16. Кристалличность, Гомеопатические препараты (1038), Основные термины и определения лекарственных форм (1502), Субстанции для фармацевтического применения (2034), Натрия пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ), раствор для инъекций (активационный) (0283) и др.

К национальным текстам относятся не только национальные части разделов и монографий, но и монографии в целом. В основном они представляют собой:

- общие монографии на методы испытаний лекарственного растительного сырья, например, *Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа, Определение степени измельченности лекарственного растительного сырья, Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья* и др.;

- общие монографии на определение морфологических групп лекарственных растений, например, *Травы, Листья, Цветки, Семена, Плоды, Почки, Шишки, Кора* и др.;

- частные монографии на лекарственные препараты в различных лекарственных формах, например, *Амикацина сульфат, раствор для инъекций; Кетопрофен, гель; Лизиноприл, таблетки; Цефуроксим, порошок для инъекций; Циклосерин, капсулы* и др.;

- частные монографии на лекарственные растительные средства, например, *Аира корневища; Бессмертника цветки; Верблюжьей колючки трава; Кермека Гмелина трава; Боярышника настойка* и др.

Содержание национальных текстов составляет более 30 % от общего числа текстов ГФ РК, что позволяет позиционировать ее как национальную фармакопею, но не Европейскую фармакопею, изданную на национальном языке.

Второе издание ГФ РК 2.0 является практическим воплощением принципов непрерывного развития, гармонизации и обновления. I том ГФ РК 2.0, обновленный в соответствии с текущим изданием Европейской фармакопеи, включает также заимствованное из Фармакопеи США — Национального формуляра Приложение Хроматографические колонки, необходимое для использования в качестве информационного материала в лабораторной практике.

В I том ГФ РК 2.0 входят общие разделы, монографии и тексты, устанавливающие общие требования к испытаниям лекарственных средств, оборудованию и методам, необходимым для их проведения, упаковочным материалам и контейнерам, реактивам, стандартным образцам, субстанциям для фармацевтического применения, лекарственным препаратам, некоторым лекарственным растительным средствам и биологическим продуктам.

Практически все общие разделы и монографии I тома в той или иной степени претерпели изменения (см. рис. 1). В 33 из них изменены названия, например, 2.2.2. *Степень окрашивания жидкостей*, 2.5.8. *Определение аминного азота в первичных ароматических аминах*, 2.9.33. *Определение характеристик кристаллических и частично кристаллических твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД)* и др. Значительное изменение в содержании претерпели 54 общих раздела и монографии, например, 2.4.27. *Тяжелые металлы в лекарственном растительном сырье и продуктах из лекарственного растительного сырья*, 3.2.1. *Стеклан-*



Рис. 1. Обновление I тома ГФ РК 2.0

ные контейнеры для фармацевтического применения, 4.1.1. *Реактивы, Лекарственные растительные экстракты* (0765), *Аллергенные лекарственные препараты* (1063) и др. Некоторые тексты, наоборот, исключены из издания, например, 2.9.21. *Механические включения: метод микроскопии*. Практически все тексты заново отредактированы и откорректированы, используемые термины унифицированы. Наряду с внесением изменений в существующие тексты в I том ГФ РК 2.0 включены 26 новых общих разделов и монографий, например, 5.2.8. *Минимизация риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных препаратов в медицине и ветеринарии*, 5.20. *Остатки металлических катализаторов или металлических реактивов, Лекарственные средства, полученные технологией рекомбинантной ДНК* (0784), *Продукты ферментации* (1468), *Лекарственные препараты* (2619) и др.

В I томе ГФ РК 2.0 содержится ряд общих разделов и монографий, гармонизированных в трехстороннем порядке (Европейская фармакопея, Японская фармакопея и Фармакопея США) в рамках Фармакопейной дискуссионной группы (PDG). К числу таких монографий относятся, например, 2.4.14. *Сульфатная зола*, 2.6.1. *Стерильность*, 2.9.1. *Распадаемость таблеток и капсул*, 2.9.7. *Истираемость таблеток без оболочки*, 2.9.17. *Испытание на извлекаемый объем лекарственных препаратов парентеральных* и др. Монографии, гармонизированные в трехстороннем порядке, освещены в разделе Европейской фармакопеи 5.8. *Фармакопейная гармонизация*. Таким образом, включение в ГФ РК таких монографий позволяет достичь опосредованной гармонизации с Японской фармакопеей и Фармакопеей США.

Разработанный и предусмотренный к выпуску в 2016 году II том ГФ РК 2.0 будет посвящен, главным образом, частным монографиям на субстанции для



фармацевтического применения, лекарственное растительное сырье, лекарственные препараты в различных лекарственных формах, медицинские иммунобиологические препараты (вакцины, иммуноглобулины). Основное содержание тома предваряют общие монографии на лекарственные формы, например, *Гранулы (0499)*, *Капсулы (0016)*, *Таблетки (0478)* и др., которые ранее располагались в I томе ГФ РК первого издания. Логическая взаимосвязь общих и частных требований, изложенных в монографиях на лекарственные препараты, определила их местоположение в пределах одного тома ГФ РК 2.0.

Обновление частных монографий ГФ РК 2.0 проводится в соответствии с изменениями в аналогичных монографиях Европейской фармакопей, с которыми они ранее были гармонизированы. Ввиду отсутствия в базовой фармакопее частных монографий на лекарственные препараты представляется целесообразной селективная гармонизация национальных монографий со стандартами Британской фармакопей и Фармакопей США.

В процессе гармонизации частных монографий на лекарственные препараты наибольшие изменения претерпят такие показатели качества, как «Растворение» и «Родственные примеси». Их обновление выражается прежде всего в пересмотре допустимых норм отклонения показателей каждого лекарственного препарата с целью их коррекции, включении методик испытания (в приемлемых случаях), уточнении типа стандартных образцов, используемых для испытаний и др. Пересмотру будут подлежать и ранее представленные методики идентификации и количественного определения, часть из которых может быть заменена на методики с лучшими аналитическими параметрами.

Обновление частных монографий на лекарственные препараты во всех случаях будет основано на проведении:

— сравнительного анализа требований к качеству лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке республики;

— сравнительного анализа фармакопейных требований (ГФ РК и основных фармакопей);

— экспериментальных работ по валидации и/или верификации методик испытаний в лаборатории Испытательного центра, аккредитованной EDQM и вступившей в Единую сеть официальных лабораторий контроля качества лекарственных средств Совета Европы (OMCL) в сентябре 2015 г.

Гармонизация и обновление ГФ РК как основные принципы развития национальных фармакопейных стандартов Казахстана способствуют обеспечению высокого качества фармацевтической продукции на локальном рынке, конкурентоспособности и экспортоориентированности отечественного производства лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. I. Алматы: Жибек жолы; 2008.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. II. Алматы: Жибек жолы; 2008.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. III. Алматы: Жибек жолы; 2014.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 2-е изд. Т. I. Алматы: Жибек жолы; 2015.
5. European Pharmacopoeia 8.0–8.8. Strasbourg: Council of Europe, EDQM.
6. British Pharmacopoeia 2016. London: The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
7. U. S. Pharmacopoeia. National Formulary USP 38 — NF 33. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention.
8. Стандартные термины: лекарственные формы, пути введения в организм и контейнеры. EDQM. Available from: [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu).

## ОБ АВТОРАХ

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Республика Казахстан, 050004, Алматы, пр. Абылай хана, 63.

Мусинов Серикбол Рахимканович. Генеральный директор, канд. мед. наук.

Тулегенова Ардак Уринбасаровна. Начальник Управления по разработке и совершенствованию Государственной фармакопей РК и фармакопей ЕАЭС, д-р фарм. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мусинов Серикбол Рахимканович; [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

## HARMONIZATION AND UPDATING AS BASIC PRINCIPLES OF THE DEVELOPMENT OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN STATE PHARMACOPOEIA

S. R. Musinov, A. U. Tulegenova

RSE «National center of expertise of medicines, medical devices and equipment» of the Ministry of Health and Social development of the Republic of Kazakhstan, 050004, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Abstract:** The second edition of the Republic of Kazakhstan State Pharmacopoeia (RKSP 2.0) is the practical implementation of the principles of continuous development, harmonization and updating. Features of RKSP harmonization with the leading pharmacopoeias of the world (European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia) determine the structure of its chapters and monographs, as well as used types and mechanisms of harmonization. The article reflects the changes made in general chapters and monographs of the Volume I of the RKSP 2.0 and which will be included in specific monographs of the Volume II of the RKSP 2.0.

**Key words:** pharmacopoeia; harmonization; harmonization types and mechanisms of harmonization; updating; general monograph; specific (individual) monograph.

**For citation:** Musinov SR, Tulegenova AU. Harmonization and updating as basic principles of the development of the Republic of Kazakhstan State Pharmacopoeia. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 21–25.

## REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. I. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
2. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. II. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
3. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. III. Almaty: Zhibek Zholy; 2014 (in Russian).
4. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2nd ed. V. I. Almaty: Zhibek Zholy; 2015 (in Russian).
5. European Pharmacopoeia 8.0–8.8. Strasbourg: Council of Europe, EDQM.
6. British Pharmacopoeia 2016. London: The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
7. U. S. Pharmacopoeia. National Formulary USP 38 — NF 33. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
8. Standard Terminology: dosage forms, routes of administration into the body and containers. EDQM. Available from: [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu).

## AUTHORS

RSE «National center of expertise of medicines, medical devices and equipment» of the Ministry of Health and Social development of the Republic of Kazakhstan, Ablai khan avenue 63, Almaty 050004, Republic of Kazakhstan.

*Musinov SR.* Director-General. Candidate of Medical Sciences.

*Tulegenova AU.* Head of Department for the development and improvement of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan and the EAEU Pharmacopoeia. Doctor of Pharmaceutical Sciences.