

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2 2016

Ю. В. Олефир К читателям	3
А. Г. Цындимеев, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Е. И. Саканян Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития	4
С. Кайтель Европейская фармакопея: гармонизация фармацевтических стандартов в Европе	8
Р. Т. Пьервинченци Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки	15
А. И. Гризодуб Научные аспекты разработки Государственной фармакопеи Украины	19
С. Р. Мусинов, А. У. Тулегенова Государственная фармакопея — главный стандарт качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Республике Казахстан	26
Ю. В. Мирошник, В. Н. Кононов, А. Б. Перфильев Российские военные фармакопеи в системе военного здравоохранения	31
И. А. Наркевич Государственная фармакопея Российской Федерации в практике современного фармацевтического анализа	35
А. А. Мовсисянц, В. П. Бондарев, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Л. Ф. Шимчук Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации	38
А. В. Титова, Н. П. Садчикова Роль фармакопеи в условиях глобализации экономики стран и пути ее развития	42
А. В. Карякин, Е. Д. Скоцеляс Сравнение требований Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи к препаратам из плазмы крови человека	50
С. В. Моисеев, В. И. Крылов, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе	53
О. В. Соболева, Т. Е. Елизарова, А. Ю. Арик, А. М. Колдина, М. А. Морозова Ретроспективный обзор методологических основ новой ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области».	58

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Ю. В. Олефир

Зам.главного редактора

В. А. Меркулов

А. Н. Яворский

Ответственный секретарь

Л. В. Корсун

Научный редактор

С. А. Калинин

Редакционная коллегия

Р. Н. Аляутдин

В. П. Бондарев

И. В. Борисевич

Н. Д. Бунятян

А. Н. Васильев

Е. Л. Ковалева

В. Г. Кукес

В. К. Лепяхин

Н. В. Медунцын

А. А. Мовсисянц

Б. К. Романов

А. Б. Прокофьев

Е. И. Саканян

Р. И. Ягудина

Редакционный совет

В. А. Алешкин (Москва)

Ш. А. Байдуллаева (Алматы)

Г. М. Бобизода (Душанбе)

А. Л. Гинцбург (Москва)

А. Д. Дурнев (Москва)

Э. Э. Звартау

(Санкт-Петербург)

А. З. Зурдинов (Бишкек)

И. Г. Козлов (Москва)

В. И. Кочеровец (Москва)

А. Г. Муляр (Москва)

А. В. Наджарян (Минск)

В. И. Петров (Волгоград)

А. А. Свистунов (Москва)

Д. А. Сычев (Москва)

В. В. Удут (Томск)

А. Л. Хохлов (Ярославль)

В. П. Чехонин (Москва)

Н. Л. Шимановский

(Москва)

Свидетельство о регистрации средства массовой
информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

© Ведомости НЦЭСМП

Адрес: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Телефоны: +7 (495) 214-62-19; +7 (495) 214-62-57

E-mail: vedomosti@expmed.ru

<http://journals.regmed.ru>

Журнал включен в наукометрическую
базу данных Science Index

Подписной индекс 25122 в каталоге

«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Подписано в печать 08.06.2016.

Формат 60×90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № VED-2(16).

Отпечатано в Издательском доме «Фолиум»

127238, а/я 42, Москва, Дмитровское ш., 157

Тел.: +7 499 258-08-28

E-mail: press@folium.ru

<http://www.folium.ru>



Publisher

Folium Publishing Company

Editor in chief

Yu. V. Olefir

Deputy chief editors

V. A. Merkulov
A. N. Yavorsky

Executive editor

L. V. Korsun

Scientific editor

S. A. Kalinichev

Editorial staff

R. N. Alyautdin
V. P. Bondarev
I. V. Borisevich
N. D. Bunyatyan
A. N. Vasilyev
E. L. Kovaleva
V. G. Kukes
V. K. Lepakhin
N. V. Medunitsyn
A. A. Movsesyants
B. K. Romanov
A. B. Prokofiev
E. I. Sakanyan
R. I. Yagudina

Editorial board

V. A. Aleshkin (*Moscow*)
Sh. A. Baidullaeva (*Almaty*)
G. M. Bobizoda (*Dushanbe*)
A. L. Gintsburg (*Moscow*)
A. D. Durnev (*Moscow*)
E. E. Zvartau
(*Saint-Petersburg*)
A. Z. Zurdinov (*Bishkek*)
G. Kozlov (*Moscow*)
V. I. Kocherovets (*Moscow*)
A. G. Mulyar (*Moscow*)
A. V. Nadzharyan (*Minsk*)
V. I. Petrov (*Volgograd*)
A. A. Svistunov (*Moscow*)
D. A. Sychev (*Moscow*)
V.V. Udut (*Tomsk*)
A.L. Khokhlov (*Yaroslavl*)
V. P. Chekhonin (*Moscow*)
N. L. Shimanovsky
(*Moscow*)

Yu. V. Olefir

A word to the Reader. 3

A. G. Tsyndymeev, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, E. I. Sakanyan

Russian pharmacopoeial practices and the prospects for future development 4

S. Keitel

The European Pharmacopoeia: bringing pharmaceutical standard harmonization to Europe 8

R. T. Piervincenzi

United States Pharmacopoeial Convention (USP). 15

A. I. Gryzodub

Scientific aspects of the development of the State Pharmacopoeia of Ukraine 19

S. R. Musinov, A. U. Tulegenova

The State Pharmacopoeia — main standard of quality of medicines and medical devices in the Republic of Kazakhstan 26

Yu. V. Miroshnichenko, V. N. Kononov, A. B. Perfiliev

Russian military pharmacopoeias in the military health system 31

I. A. Narkevich

State Pharmacopoeia of Russian Federation in modern pharmaceutical analysis practice 35

A. A. Movsesyants, V. P. Bondarev, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, L. F. Shimchuk

Quality standards for immunobiological medicinal products — new texts in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 38

A. V. Titova, N. P. Sadchikova

The role of pharmacopoeia in the context of globalization of world economies and its development prospects. 42

A. V. Karyakin, E. D. Skotselyas

Comparison of State Pharmacopoeia, XIII edition and the European Pharmacopoeia requirements for human plasma products 50

S. V. Moiseev, V. I. Krylov, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov

The use of NMR-spectroscopy in pharmacopoeial analysis 53

O. V. Soboleva, T. E. Elizarova, A. Yu. Arik, A. M. Koldina, M. A. Morozova

Retrospective review of methodological foundations for the new monograph «Spectrometry in the near infrared region» 58



Mass media registration certificate:
PI №FS77-53169 dated 14 March 2013
© The Bulletin of the SCMAP
Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2,
Moscow 127051
Tel: +7 (495) 214-62-19; +7 (495) 214-62-57
E-mail: vedomosti@expmed.ru
<http://journals.regmed.ru>

Passed for printing 08.06.2016.
Format 60×90/8.
Printed sheets: 8,0
Enamel-paper. Offset printing.
Order № VED-1(16).
Printed in Folium Publishing Company
157, Dmitrovskoe sh., Moscow, P.O. Box 42, 127238

Уважаемые коллеги!



Стандартизация лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, и последующая оценка качества на всех этапах их жизненного цикла относятся к числу обязательных и неотъемлемых составляющих государственной программы обеспечения безопасности населения нашей страны.

Основой системы стандартизации лекарственных средств являются фармакопейные стандарты качества, в виде общих фармакопейных и фармакопейных статей, свод которых представляет собой Государственную фармакопею Российской Федерации.

В настоящее время мировая фармакопейная практика представлена в виде международной, региональных и национальных фармакопей. Следует при этом отметить, что количество национальных фармакопей, издаваемых отдельными государствами, не превышает 50. К числу стран, развивающих свою национальную фармакопейную практику, относится Российская Федерация.

На протяжении последних лет в сотрудничестве с ведущими научными организациями, ассоциациями отечественных и зарубежных производителей лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» под руководством Минздрава России проводилась огромная работа по разработке новых и пересмотру действующих ОФС и ФС, которые планировались для включения в очередное издание Государственной фармакопеи Российской Федерации.

В 2015 году был осуществлен выпуск XIII издания Государственной фармакопеи Российской Федерации, что совпало с 250-летием выхода первой российской фармакопеи. Издание в 1765 году фармакопеи, предназначенной для использования военными полевыми хирургами, заложило основы системы стандартизации лекарственных средств в России.

Последующие издания как военных, так и гражданских фармакопей способствовали появлению на отечественном фармацевтическом рынке лекарственных препаратов, качество которых было гарантом здоровья российских граждан.

Осуществление регистрации в Российской Федерации лекарственных средств как отечественного, так и зарубежного производства, и проведение в рамках этой процедуры экспертизы их качества невозможно без использования соответствующих фармакопейных стандартов, прежде всего отечественных.

Появление и развитие современных методов фармакопейного анализа, в частности, физико-химического, новых лекарственных форм (имплантатов, трансдермальных пластырей, терапевтических систем и др.) и методов их испытаний, лекарственных препаратов, созданных с использованием современ-

ных технологий (генно-инженерных, биотехнологических и др.) приводит к необходимости проведения комплексных исследований по разработке новых и пересмотру существующих фармакопейных стандартов, требования которых должны быть гармонизированы с таковыми ведущих зарубежных фармакопей, а также согласовываться с требованиями регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств.

В Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания включено 229 общих фармакопейных статей и 179 фармакопейных статей, которые состоят как из пересмотренных статей предыдущих изданий отечественных фармакопей, действующих на территории Российской Федерации (X–XII издания), так и разработанных впервые. Необходимо отметить, что часть из них разработана впервые в практике не только отечественного, но и мирового фармакопейного анализа.

Продолжение традиций, связанных с разработкой и обновлением общих фармакопейных и фармакопейных статей, осуществляемыми в соответствии с рекомендациями мировой фармакопейной практики, призвано способствовать дальнейшему совершенствованию отечественной системы стандартизации лекарственных средств и обеспечению соответствия качества лекарственных средств, производимых и находящихся в обращении на территории Российской Федерации, требованиям мировых стандартов.

Информация о результатах многогранной деятельности в области стандартизации находит свое отражение в публикациях на страницах журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения». Второй номер журнала приурочен к 250-летию выпуска первой российской фармакопеи. В номере содержатся статьи о российской фармакопейной практике и перспективах ее развития, описывается история создания Европейской фармакопеи, о ее статусе не только для европейской части континента, но и для всего фармацевтического мира. В журнале размещены статьи о Фармакопейной Конвенции США, истории ее создания и деятельности; о научных аспектах разработки Государственной фармакопеи Украины; о миссии Государственной фармакопеи Республики Казахстан, ее месте в системе стандартизации лекарственных средств. Кроме того, в настоящем номере журнала представлены материалы о роли фармакопеи в условиях глобализации экономики стран и пути ее развития, о роли Государственной фармакопеи Российской Федерации в практике современного фармацевтического анализа.

Редакционная коллегия надеется, что материалы нашего журнала будут полезны не только субъектам сферы обращения лекарственных средств, но и более широкому кругу заинтересованных читателей.

*Главный редактор,
доктор медицинских наук
Ю. В. Олефир*

Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития

А. Г. Цындымеев¹, Ю. В. Олефир², В. А. Меркулов², Е. И. Саканян²

¹ Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127994, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 26.02.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Стандартизация и контроль качества лекарственных средств — основная задача фармакопейного анализа. Вся история развития российской государственной фармакопеи, которой в 2015 г. исполнилось 250 лет, неразрывно связана с решением этой задачи. Введение в действие Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания, в разработке которых фармакопейных статей и фармакопейных статей которой активное участие принимали ведущие ученые и специалисты отечественной фармацевтической отрасли, является надежным гарантом качества лекарственных средств, представленных на российском фармацевтическом рынке и их соответствия требованиям мировых стандартов.

Ключевые слова: Государственная фармакопея; фармакопейный анализ; общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; стандартизация; контроль качества; лекарственное средство.

Библиографическое описание: Цындымеев АГ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Саканян ЕИ. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 4–7.

На протяжении всего периода существования практической фармации, стоящая перед ней задача обеспечения качества лекарственных средств остается неизменно актуальной.

Решение этой задачи неразрывно связано со стандартизацией лекарственных средств и последующим контролем их качества на всех этапах жизненного цикла. Основополагающую роль в этом процессе играют Государственная фармакопея (ГФ) и составляющие ее фармакопейные стандарты: общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС).

Фармакопейная практика в России берет свое начало с середины XVIII века, когда в 1765 г. в Санкт-Петербурге была издана первая Российская фармакопея на латинском языке, предназначенная для использования военными хирургами [1].

Первая гражданская фармакопея, также на латинском языке, была выпущена в 1778 г., и лишь в 1802 г. было осуществлено издание отечественной гражданской фармакопеи на русском языке — первой в мировой фармакопейной практике на национальном языке. Начиная с 1866 г. российские фармакопеи, в соответствии с очередным изданием, приобрели нумерацию [2]. В 2015 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей» были введены в действие ОФС и ФС ГФ РФ XIII издания [3].

На протяжении всей истории создания и развития российской фармакопеи ее содержание постоянно менялось, отражая уровень развития собственной фармацевтической промышленности и контрольно-разрешительной системы. Если первые издания фармакопеи содержали статьи преимущественно на лекарственное растительное сырье и галеновые препараты, то в последующем в них стали включать статьи на препараты синтетического, биологического происхождения и т.д. По мере развития отечественного фармацевтического производства лекарствен-

ные формы препаратов совершенствовались, переходя от простых к более сложным. На смену пилюлям, припаркам, кашкам и другим лекарственным формам, популярным в XVIII–XIX веках, пришли таблетки, растворы для инъекций и инфузий, глазные капли и т.д. Перечень лекарственных форм, в которых в настоящее время представлены лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке, насчитывает более 40 наименований. К их числу относятся такие современные лекарственные формы, как имплантаты, трансдермальные пластыри, медицинские системы, глазные пленки и др. Требования к их качеству также определены соответствующими ОФС, включенными в ГФ РФ.

Изменениям подверглись и методы фармакопейного анализа. В настоящее время на смену традиционным методам физического и химического анализа, преобладавшим в более ранних изданиях фармакопей, пришли методы физико-химического анализа, преимущественно инструментальные, гарантирующие большие возможности при установлении структуры и определении показателей качества лекарственных средств. Это ЯМР- и масс-спектрометрия, БИК-спектрометрия, рентгенофракционная спектроскопия и другие виды анализа. Они должны быть включены в соответствующие ФС и нормативную документацию предприятий на лекарственные средства и использоваться в повседневном фармацевтическом анализе.

Содержание фармакопей, действующих в настоящее время на территории Российской Федерации, представлено в таблице 1.

Так, ГФ СССР X изд. (1968 г.) содержала 116 ОФС и 707 ФС на лекарственные средства. При этом необходимо обратить внимание на тот факт, что ФС на лекарственные средства включали в себя не только статьи на фармацевтические субстанции и лекарственное растительное сырье, но и на лекарственные препараты, в том числе иммунобиологические [4].

СОДЕРЖАНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ФАРМАКОПЕЙ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

№	Издание	Год издания	ОФС		ФС	
			Количество	Наименование разделов	Количество	Наименование разделов
1	ГФ СССР X издания	1968	116	«Методы анализа», «Стандартные образцы», «Реактивы», «Лекарственные формы», «Лекарственное растительное сырье», «Иммунобиологические лекарственные средства»	707	«Фармацевтические субстанции», «Лекарственные препараты», «Лекарственное растительное сырье», «Иммунобиологические лекарственные средства»
2	ГФ СССР XI издания Выпуск 1 Выпуск 2	1987 1989	100	«Методы анализа», «Реактивы», «Лекарственные формы», «Лекарственное растительное сырье»	88	«Лекарственное растительное сырье»
3	ГФ РФ XII издания Часть 1	2007	45	«Методы анализа», «Реактивы»	77	«Фармацевтические субстанции»
4	ГФ РФ XIII издания	2015	229	«Методы анализа», «Стандартные образцы», «Реактивы», «Лекарственные формы», «Иммунобиологические лекарственные средства», «Препараты крови», «Лекарственное растительное сырье»	179	«Фармацевтические субстанции», «Иммунобиологические лекарственные препараты», «Препараты крови», «Лекарственное растительное сырье»

ГФ СССР XI изд., выпущенная в виде 1-го и 2-го томов (1987, 1989 гг. соответственно), содержала 100 ОФС на методы анализа и отдельные лекарственные формы и 88 ФС исключительно на лекарственное растительное сырье [5, 6].

В ГФ РФ XII изд., часть 1 (2007 г.), вошли 45 ОФС преимущественно на методы анализа и 77 ФС, регламентирующих качество фармацевтических субстанций [7].

ГФ РФ XIII изд. [8], введенная в действие и размещенная в сети Интернет в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей», включает 229 ОФС и 179 ФС (таблица 2).

ОФС, включенные в ГФ РФ XIII, представлены в соответствующих разделах/подразделах: «Общие статьи» (хранение лекарственных средств, сроки годности, отбор проб и др.), «Методы анализа» (физико-химического, химического, биологического), «Реактивы», «Лекарственные формы и методы их испытаний», «Лекарственное растительное сырье и методы его анализа», «Лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека и животных и методы их анализа», «Радиофармацевтические лекарственные средства».

ФС, содержащиеся в ГФ РФ XIII изд., регламентируют требования, предъявляемые к лекарственному растительному сырью (55 наименований), препаратам крови, включая плазму крови для фракционирования и факторы свертывания крови (8 наименований), фармацевтическим субстанциям, включая воду очищенную и воду для инъекций (68 наименований), а также иммунобиологическим лекарственным препаратам (вакцинам, сывороткам, бактериофагам, пробиотикам и др.).

Порядка 30 % от общего числа ОФС и ФС, включенных в последнее издание ГФ РФ, представляют собой статьи, впервые вводимые в практику отечественного фармакопейного анализа, часть из них (около 5 %)

разработана впервые в практике мирового фармакопейного анализа. К их числу относятся ОФС и ФС на такие иммунобиологические лекарственные препараты, как бактериофаги и пробиотики, а также методы оценки их качества.

Введение в действие с 1 января 2016 г. ГФ РФ XIII изд. позволяет отменить большинство ОФС и ФС Государственных фармакопей предыдущих изданий. Вместе с тем работа по созданию отечественных фармакопейных стандартов не завершена. Сложившаяся отечественная фармакопейная практика свидетельствует о целесообразности и необходимости включения в действующую фармакопею ФС на лекарственные средства, содержащиеся в Государственном Реестре лекарственных средств. К ним относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты как отечественного, так и зарубежного производства.

В рамках выполнения этой задачи в настоящее время проводятся исследования по пересмотру существующих и разработке новых ОФС и ФС на гомеопатические лекарственные формы, сырье растительного и минерального происхождения, используемое в гомеопатической практике, и методы их анализа, а также на лекарственные средства биотехнологического происхождения, включая генно-инженерные препараты, препараты крови и другие.

В целом, основные направления развития отечественного фармакопейного анализа формируются, с одной стороны, в соответствии с практикой мирового фармакопейного анализа, с другой стороны, они определяются уровнем развития отечественной фармацевтической промышленности.

Начиная с 2012 г., ведущие фармакопеи мира, в том числе и ГФ РФ, принимают участие в разработке руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по надлежащей фармакопейной практике (GPP), что позволит унифицировать требования, предъявляемые к качеству лекарственных средств в различных странах земного шара, и существенно по-

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ РАЗДЕЛОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ XIII ИЗДАНИЯ

№ п/п	Наименование раздела/подраздела	Количество ОФС и ФС
1	«Общие статьи»	18
2	«Методы анализа»	89
2.1	«Методы физического и физико-химического анализа»	39
2.2	«Методы химического анализа»	15
2.3	«Методы биологического анализа»	13
2.4	«Методы количественного определения»	22
3	«Реактивы»	3
4	«Лекарственные формы и методы их анализа»	39
4.1	«Лекарственные формы»	22
4.2	«Фармацевтико-технологические испытания лекарственных форм»	17
5	«Лекарственное растительное сырье и методы его анализа»	23
5.1	«Морфологические группы лекарственного растительного сырья»	9
5.2	«Лекарственные средства растительного происхождения»	2
5.3	«Методы анализа лекарственного растительного сырья»	12
6	«Группы иммунобиологических лекарственных препаратов и методы их анализа»	43
6.1	«Группы иммунобиологических лекарственных препаратов»	9
6.2	«Методы анализа иммунобиологических лекарственных препаратов»	34
7	«Лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека и животных и методы их анализа»	13
7.1	«Группы лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека и животных»	4
7.2	«Методы анализа лекарственных препаратов, полученных из крови и плазмы крови человека и животных»	9
8	«Радиофармацевтические лекарственные средства»	1
9	«Фармацевтические субстанции»	68
10	«Лекарственное растительное сырье»	55
11	«Биологические лекарственные препараты»	56
11.1	«Иммунобиологические лекарственные препараты»	48
11.2	«Лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы крови человека»	8

высить уровень фармакопейного анализа. Кроме того, руководство по GPP призвано способствовать перспективной гармонизации фармакопейных стандартов, что играет немаловажную роль в деятельности региональных фармакопей, в частности, разрабатываемой в настоящее время фармакопеей стран Евразийского экономического союза.

В разработке ОФС и ФС для Государственной фармакопеи Российской Федерации активное участие принимают ведущие ученые и специалисты отечественной фармацевтической отрасли, что является надежной гарантией их качества, а тесное сотрудничество с зарубежными фармакопейными организациями позволяет обеспечить их соответствие требованиям мировых фармакопейных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нагибович АР. и др. Очерки истории российской военной фармакологии и медицинского снабжения войск в войнах России и СССР. СПб.: Фарос плюс; 2002.
2. Семенченко ВФ. Хроника фармакологии. М.: Альфа-М; 2007.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 года № 771 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей».
4. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
5. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.
6. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1989.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: НЦЭСМП; 2007.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 1-3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.

ОБ АВТОРАХ

Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127994, Москва, Рахмановский пер., 3.
Цындымеев Арслан Гармаевич. Директор, канд. фарм. наук.

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

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Саканян Елена Ивановна; Sakanjan@expmed.ru

RUSSIAN PHARMACOPOEIAL PRACTICES AND THE PROSPECTS FOR FUTURE DEVELOPMENT

A. G. Tsyndymeev¹, Yu. V. Olefir², V. A. Merkulov², E. I. Sakanyan²

¹ Department of State Regulation of Medical Products
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127994, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Standardization and quality control of medicinal products is the major purpose of pharmacopoeial analysis. The Russian State Pharmacopoeia celebrated 250 years in 2015 and its background is inexorably associated with the solution to the mentioned problem. The implementation of the XIII edition of the State Pharmacopoeia is an important step to guarantee the quality of medicinal products on the Russian pharmaceutical market and their compliance with international standards, since leading national scientists and experts actively participated in the development of its general monographs and individual monographs.

Key words: State Pharmacopoeia; pharmacopoeial analysis; general chapter; monograph; standardization; quality control; medicinal product.

For citation: Tsyndymeev AG, Olefir YuV, Merkulov VA, Sakanyan EI. Russian pharmacopoeial practices and prospects for the future development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 4–7.

REFERENCES

1. Nagibovich AR, et al. Studies in the History of the Russian military pharmacy and medical supply of troops in the wars of Russia and the USSR. St. Petersburg: Faros plus; 2002 (in Russian).
2. Semenchenko VF. Chronicle of Pharmacy. Moscow: Alfa-M; 2007 (in Russian).
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 771, 29.10.2015 «On approval of general monographs and individual monographs» (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th edition. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th edition. V. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
6. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th edition. V. 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th edition. Part 1. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 1, 2, 3. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).

AUTHORS

Department of State regulation of medical products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rakhmanovsky lane 3, Moscow 127994, Russian Federation.

Tsyndymeev AG. Director. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

Sakanyan EI. Director of Centre for Pharmacopoeia and International Cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Европейская фармакопея: гармонизация фармацевтических стандартов в Европе

Сюзан Кайтель

Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению,
Совет Европы, CS 30026, F-67081, Страсбург, Франция

Статья поступила 20.04.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: В статье описывается история создания Европейской фармакопеи, которая является уникальным источником фармакопейных стандартов качества лекарственных средств не только для европейской части континента, но и для всего фармацевтического мира. Европейская фармакопея завоевала статус сборника надежных стандартов качества лекарственных средств и входящих в их состав компонентов. Эти стандарты служат основой для безопасного применения пациентами качественных и доступных лекарственных средств. Тексты Европейской фармакопеи в сочетании с процедурой сертификации соответствия гарантируют качество фармацевтических субстанций. Они дают производителям ценную возможность продемонстрировать надлежащий контроль за качеством фармацевтических субстанций посредством выполнения требований соответствующих монографий Европейской фармакопеи, что позволяет сократить объем работы, выполняемой регуляторными органами, и упростить процедуру их реализации и применения. Несмотря на то, что изначально Европейская фармакопея создавалась для решения актуальных задач в странах, входящих в состав Комиссии Европейской фармакопеи, сегодня сфера ее влияния распространяется гораздо шире и не ограничивается странами, подписавшими Конвенцию по ее разработке.

Ключевые слова: Европейская фармакопея; Европейский Союз; Комиссия Европейской фармакопеи; монография; сертификация; стандартный образец; стандарты качества.

Библиографическое описание: Кайтель С. Европейская фармакопея: гармонизация фармацевтических стандартов в Европе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 8–14.

В июле 2016 г. будет опубликовано 9-е издание Европейской фармакопеи [1] в трех томах, включающих почти три тысячи монографий и общих глав. Европейская фармакопея — это уникальный источник гармонизированных официальных стандартов не только для европейской части континента, но и для всего фармацевтического мира.

ИСТОКИ ФАРМАКОПЕИ

Начиная с третьего тысячелетия до нашей эры, когда появились первые шумерские клинописные таблички, и до составления современных стандартов Европейской фармакопеи, людей занимал один и тот же непростой вопрос — как надежнее сохранить формулы, используемые в искусстве врачевания и в науке по разработке и производству лекарственных средств?

Слово «фармакопея» имеет греческое происхождение и переводится как «искусство приготовления лекарств». Первой фармакопеей считается «Nuovo Reseptario», написанная на итальянском языке. Она получила статус официального стандарта полиса Флоренции в 1498 г. Первая фармакопея, служившая настольной книгой всех аптек Флоренции, содержала инструкции по приготовлению препаратов для жителей полиса. Ее публикация стала возможной благодаря сотрудничеству гильдии аптек Флоренции и медицинского сообщества — что является одним из самых ранних примеров конструктивного межотраслевого взаимодействия.

В следующие несколько веков необходимость производства лекарственных средств, отвечающих единым стандартам, привела к публикации и утверждению региональных и национальных фармакопей. Первый раз слово «фармакопея» появилось в назва-

нии изданной в 1548 г. «Pharmacopoeae libri tres», составленной французским врачом Жаком Дюбуа. Лондонская фармакопея, опубликованная в 1618 г., содержала перечень одобренных лекарственных средств и информацию об их производстве и была первой национальной фармакопеей, поскольку ее действие распространялось не только на Лондон, но и на всю Великобританию. Российская государственная фармакопея 1778 г. [2] была выдающимся изданием для своего времени; в двух ее частях описывались 770 лекарственных средств. В первой части содержалась информация о простых субстанциях, используемых в приготовлении лекарственных препаратов, а во второй части описывались сложные лекарственные смеси и методы приготовления таких лекарственных форм, как растворы для инфузий и лечебные отвары. Требования этой фармакопеи были обязательными для всех русских аптек. Русские ученые внесли большой вклад в развитие фармацевтической науки, их научные достижения создали предпосылки для стремительного совершенствования лекарственных средств и публикации нового издания Российской фармакопеи, отвечавшей самым высоким стандартам. В 1866 г. вышло в свет первое издание Государственной фармакопеи Российской Федерации. Особенностью новой фармакопеи было включение нескольких методов аналитического контроля лекарственных средств. Опубликованное в 1864 г. первое издание Британской фармакопеи считается одной из первых попыток гармонизации фармацевтических стандартов посредством объединения фармакопей Лондона, Эдинбурга и Дублина.

Большинство первых лекарственных средств состояли из компонентов растительного, животного или минерального происхождения, но по мере индустриализации фармацевтической отрасли значитель-

но возросла роль современных фармакопейных стандартов для провизоров, производителей, ученых и специалистов системы здравоохранения, ответственных за контроль качества лекарственных средств.

РАЗВИТИЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Европейская фармакопея была создана в первые годы после Второй мировой войны в Западноевропейском союзе (ЗЕС), основанном в 1954 г. для развития стратегий взаимопомощи и обороны сначала в Великобритании, Франции и странах Бенилюкса, а позже и в Западной Германии и Италии. Одной из проблем, которыми занимался ЗЕС, была разработка необходимых стандартов и законодательной базы для лекарственных средств с целью упрощения их перемещения через национальные границы в случае чрезвычайной ситуации.

ЗЕС создал рабочую группу по разработке стандартов для ста лекарственных препаратов первой необходимости. После утверждения эти стандарты должны были стать официальными и юридически обязательными во всех странах, подписавших соглашение. В то время стремительно развивались фармакология и клиническая медицина, и по мере того, как продвигалась работа над стандартами, стало сложно ограничить перечень лекарственных средств только препаратами первой необходимости. Субстанции, которые на протяжении десятилетий являлись основой врачебной практики, устаревали и становились неактуальными, а им на смену приходили новые препараты, менявшие многие аспекты фармацевтической деятельности. Неудивительно, что комитет ЗЕС по фармацевтическим вопросам пришел к выводу, что более эффективным решением проблемы свободного перемещения лекарственных средств через границы станет создание единой Европейской фармакопеи.

Тем временем политические интересы в Европе сместились в Страсбург, где размещался Совет Европы, основанный в 1949 г. межправительственный орган, основным документом которого является Конвенция по защите прав человека, подписанная на тот момент 20 странами (рис. 1). Рабочая группа ЗЕС по лекарственным препаратам первой необходимости была передана Совету Европы наряду с некоторыми другими видами деятельности, и в этих новых условиях был поставлен вопрос о возможности создания Европейской фармакопеи.

Кроме того, Европейское экономическое сообщество (ЕЭС), созданное на основе Римского договора в 1957 г., поставило своей целью устранение нетарифных торговых барьеров между шестью странами, входившими в организацию на тот момент. В январе 1963 г. в Брюсселе состоялось заседание подкомитета ЕЭС по фармацевтическим вопросам, на котором обсуждалась стандартизация лекарственных субстанций в сообществе, а также планы по созданию Европейской фармакопеи, которые также поддерживала рабочая группа ЗЕС по лекарственным препаратам первой необходимости. Что неудивительно, поскольку многие из научных экспертов принимали участие в работе и той и другой организации.

ЗЭС и Совет Европы провели ряд встреч, посвященных обсуждению планов по созданию Европейской фармакопеи. В результате этих встреч было принято решение учредить Комиссию Европейской фармакопеи в составе Совета Европы, поскольку это

НЕСКОЛЬКО ФАКТОВ О ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ

Единый справочник по контролю качества лекарственных средств для 38 стран, подписавших Конвенцию о разработке Европейской фармакопеи.

Секретариат Европейской фармакопеи, входящий в состав Совета Европы, назначается Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению, который расположен в Страсбурге.

Европейская фармакопея содержит официальные стандарты, являющиеся правовой и научной основой контроля качества лекарственных средств на этапе их разработки, производства и реализации.

Обязательный характер текстов Европейской фармакопеи определяется несколькими правовыми документами:

- Конвенция Совета Европы по разработке Европейской фармакопеи;
- утвержденный в 1994 г. протокол, вносящий поправки в Конвенцию с целью подготовки к вступлению нового политического и экономического объединения, известного в настоящее время как Европейский Союз, и определения полномочий Европейского Союза и стран-участниц в Комиссии Европейской фармакопеи;
- Директивы Европейского Союза 2001/82/ЕС и 2001/83/ЕС (в последней редакции) по качеству лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения. Эти тексты определяют обязательный характер монографий Европейской фармакопеи для авторов заявок на регистрацию лекарственных средств.

Рис. 1. Несколько фактов о Европейской фармакопее

позволяло привлечь к участию в работе по ее созданию большее количество участников, чем шесть стран, входящих в ЕЭС.

Первое заседание Комиссии Европейской фармакопеи состоялось в начале июля 1964 г. В ходе этого заседания был выбран первый президент Комиссии и установлена необходимость в техническом секретариате. Комиссия Европейской фармакопеи с самого начала решила избегать упрощенных подходов к фармакопейным методам и стандартам и внедрять в Европе наиболее современные и технологические решения.

В 1964 г. Конвенцию по разработке Европейской фармакопеи (рис. 2) подписали восемь стран (Бельгия, Франция, Германия, Италия, Люксембург, Нидерланды, Швейцария и Великобритания). Впервые в своей истории эти страны предприняли попытку гармонизировать национальные фармакопеи и заменить национальные нормы общеевропейскими стандартами. Объединение национальных фармакопей положило начало формированию европейской основы регулирования лекарственных средств, которая сегодня регламентирует весь жизненный цикл лекарств — от разработки и до реализации. На первых этапах работы Комиссии были созданы пять групп экспертов, которые определили общие методы и редакционные критерии Европейской фармакопеи.

1. Группа по биологическим методам и методам статистического анализа работала с текстами по стерильности препаратов для парентерального введения.

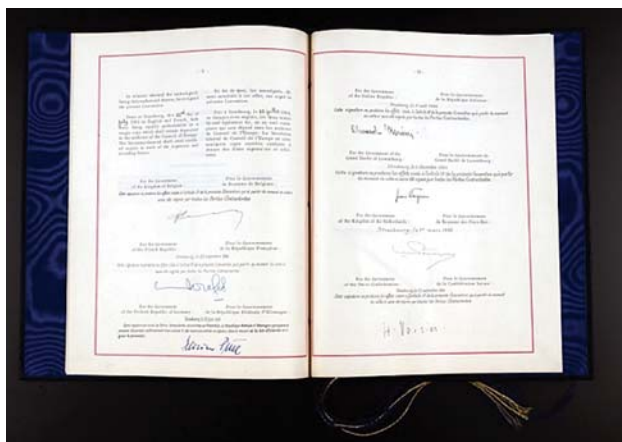


Рис. 2. Конвенция по разработке Европейской фармакопеи

2. Группа по химическим методам составляла новые монографии на методы анализа.

3. Группа по терминологии и редактированию была создана с учетом официального статуса Европейской Фармакопеи во всех странах-участниках, который предполагал публикацию монографий на английском и французском языках и требовал тщательной редакционной проверки всех текстов. Заголовки монографий также планировалась переводить на латынь, чтобы они были идентичными для всех стран в составе Комиссии Европейской фармакопеи.

4. Группа по физическим и физико-химическим методам анализа анализировала степень точности методов физических измерений (например, определения температуры плавления, температуры кипения, оптического вращения и т.д.).

5. Группа по реактивам определяла, какие реактивы должны использоваться для стандартных испытаний.

Эксперты, создававшие тексты для Европейской фармакопеи, имели большой опыт, полученный при работе с национальными фармакопеями. Однако иногда им было непросто отказаться от привычек национальным стандартам и направить все усилия на разработку Европейской фармакопеи как нового руководящего документа, в результате чего возникали сложности в расстановке приоритетов и

выборе субстанций для включения в Европейскую фармакопею.

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ, ТОМ I

Комиссия Европейской фармакопеи рассчитывала, что на публикацию первого тома Европейской фармакопеи уйдет два года, и поэтому выбрала около ста наиболее широко используемых субстанций (обсуждение которых не должно было потребовать много времени). Однако в итоге первый том Европейской фармакопеи был опубликован в ноябре 1969 г., через пять лет после первых заседаний экспертных групп (рис. 3). Во многом подобная задержка была вызвана множеством повторных обсуждений каждой монографии национальными делегациями. На ранних этапах разработки Европейской фармакопеи национальные делегации неохотно уступали полномочия Комиссии Европейской фармакопеи, хотя Комиссия была задумана как наднациональный орган [3]. Например, в случае с натрием хлоридом (NaCl) широко используемой и одной из наиболее очищенных субстанций, имеющих в продаже — было предложено испытание на предельное содержание ферроцианида калия с низким уровнем приемлемого значения (4 части на миллион). Как следствие, одна из делегаций пришла к заключению, что не следует разрешать использование данной примеси и выступила за ее исключение. Это привело к длительному обсуждению целесообразности использования добавок, предотвращающих комкование в NaCl. В итоге в первом томе Европейской фармакопеи было указано, что «натрия хлорид должен содержать не менее 99,5 % NaCl в пересчете на сухое вещество и не должен содержать добавок», и не были указаны никакие испытания на предельное содержание или наличие в субстанции добавок, предотвращающих комкование, таких как ферроцианид калия.

Эта задержка была чревата большой опасностью для Европейской фармакопеи — монографии устаревали или становились ненужными до того, как наступал момент их утверждения. Было предпринято несколько попыток ускорить процесс утверждения, и в итоге Комиссия согласилась изменить процедуру за счет опубликования всех проектов монографий, одобренных экспертами, в новом научном издании



Рис. 3. Презентация первого тома Европейской фармакопеи в 1969 г.

«Фармевропа» (Pharmeuropa), которое дает возможность всем заинтересованным сторонам предоставить свои комментарии к текстам в течение установленного периода времени. На сегодняшний день «Фармевропа» [4] является бесплатным открытым онлайн-ресурсом, в котором размещаются все новые или пересмотренные монографии Европейской фармакопеи.

Первый том Европейской фармакопеи был красиво переплетенной синей книгой, содержащей 430 страниц, из которых 73 страницы были посвящены общим аналитическим методам, 98 страниц — определению качества реактивов, используемых в испытаниях и анализах, и 75 страниц — субстанциям от *Acidium boricum* до *Zinci Sulfas*.

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ, ТОМ II

Второй том Европейской фармакопеи был опубликован в 1971 г., на этот раз он состоял из 570 страниц и включал 124 монографии, а также описание соответствующих общих методов, реактивов и правки к первому тому, и был уже больше похож на современную фармакопею. Важнейшим достижением этого издания было включение монографий на вакцины и иммунные сыворотки для применения как у человека, так и у животных. В нем описывались передовые аналитические методики, и это означало, что наряду с монографиями для ИК-спектроскопии и УФ-спектрометрии необходимы также стандартные образцы. Во втором томе описывались требования к хирургическим материалам, таким как медицинская вата и шовный материал, а также к стеклянным контейнерам для инъекционных лекарственных форм. Таким образом, Европейская фармакопея получила статус сборника регуляторных требований для всех лекарственных средств на территории Европы.

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ, ТОМ III

Третий том, изданный в 1975 г., и дополнение к нему, опубликованное в 1977 г., содержали 10 монографий на радиофармацевтические препараты, спецификации на радионуклиды и методы измерения радиоактивности. Значимость Европейской фармакопеи была закреплена Директивой ЕЭС 75/318/ЕЕС 1975 г., которая в одностороннем порядке устанавливала обязательный характер монографий Европейской фармакопеи для всех лекарственных средств, регулируемых законодательством ЕЭС.

Однако процесс разработки монографий по-прежнему занимал длительное время. Кроме того, возрастало количество устаревших опубликованных монографий, которые нуждались в пересмотре. Поэтому было решено внести изменения в процесс принятия решений о разработке монографий и разработать новую стратегию их публикации. Третий том должен был стать последним изданием такого рода, и в будущем монографии должны были публиковаться в дополнениях к основному изданию, с периодичностью три раза в год. Этот новый формат был вторым изданием Европейской фармакопеи, и он поддерживается до сих пор, при этом новое базовое издание выходит раз в три года, а дополнения к нему — три раза в год.

Европейская фармакопея является гармонизированной фармакопеей для всей Европы, и ее позиции укреплялись по мере увеличения состава Совета



Рис. 4. Европейская фармакопея — участники и наблюдатели

Европы. Число стран, входящих в Совет Европы, постоянно росло, и в 1990-х годах к ним начали присоединяться страны Восточной Европы. Подобное увеличение состава сыграло на руку планам Совета Европы по укреплению европейского единства и ускорению экономического и социального прогресса. В настоящее время сфера влияния Совета Европы охватывает 49 стран и большую часть европейской части континента (рис. 4). Количество членов Комиссии Европейской фармакопеи возросло с 15 стран в 1975 г. до 37 стран на сегодняшний день, а 38-м участником Комиссии Европейской фармакопеи является Европейский Союз. Помимо полноправных членов, в Комиссии Европейской фармакопеи принимают участие наблюдатели, которые помогают понять глобальные последствия решений, принимаемых экспертами. Сегодня благодаря странам-участницам и 28 странам-наблюдателям Комиссия Европейской фармакопеи имеет представление о качестве лекарственных средств в большинстве стран Европы и за ее пределами, и это дает ей уникальное видение и понимание, важные для процесса установления стандартов.

Закрепление статуса Европейской фармакопеи на законодательном уровне происходило в несколько этапов. В 1994 г. был утвержден Протокол (ETS № 134), вносящий поправки к Конвенции Европейской фармакопеи с целью подготовки к вступлению в нее ЕЭС (которое позже трансформировалось в Европейский Союз) и определяющий полномочия ЕЭС и входящих в него стран в Комиссии Европейской фармакопеи. Кроме того, в 2011 г. Директивы Европейского Союза (2001/82/ЕС и 2001/83/ЕС в последней редакции) вновь подтвердили юридически обязательный характер текстов Европейской фармакопеи для всех заявок на регистрацию лекарственных средств. Другими словами, все производители лекарственных препаратов или субстанций для фармацевтического применения должны обеспечивать их соответствие стандартам качества Европейской фармакопеи, если они хотят продавать их в большинстве европейских стран.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

В Конвенции по разработке Европейской фармакопеи отдельно не оговаривается создание лаборатории. Тем не менее, Комиссия согласилась на этот шаг [5], поскольку посчитала необходимым наличие соб-



Рис. 5. Стандартные образцы Европейской фармакопеи

ственной лаборатории, независимой от национальных органов, которая выступала бы в качестве экспериментальной платформы при разработке монографий и помогала бы в оценке доступных в продаже образцов изучаемых субстанций. Лаборатория Европейской фармакопеи начала свою работу на базе фармацевтического факультета Университета Страсбурга, пока для нее не было построено и оборудовано специальное помещение. Лаборатория гарантировала достоверность и надежность текстов Европейской фармакопеи и обеспечивала выполнимость описанных в них методов. Кроме того, эксперты лаборатории наряду с другими экспертами принимали участие в выполнении различных альтернативных испытаний, если обсуждалась возможность выбора между различными методиками. По мере разработки комплексных химических соединений, для оценки которых требовались сложные аналитические методики, росло техническое оснащение лаборатории, позволяющее выполнять любые типы тестов. Это приобрело особую значимость, когда количество стандартных образцов (рис. 5), описываемых в монографиях, увеличилось с 38 во втором томе до около 1000 в 1992 г. и 3000 в 2016 г.

Материалы, предлагаемые для использования в качестве стандартных образцов, проходят испытания в лаборатории и могут дополнительно тестироваться в международных совместных исследованиях. После утверждения Комиссией Европейской фармакопеи официальные стандартные образцы поступают в Управление по стандартным образцам, которое осуществляет их распространение [6]. Затем они могут использоваться в фармакопейных анализах, например, определении подлинности, испытаниях на чистоту или количественных анализах. В настоящее время утверждаются химические стандартные образцы (CRS), биологические стандартные образцы (BRP), а также стандартные спектры для испытаний и анализов, выполняемых в соответствии с официальными методами, описанными в Европейской фармакопее. Эти официальные стандартные образцы признаются во всем мире.

СЕРТИФИКАЦИЯ СООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЯМ МОНОГРАФИЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

В 1992 г. была утверждена процедура сертификации соответствия требованиям монографий Европейской фармакопеи [7], при помощи которой оценивается и подтверждается способность стандартов



Рис. 6. Сертификат соответствия

Европейской фармакопеи контролировать качество субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов, продаваемых в Европе. Сертификат соответствия (рис. 6) признается в качестве замены подробной информации, указываемой в заявке на получение регист-

рационного удостоверения, и действует во всех странах, подписавших Конвенцию по разработке Европейской фармакопеи, а также в некоторых других странах, например, Австралии, Канаде, Марокко, Новой Зеландии, Сингапуре, ЮАР, Тунисе, число которых постоянно растет. Признание сертификата соответствия упрощает обработку заявок на получение регистрационных удостоверений в этих странах. Помимо процедуры сертификации, с 1999 г. также действует программа инспекции производственных объектов/пунктов распределения субстанций, имеющих сертификаты соответствия. Согласно фармацевтическому законодательству ЕС, во время инспекций проверяется выполнение на объектах принципов Надлежащей производственной практики (GMP), достоверность информации, содержащейся в заявке на получение сертификата соответствия (или дополнениях к ней) и правильность выполнения требований соответствующих монографий Европейской фармакопеи, а при выборе объектов инспекции и определении степени их приоритетности используется подход, основанный на оценке рисков.

Тексты Европейской фармакопеи в сочетании с процедурой сертификации соответствия гарантируют качество фармацевтических субстанций. Следовательно, они дают производителям ценную возможность продемонстрировать надлежащий контроль за качеством фармацевтических субстанций посредством выполнения требований соответствующих монографий Европейской фармакопеи, что позволяет сократить объем работы, выполняемой регуляторными органами, и упростить торговлю подобными субстанциями.

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

С момента своего основания в 1964 г. Технический секретариат Комиссии Европейской фармакопеи существенно расширил сферу своей деятельности и сегодня входит в состав Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) Совета Европы, который к тому же выполняет ряд дополнительных функций, связанных с разработкой руководств и стандартов в области переливания крови, трансплантации органов и безрецептурных препаратов. Административная поддержка, которую EDQM предоставляет Европейской фармакопее, по-прежнему основывается на стратегии сотрудничества и инновационном подходе, которые

использовались основателями Европейской фармакопеи.

Поскольку развитие мировой экономики идет по пути глобализации торговли товарами и услугами, в том числе лекарственными средствами, растет необходимость в международных стандартах качества для лекарственных средств. Комиссия Европейской фармакопеи тесно сотрудничает с пользователями Европейской фармакопеи и продолжает разрабатывать стандарты качества, отвечающие требованиям заинтересованных сторон во всем мире и приносящие пользу как фармацевтической отрасли, так и регуляторным органам.

Работа Европейской фармакопеи возможна только благодаря вкладу специалистов, которые делятся своими профессиональными знаниями, опытом и временем, чтобы обеспечить надлежащее качество публикуемых стандартов. В 2015 г. Комиссия Европейской фармакопеи пересмотрела методы своей работы и начала приглашать экспертов из стран, не являющихся участниками или наблюдателями в Комиссии Европейской фармакопеи. Это решение является частью целенаправленной стратегии по привлечению к работе в Европейской фармакопее производителей и других заинтересованных сторон со всего мира и консолидации международного опыта и знаний.

Сегодня, в 2016 г., Европейская фармакопея завоевала статус уникального в своем роде сборника надежных стандартов качества для лекарственных препаратов и входящих в их состав компонентов. Эти стандарты служат основой для безопасного применения пациентами качественных и доступных лекарственных средств. Европейская фармакопея, действие которой распространяется на все страны, подписав-

шие Конвенцию по разработке Европейской фармакопеи (37 стран и Европейский Союз), также обязывает производителей со всего мира следовать стандартам качества для лекарственных препаратов и (или) субстанций (т.е. активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и вспомогательных веществ, или любых других компонентов, используемых при производстве лекарственных препаратов), если они хотят продавать их на территории стран, подписавших Конвенцию. Поэтому, несмотря на то, что изначально Европейская фармакопея создавалась для решения актуальных задач в странах, входящих в состав Комиссии, сегодня сфера ее влияния, а также сфера влияния процедуры сертификации соответствия и программы инспекций распространяется гораздо шире и не ограничивается странами, подписавшими Конвенцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html>.
2. Бабаян ЭА, Машковский МД, Обоймакова АН. От первой Российской Государственной Фармакопеи до одиннадцатого издания Фармакопеи СССР (200-летний юбилей первой Российской Государственной Фармакопеи). Химико-фармацевтический журнал 1978; 12: 1543–7.
3. Grainger HS. An Apothecary's Tale. Hoddesdon: Noble Books; 2003.
4. Available from: pharmeuropa.edqm.eu.
5. Grainger HS. An Apothecary's Tale. Hoddesdon: Noble Books; 2003.
6. Available from: <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-reference-standards-orders-catalogue>.
7. На веб-сайте EDQM (https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml) представлен перечень всех выданных сертификатов соответствия с указанием названия субстанции, полного номера сертификата, даты выдачи последней версии сертификата, его типа и срока действия.

ОБ АВТОРЕ

Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению, Совет Европы, CS 30026, F-67081, 7 allée Kastner, Страсбург, Франция.

Кайтель Сюзан. Директор, Ph. D.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Keitel Susanne; susanne.keitel@edqm.eu

THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA: BRINGING PHARMACEUTICAL STANDARD HARMONISATION TO EUROPE

Susanne Keitel

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare,
Council of Europe, CS 30026, F-67081, Strasbourg, France

Abstract: The article describes the history of the European Pharmacopoeia, which is a unique source of pharmacopoeial drug quality standards, not only for the European part of the continent, but for the entire pharmaceutical world. The European Pharmacopoeia has gained the status of a collection of reliable quality standards for medicines and their constituent components. These standards are the basis for the safe use of high-quality and affordable medicines by patients. The texts of the European Pharmacopoeia together with the certification procedures guarantee the quality of pharmaceutical substances. They give manufacturers a high-value opportunity to demonstrate adequate control over the quality of pharmaceutical substances through meeting the requirements of the relevant monographs of the European Pharmacopoeia, which helps to reduce the efforts for the regulatory authorities and to simplify the procedure for their implementation and use. Despite the fact that initially the European Pharmacopoeia was created to solve topical problems in the member-countries of the European Pharmacopoeia Commission, today its sphere of influence is much broader and is not limited to countries that have signed the Convention on its development.

Key words: European Pharmacopoeia; European Union; The Commission of the European Pharmacopoeia; monograph; certification; reference standard; quality standards.

For citation: Keitel S. The European Pharmacopoeia: bringing pharmaceutical standard harmonization to Europe. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 8–14.

REFERENCES

1. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html>.
2. Babayan EA, Mashkovskii MD, Oboimakova AN. From the first Russian State Pharmacopoeia to the eleventh edition of the State Pharmacopoeia of the USSR (the 200th anniversary of the first Russian State Pharmacopoeia). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 1978; **12**(12): 1543–7.
3. Grainger HS. *An Apothecary's Tale*. Hoddesdon: Noble Books; 2003.
4. Available from: pharmeuropa.edqm.eu.
5. Grainger HS. *An Apothecary's Tale*. Hoddesdon: Noble Books; 2003.
6. Available from: <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-reference-standards-orders-catalogue>.
7. The website of the EDQM (<https://extranet.edqm.eu/publications/recherches CEP.shtml>) has a list of the granted CEPs that provides information concerning the name of the substance, the full CEP number, the issue date of the current CEP, its validity and type.

AUTHOR

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe, CS 30026, F-67081, 7 allée Kastner, Strasbourg, France.
Keitel Susanne. Director, Ph. D.

Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки

Рональд Т. Пьервинченци

Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки, 12601, Роквилль, США

Статья поступила 18.12.2015 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Фармакопейная Конвенция США является некоммерческой, неправительственной организацией в сфере здравоохранения, которая разрабатывает документальные стандарты и производит стандартные образцы для рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, признанных законодательством США. Фармакопейная Конвенция также устанавливает стандарты для пищевых ингредиентов и диетических добавок. Миссия Фармакопейной Конвенции заключается в совершенствовании здравоохранения во всем мире с помощью государственных стандартов и связанных с ними программ, которые помогают обеспечить качество, безопасность и эффективность лекарственных средств и продуктов питания.

Ключевые слова: Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки; Фармакопея США; Национальный формуляр США.

Библиографическое описание: Пьервинченци РТ. Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки (USP). Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 15–18.

Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки: информация об организации. Фармакопейная Конвенция США (USP) является некоммерческой, неправительственной организацией в сфере здравоохранения, которая разрабатывает документальные стандарты и производит стандартные образцы для рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, признанных законодательством США. USP также устанавливает стандарты для пищевых ингредиентов и диетических добавок. Миссия USP заключается в совершенствовании здравоохранения во всем мире с помощью государственных стандартов и связанных с ними программ, которые помогают обеспечить качество, безопасность и эффективность лекарственных средств и продуктов питания. Мы работаем в тесном сотрудничестве с Управлением США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) — государственной регуляторной организацией, осуществляющей надзор за пищевыми продуктами, лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, и контролирующей исполнение стандартов USP. Производители лекарственных средств, планирующие импорт или размещение своей продукции на рынке США, должны соответствовать стандартам, определенным USP.

Поскольку USP является организацией, привлекающей большое количество волонтеров, мы используем опыт сотен ученых, специалистов в регуляторной области, представителей официальных организаций в сфере здравоохранения, а также врачей, которые вносят свой вклад в разработку и актуализацию стандартов USP. USP работает по принципу пятилетних циклов, и недавно мы начали цикл 2015–2020 гг. с привлечением новых и уже участвовавших ранее экспертов-волонтеров, которые были выбраны на заседании Конвенции в апреле. При разработке стандартов наши волонтеры участвуют в открытом общедоступном обмене информацией, соблюдая жесткие стандарты работы и правила, обеспечивающие научную обоснованность деятельности USP, ее надежность и объективность. В дискуссиях и

обсуждениях принимают участие экспертные комитеты, консультативные группы и форумы заинтересованных сторон. Кроме того, USP проводит семинары, технические совещания и учебные курсы, как в США, так и во всем мире, с целью содействия научно-профессиональному обмену. Среди сотен наших волонтеров примерно 20 % приходится на страны за пределами Соединенных Штатов Америки, что помогает USP иметь доступ к последним достижениям мировой науки. Помимо добровольцев в деятельности по разработке стандартов участвуют более 800 сотрудников подразделений USP в разных странах: множество авторитетных ученых, специалистов в сфере общественного здравоохранения и др. USP является самофинансирующейся организацией, получающей доход за счет реализации собственных публикаций и стандартных образцов. Прибыль от данной деятельности используется для развития и актуализации стандартов.

История USP: как появилась наша организация. USP была основана в 1820 году, когда небольшая группа заинтересованных врачей собралась вместе, чтобы создать систему стандартов, систему контроля качества и национальный формуляр лекарственных средств. Все государственные медицинские сообщества получили приглашения направить делегатов на первое собрание в 1820 году. Данный «орган» создал первую национальную фармакопеею для Соединенных Штатов Америки. USP организовала свой первый постоянный офис в Нью-Йорке в 1950 году. В 1968 году USP перенесла свою штаб-квартиру в город Роквилль, штат Мэриленд, расположенный недалеко от Вашингтона, округ Колумбия. Первый выпуск Фармакопеи США насчитывал 217 «рецептов» базовых стандартов (которые сейчас называются монографиями). На сегодняшний день Фармакопея США и Национальный формуляр США (USP–NF) содержат более 4500 стандартов — это самая большая фармакопея в мире. Стандарты USP признаются федеральным законодательством США. Стандарты USP для лекарственных средств указаны в положениях

Федерального акта о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике, касающихся фальсифицирования и незаконной маркировки. Стандарты USP для пищевых добавок играют важную роль в разделе о неправомерной маркировке Акта о пищевых добавках (DSHEA). Более 200 нормативных актов FDA включают стандарты USP для пищевых продуктов. С момента основания USP в 1820 году, наша деятельность значительно расширилась: от 11 добровольцев, сотрудничающих с соответствующими практическими и исследовательскими организациями в США, до более чем 850 волонтеров и более 800 сотрудников, работающих в различных мировых подразделениях: USP—Швейцария, USP—Индия, USP—Китай, USP—Бразилия, USP—Гана, USP—Эфиопия.

Предложения USP: Фармакопея США — Национальный формуляр. Основным изданием USP является Фармакопея США — Национальный формуляр (USP—NF). Это издание сочетает в себе два официальных сборника стандартов и является собранием монографий для лекарственных препаратов, лекарственных форм, лекарственных веществ и диетических добавок. Каждая монография содержит наименование вещества (в том числе торговое наименование, международное непатентованное наименование, а также наименование, официально принятое в США, либо наименование препарата по Справочнику национальных непатентованных наименований США (USAN)), требования к упаковке, условиям хранения и маркировке, а также подробное описание тестов для подтверждения надлежащей эффективности, качества и чистоты. Производители полагаются на указания в монографиях для обеспечения надлежащего качества продукции и охраны здоровья потребителей. Монографии также используются провизорами, первостольниками и при изготовлении лекарственных препаратов в аптеках экстермпорально. Фармакопейная Конвенция США работает над переводами своих изданий на разные языки, с целью обеспечить производителям, регуляторным органам и врачам по всему миру доступ к стандартам USP—NF и их точную интерпретацию и применение. USP—NF доступны на испанском языке. Первое русскоязычное издание USP—NF было выпущено в апреле 2009 г. Позже, в октябре 2015 г., было опубликовано обновление, включающее монографии и общие статьи по жизненно необходимым и важнейшим лекарственным средствам. Благодаря работе Фармакопейного Форума, USP разрабатывает и вносит изменения в монографии USP—NF с помощью общественных консультаций. Доступ к Форуму предоставляется бесплатно по ссылке: <http://www.usp.org/usp-nf/pharmacopeial-forum>, и именно таким образом происходит общественный обмен мнениями в отношении новых или пересматриваемых стандартов. Мы будем рады участию всех заинтересованных сторон, чтобы они делились своим опытом и по возможности оставляли комментарии на сайте Фармакопейного Форума.

Кодекс по химическим веществам для пищевой промышленности США (FCC). Поскольку производство и дистрибуция продуктов питания происходит на международном уровне, стандарты качества для пищевых ингредиентов и химических веществ, ис-

пользуемых в пищевой промышленности, играют решающую роль в обеспечении общественного здравоохранения. USP публикует Кодекс по химическим веществам для пищевой промышленности США (FCC), являющийся сборником стандартов чистоты и подлинности пищевых ингредиентов. Кодекс насчитывает около 1100 монографий, которые включают такие вещества, как химикаты для пищевой промышленности, технологические пищевые добавки, продукты питания (например, растительные масла, фруктоза, молочная сыворотка), ароматизаторы, витамины, и функциональные пищевые ингредиенты (например, ликопин, Олестра). Есть также несколько «объединенных» монографий, которые охватывают определенные группы веществ: «Ферментные препараты», «Пищевой крахмал» и «Пряные балзамы». Кроме того, в монографии входят спецификации, включающие объем тестов, процедуры проведения испытаний и критерии приемлемости. В монографиях также могут встречаться ссылки на стандартные образцы USP или другие материалы, необходимые для проведения испытаний.

Приложения к Кодексу содержат пошаговое руководство по стандартным физическим испытаниям, химическим анализам, конкретным тестам и правилам работы с приборами, а также другую полезную информацию, например, по надлежащей производственной практике для пищевых ингредиентов. Несмотря на то, что Кодекс издается в США, он признается регуляторными органами, производителями, поставщиками и другими потребителями продуктов питания во всем мире.

Компендиум Фармакопеи США по диетическим добавкам (DSC). В Компендиуме USP по диетическим добавкам (DSC) входят около 800 монографий, содержащих спецификации для диетических добавок, биологически активных ингредиентов и других компонентов пищевых добавок из USP—NF и FCC по показателям «Подлинность», «Дозировка», «Качество» и «Чистота». DSC также включает в себя общие статьи USP—NF, стандартные тесты и анализы FCC, относящиеся к соответствующим монографиям, справочные таблицы (такие как международные справочные количества для витаминов и минералов), руководства для отрасли, макро- и микроскопические фотографии и диаграммы, хроматограммы для ВЭЖХ / ТСХ/ГХ (несколько сотен цветных изображений). Кроме того, в DSC указаны критерии приемлемости при оценке безопасности, утвержденные экспертными комитетами USP, для наиболее распространенных диетических добавок. Справочные таблицы, графики и нормативные методические документы Управления по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), Федеральной торговой комиссии США и нескольких отраслевых организаций, также представлены в DSC.

Компендиум Фармакопеи США по лекарственным средствам растительного происхождения (НМС). Компендиум Фармакопеи США по лекарственным средствам растительного происхождения (НМС) является свободно доступным Интернет ресурсом, который обеспечивает стандарты для ингредиентов растительного происхождения, используемых в лекарственных средствах растительного происхождения. Стандарты в большинстве своем представлены в виде моногра-

фий. Монографии содержат общую информацию, включая определение ингредиента растительного происхождения в соответствии с названием монографии, а также спецификацию. В спецификацию входят тесты для основных показателей качества ингредиентов растительного происхождения с описанием аналитических процедур и критериев приемлемости. Аналитические процедуры для проведения испытаний, представленные в НМС, валидируются с использованием современных аналитических методик и соответствующих справочных материалов. В общих статьях также могут присутствовать ссылки на дополнительные аналитические методы и подходы, которые также доступны в сети Интернет. Стандарты НМС могут быть приняты или адаптированы для национальной фармакопеи или другого соответствующего издания. Стандарты НМС могут быть использованы бесплатно и без получения предварительного разрешения от USP. Стандарты НМС представлены только для ингредиентов растительного происхождения, которые были одобрены национальным уполномоченным органом для использования в лекарственных препаратах растительного происхождения, или включены в национальную фармакопею. Стандарты НМС разрабатываются и утверждаются экспертами из разных стран мира, при помощи волонтеров, которые входят в Совет экспертов USP — орган, который принимает решения по научным вопросам и по утверждению стандартов. В сочетании с надлежащей процедурой регистрации и изготовления в соответствии с подходящей Надлежащей производственной практикой, стандарты НМС могут стать важным вкладом в оценку безопасности в целях обеспечения качества лекарственных средств растительного происхождения.

Стандартные образцы USP. Для многих документальных стандартов, опубликованных в USP, существуют соответствующие стандартные образцы (RS). Стандартные образцы — это образцы химических веществ с детально известными характеристиками, используемые для проведения испытаний, подтверждающих, что лекарственное средство, вспомогательное вещество или диетическая добавка соответствуют стандартам, установленным в USP–NF или DSC. Большинство стандартных образцов предоставляются в USP производителями, после чего их тщательно анализируют и изучают. Образцы испытываются в наших лабораториях, а затем мы по запросу отправляем их на испытания в лаборатории FDA и другие лаборатории, не относящиеся к USP. Решение о пригодности стандартного образца принимается различными экспертными комитетами в процессе его рассмотрения и утверждения.

Программа проверок USP. Программа проверок USP для производителей «контролирует» или подтверждает качество ингредиентов продукта и процессов его производства. Лекарственным и вспомога-

тельным веществам, а также диетическим добавкам и их компонентам, которые соответствуют строгим стандартам испытаний и критериям оценки USP, присваивается зарегистрированный знак USP, который можно размещать на упаковке, маркировке и в рекламных материалах.

Программа приглашенных экспертов (VSP). USP работает над расширением связей с фармакопеями и министерствами здравоохранения в разных странах, уделяя особое внимание развитию и продвижению международной гармонизации стандартов. Программа приглашенных экспертов (VSP) является инструментом, с помощью которого у USP есть возможность обмениваться экспертами и информацией с участниками программы во многих странах мира, что также направлено на совершенствование процесса разработки стандартов. Приглашенные эксперты при поддержке персонала USP участвуют в проектах на базе USP в Роквилле от трех до шести месяцев. Проекты предлагаются и разрабатываются сотрудниками USP по различным направлениям, например, разработка документальных стандартов, разработка стандартных образцов, публикации.

Программы обучения и тренинги USP. USP стремится обеспечить качественные образовательные программы в формате как фактического, так и дистанционного (онлайн) обучения, которые будут полезны и удобны для ученых, экспертов фармацевтической отрасли и медицинских работников во всем мире. Наша учебная программа составляется экспертами USP, которые помогают разрабатывать стандарты USP, используемые в более чем 140 странах мира. Особое внимание уделяется интерпретации применения стандартов для лекарственных средств, биологически активных добавок и пищевых ингредиентов. Курсы USP объединяют ведущих мировых ученых, экспертов в регуляторной и здравоохранительной сфере, для обмена знаниями и разъяснения актуальных вопросов с целью эффективного развития и применения стандартов, которые помогают обеспечивать качество лекарственных средств, биологически активных добавок и пищевых ингредиентов во всем мире. USP предоставляет широкий спектр возможностей для обучения и участия, начиная с образовательных курсов по фармакопее и заканчивая интерактивными форумами, темой которых являются стандарты, находящиеся в стадии рассмотрения.

Перспективы развития. Целью USP является обеспечение доступа потребителей во всем мире к качественным, безопасным и эффективным лекарственным средствам, а также полезным продуктам питания. Это важная задача, и для ее решения мы хотели бы привлечь экспертов-волонтеров и сотрудников организаций в сфере здравоохранения для совместной работы с ключевыми заинтересованными сторонами во всем мире.

ОБ АВТОРЕ

Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки. Соединенные Штаты Америки, 12601, Твинбрук Паркуэй, Роквилль, Мэриленд. *Первинченци Рональд Т.* Исполнительный директор, PhD.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Piervincenzi Ronald T.; custsvc@usp.org

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION (USP)

Ronald T. Piervincenzi

United States Pharmacopeial Convention, 12601, Rockville, USA

Abstract: The United States Pharmacopeial Convention (USP) is a non-profit, non-governmental public health organization that creates documentary and material reference standards for prescription and over-the-counter medicines that are recognized in United States law. USP also sets standards for food ingredients and dietary supplements. USP's mission is to improve global health through public standards and related programs that help ensure the quality, safety, and benefit of medicines and foods.

Key words: United States Pharmacopeial Convention; United States Pharmacopeia; National Formulary.

For citation: Piervincenzi RT. United States Pharmacopeial Convention (USP). The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 15–18.

AUTHOR

United States Pharmacopeial Convention, 12601, Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland, USA.

Piervincenzi Ronald T. Chief Executive Officer, Ph. D.

Научные аспекты разработки Государственной фармакопеи Украины

А. И. Гризодуб

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр
качества лекарственных средств», 61085, Харьков, Украина

Статья поступила 20.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Разработка Государственной фармакопеи Украины основана на следующих принципах: гармонизация с Европейской фармакопеей, учет национальной специфики, самодостаточность, Национальная система фармакопейных стандартных образцов, обратная связь с пользователями. Для реализации этих принципов развиваются 4 основные научные направления: разработка собственно текстов Государственной фармакопеи Украины, Национальная система фармакопейных стандартных образцов, Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств, метрологическое обеспечение (в частности, валидация аналитических методик). Рассмотрена специфика разработки текстов Государственной фармакопеи Украины I издания (2001 г.) и II издания (2016 г.): общих статей, монографий на субстанции, готовые лекарственные средства, лекарственное растительное сырье, экстенпоральные препараты и т.д. Обсуждается также концепция дальнейшего развития Государственной фармакопеи Украины.

Ключевые слова: Государственная фармакопея Украины; лекарственные средства; фармакопейные стандартные образцы; Программы профессионального тестирования лабораторий; метрологическое обеспечение; общие и частные фармакопейные статьи.

Библиографическое описание: Гризодуб АИ. Научные аспекты разработки Государственной фармакопеи Украины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 19–25.

В декабре 1997 г. (29.12.1997) Украина стала наблюдателем в Европейской фармакопее (ЕФ) и взяла курс на постоянное членство в ЕФ. С 1998 г. началась разработка Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), гармонизированной с ЕФ.

Государственная фармакопея — это конституция качества лекарственных средств (ЛС). Она устанавливает тот минимальный уровень требований к их качеству, который государство гарантирует своим гражданам. С другой стороны, этот уровень требований к качеству ЛС должен быть доступен отечественным фармацевтическим предприятиям, иначе Государственная фармакопея превращается просто в декларацию о намерениях.

I. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ ГФУ

Статус наблюдателя в ЕФ открывал широкие возможности для разработки ГФУ. С одной стороны, он снимал проблему авторских прав и открывал доступ для использования материалов ЕФ в разработке ГФУ. С другой стороны, Украина имела право включать в ГФУ тексты ЕФ, но не была обязана это делать. На этапе перехода украинской фармацевтической промышленности на требования GMP это позволяло постепенно вводить в ГФУ те требования ЕФ, которые предприятия реально могли выполнить. Кроме того, отсутствие GMP можно было в некоторой степени компенсировать ужесточением требований к качеству ЛС (национальные нормы).

Были сформулированы следующие требования к разработке ГФУ:

- ГФУ гармонизована с ЕФ;
- ГФУ учитывает национальные особенности Украины и уровень развития ее промышленности и контрольно-разрешительной системы;
- ГФУ не ссылается на другие нормативные документы (кроме, естественно, ЕФ), а также на еще не опубликованные статьи. Тексты ГФУ не противоре-

чат друг другу. Каждый том ГФУ, вместе с предыдущими томами, образует единую непротиворечивую и самодостаточную нормативную базу;

- ГФУ опирается на собственную систему фармакопейных стандартных образцов;

- Для своего развития и совершенствования ГФУ имеет обратную связь с ее пользователями;

Учитывая это, работа над ГФУ проводится по четырем основным направлениям:

- 1) разработка собственно текстов ГФУ;
- 2) разработка Национальной системы фармацевтических стандартных образцов (ФСО);
- 3) разработка Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (ППТ);
- 4) метрологическое обеспечение вышеперечисленных направлений.

II. ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

i. Фармакопейные стандартные образцы

Частные статьи (монографии) ГФУ опираются на использование ФСО. Поскольку ГФУ гармонизована с ЕФ, то ФСО ЕФ автоматически применяются во всех монографиях ГФУ, гармонизированных с ЕФ. В общем случае, однако, ФСО ЕФ применимы только к монографиям, описанным в ЕФ. Их применение к другим объектам пользователь должен обосновывать сам. Учитывая, что в ЕФ пока еще не описаны монографии на готовые лекарственные средства (ГЛС), прямое применение ФСО ЕФ к анализу ГЛС, содержащих одноименные субстанции, не имеет правовой базы и вызывает поэтому сомнения. Имеется также немало случаев, когда необходимые ФСО отсутствуют в ЕФ. Кроме того, ФСО ЕФ достаточно дороги, и их стоимость для отечественных производителей и контрольных лабораторий прямо зависит от курса национальной валюты. Это создает сильную за-

висимость отечественной фармацевтической отрасли от внешних политических и экономических факторов.

Построение независимой отечественной системы контроля качества ЛС требует создания Национальной системы ФСО. Такая система разработана Фармакопейным центром Украины (ФЦ) [3, 4]. Банк Национальной системы ФСО насчитывает около 650 наименований, что в значительной степени обеспечивает потребности отечественных потребителей. Данные ФСО аттестуются ФЦ как первичные стандартные образцы и в применении эквивалентны ФСО ЕФ.

В соответствии с разработанной концепцией, в монографиях ГФУ во всех случаях для анализа применяются ФСО ГФУ, в качестве которых (это записано в ГФУ) можно использовать (по усмотрению пользователя) ФСО ЕФ или ФСО, аттестованные ФЦ. В определенных случаях, когда для разработки монографий на ГЛС используются (в соответствии с заключенными договорами) тексты фармакопей США (USP) или Великобритании (BP), для контроля вместо ФСО ЕФ используются (наряду с ФСО ФЦ) также химические стандартные образцы (CRS) USP или CRS BP, о чем указывается в тексте этих монографий.

Подобный подход не создает монополии каким-то определенным ФСО и позволяет развивать Национальную систему ФСО, не создавая проблем для пользователей ГФУ.

ii. Рабочие стандартные образцы предприятий

Для рутинного анализа на предприятиях использование ФСО ГФУ (даже аттестованных ФЦ) слишком дорого. Мировая практика — использование для этого рабочих стандартных образцов (РСО), аттестованных предприятиями по ФСО как вторичные стандартные образцы. Это обеспечивает прослеживаемость и стандартизацию контроля качества ЛС. ФЦ разработал необходимые положения об РСО и внедрил их на всех крупных предприятиях Украины [13].

Системы ФСО и РСО формируют в Украине Национальную систему фармацевтических стандартных образцов.

III. ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ (ППТ) ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС

Участие во внешнем тестировании является обязательным условием для аттестации контрольных лабораторий, поэтому ППТ широко распространены в мире. Разработана такая ППТ и ФЦ [6, 14, 18]. Однако, наряду с обычными целями ППТ, данная программа ставит и другую, гораздо более важную для развития ГФУ задачу. ППТ разработана ФЦ таким образом, что она проводится на промышленных сериях ЛС (аттестованных необходимым образом) с использованием фармакопейных методик, т.е. она является обратной связью ГФУ с пользователями [6, 18]. По результатам раундов ППТ выявляются проблемы, намечаются пути их решения и вводятся, при необходимости, необходимые коррективы в фармакопейные методы и методики анализа, описанные в общих и частных статьях.

Кроме того, результаты ППТ позволяют оценить способность всей отечественной контролирующей системы корректно применять фармакопейные методы анализа (спектрофотометрия, ТСХ, ВЭЖХ и т.д.).

Это дает возможность проводить необходимые корректирующие действия с целью повышения квалификации контрольных лабораторий. Разработанная Фармакопейным центром ППТ успешно применяется в Украине и не имеет аналогов в других фармакопеях.

IV. МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

В соответствии с требованиями ЕФ—ГФУ, все методики анализа, включаемые в ГФУ и спецификации производителей, должны быть валидированы. Общие принципы валидации описаны в соответствующих документах ИСН (Валидация аналитических методик и испытаний — 2.2.N.2 [2] и 5.3.N.2 [3]). Однако критерии приемлемости валидационных характеристик необходимо разрабатывать самостоятельно. Для этого необходимо, прежде всего, сформулировать требования к максимально допустимой неопределенности методик анализа.

Кроме того, необходимо сформулировать требования к используемому оборудованию, мерной посуде и персоналу (чтобы они были в состоянии обеспечить необходимые валидационные характеристики), а также разработать процедуру их квалификации.

Аттестация ФСО и проведение ППТ также требовали создания необходимого метрологического обеспечения. Такая метрологическая база была разработана ФЦ, основные рекомендации внесены в ГФУ [2, 3, 5, 10, 11, 17] и в настоящее время является одним из основных научных направлений ФЦ.

Валидация аналитических методик. Как уже упоминалось, в документах ИСН указаны только общие принципы валидации аналитических методик. Критериальная база валидации была разработана ФЦ в рамках создания метрологического обеспечения ГФУ [2, 3, 5, 10, 11, 17]. Однако введение валидированных методик в ГФУ и спецификации требовало стандартизации процедуры валидации этих методик. В противном случае могли получаться разные выводы по результатам валидации при использовании разных процедур ее проведения.

Проблема разработки стандартизованных процедур валидации аналитических методик всегда была актуальна. Дополнительные доводы в пользу их разработки дает новая концепция ЕФ для формата описания фармакопейных методик анализа, в соответствии с которой, в тексте частных статей (монографий) для синтетических субстанций (так называемых «простых молекул») часто не указывается пробоподготовка (если только она не является какой-то особенной), а приводятся просто целевые концентрации испытуемого и стандартного растворов. Пробоподготовка, т.е. выбор колб, пипеток, навесок и т.д. отдается на усмотрение пользователей. При этом для пользователя возникают проблема квалификации мерной посуды и весов для данной методики (см. выше), а также проблема валидации такой методики с разработанной им пробоподготовкой.

Разработка стандартизованных процедур валидации фармакопейных методик становится важным элементом системы метрологического обеспечения качества результатов, получаемых по этим методикам. Такие стандартизованные процедуры разработаны ФЦ для всех основных фармакопейных методов анализа [8, 12] и внесены соответствующие рекомендации в ГФУ [2, 3]. Данные стандартизованные про-

цедуры валидации в настоящее время являются общепринятыми на предприятиях Украины.

V. РАЗРАБОТКА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ I ИЗДАНИЯ

ГФУ I издания (ГФУ I) введена в действие 1 октября 2001 г. Приказом Министра здравоохранения Украины от 12 марта 2001 г. № 95. За период 2001–2011 гг. были разработаны и введены в действие также Дополнения 1 (2004 г.), 2 (2008 г.), 3 (2009 г.) и 4 (2011 г.) [2].

На момент разработки ГФУ I ситуация в Украине характеризовалась следующими особенностями:

- производство, контроль качества и дистрибуция ЛС в Украине не соответствовали требованиям надлежащих практик (GMP, GDP, GPP). Такая же ситуация была и для многих импортных ЛС — ввести для них требования GMP было невозможно, так как эти требования не предъявлялись к отечественным ЛС;

- уровень приборного оснащения многих отечественных предприятий не позволял им в ряде случаев проводить полный анализ по ЕФ. В частности, это касалось хроматографических методов, бактериальных эндотоксинов и так далее;

- на предприятиях отсутствовали системы качества. Учитывая, что подавляющая часть субстанций импортировалась, это приводило к необходимости государственного контроля их качества в аккредитованных лабораториях и создавало потребность в фармакопейных монографиях на субстанции;

- отсутствие обязательности требований GMP и систем качества на предприятиях требовало в ряде случаев введения дополнительных, более жестких по сравнению с ЕФ, требований к качеству субстанций. Например, требования разделов «Описание» и «Цветность» были обязательными, чтобы хоть как-то скомпенсировать отсутствие систем качества.

а. Формат статей

Учитывая вышесказанное, был принят следующий формат статей. Общие и частные статьи (монографии) ГФУ состоят из двух частей, имеющих одинаковую силу: европейской (перевод соответствующей статьи ЕФ) и национальной (индекс N), не противоречащей европейской, но отражающей национальные особенности Украины. Кроме того, имеются и чисто национальные статьи, например, 5.3.N.1. «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [2, 3].

Данный формат статей аналогичен Британской фармакопее и является очень гибким на переходном этапе разработки ГФУ. Национальные требования (в качестве которых часто выступали требования ГФ СССР XI [1]), позволяли смягчить или ужесточить требования ЕФ, а также отсрочить их введение. В качестве примера можно привести общую статью 2.9.7. «Истираемость таблеток без оболочки». Требования ЕФ — 1 % истираемости и 1-лопастный барабан. Требования ГФ СССР XI [1] — 3 % истираемости и 12-лопастный барабан. В национальной части ГФУ 1.0 (2001 г.) было введено разрешение использовать 12-лопастный барабан, а в ГФУ 1.1 (2004 г.) эта национальная часть была исключена.

б. Монографии на растительное сырье

На момент введения ГФУ I в Украине отсутствовали (они и сейчас не являются обязательными) требования Good Agricultural and Collection Practices (GACP) на лекарственное растительное сырье (ЛРС). ЛРС контролировалось по ГФ СССР XI [1], требования которой существенно отличаются от ЕФ. Было совершенно неясно, в какой мере отечественное ЛРС отвечает требованиям ЕФ. Кроме того, медицинское применение многих ЛРС в Украине существенно отличается от европейской практики. Например, шиповник в ЕФ — это источник аскорбиновой кислоты, а в Украине шиповник — это источник получения каротиноидов («Каротолин»), масла шиповника и полифенолов («Холосас»).

Данная ситуация с ЛРС сохранится в обозримом будущем и требует больших экспериментальных исследований [7]. Значительные проблемы возникают и с валидацией методик контроля качества ЛРС [15]. Фармакопейным центром были проведены обширные системные исследования [16], что позволило вводить в ГФУ, начиная с 2008 г. [3], монографии на ЛРС.

с. Монографии на готовые лекарственные средства

В ЕФ отсутствуют монографии на готовые лекарственные средства (ГЛС), поэтому в ГФУ они могут быть только национальными. Поскольку использовать для разработки монографий на ГЛС материалы других фармакопей (прежде всего, Американской (USP) и Британской (BP)) не позволяет авторское право, первоначально были разработаны несколько монографий на ГЛС на основе соответствующих монографий на субстанции. Однако данный подход оказался нежизненным. Дело в том, что предприятия традиционно разрабатывают свои спецификации на ГЛС на основе соответствующих монографий USP и BP — признанных мировых лидеров фармакопейного процесса (предприятия на это имеют право, в отличие от ГФУ). Поэтому разработанные монографии становились просто ненужными.

Учитывая это, было принято решение заключить договоры с ведущими фармакопеями на разрешение использовать их тексты для разработки монографий ГФУ на ГЛС. Такие договоры были заключены с USP (02.06.2010) и BP (02.05.2013), что позволило после их заключения гораздо свободнее решать проблемы разработки монографий ГФУ на ГЛС. Без таких договоров систематическая разработка Фармакопейным центром монографий на ГЛС, востребованных отечественными производителями, вряд ли возможна.

Отдельная проблема — монографии на готовые гомеопатические препараты (ГГП). Модель качества аллопатических ЛС — концентрационная, то есть заключение об их качестве делается на основе определения концентраций основного вещества, примесей, консервантов и т.д. В то же время, для гомеопатии в настоящее время не существует модели качества ГГП. Для них невозможно контролировать примеси, продукты распада, степень растворения, однородность содержания, срок годности и т.д., т.е. все то, что является естественным для аллопатических ЛС. Спецификации на ГГП не позволяют, как правило, отличить препарат надлежащего качества от некачественного. Поэтому разработка монографий на ГГП

невозможна [9]. Упор надо делать на технологию, надлежащие практики и системы качества.

д. Экстемпоральные лекарственные средства

После начала массового производства в Украине препаратов-дженериков роль и необходимость препаратов, изготавливаемых в аптеках (экстемпоральных ЛС — ЭЛС), резко снизилась. Соответственно, резко упала и их доля в общем объеме ГЛС. Этому способствовало также значительное повышение фармакопейных требований к качеству ЛС (соответствие которых аптеки были не в состоянии обеспечить), нерешенность проблемы субстанций и т.д. Как следствие, ЭЛС «выпали» из фармакопейного процесса. Поэтому на первом этапе ставилась задача вернуть ЭЛС в ГФУ с тем, чтобы затем сформировать фармакопейную концепцию их качества. Первые общие статьи на ЭЛС были разработаны на основе действовавших на тот момент требований и введены в ГФУ в 2008 г. (5.N.1) [2].

е. Основные достижения ГФУ I издания (2001–2015 гг.)

1) ГФУ стала краеугольным камнем всей системы стандартизации ЛС в Украине. Все остальные документы, регулирующие качество ЛС и их контроль, опираются на ГФУ.

2) Создана двухуровневая Национальная система фармацевтических стандартных образцов — система ФСО ГФУ и РСО предприятий.

3) Создана эффективно работающая Национальная ППТ как обратная связь ГФУ с пользователями.

4) ГФУ стала обязательным справочным пособием и учебным материалом для университетов фармацевтического и медицинского профилей.

5) ГФУ I создала украинский «фармакопейный язык», которого ранее не существовало.

6) ГФУ I установила в Украине европейские стандарты качества ЛС и подготовила вступление Украины в ЕФ.

VI. РАЗРАБОТКА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ II ИЗДАНИЯ

ГФУ II вступила в действие 1 января 2016 г. в соответствии с приказом Министра здравоохранения Украины от 08.12.2015 № 830.

На момент разработки ГФУ II ситуация в Украине характеризовалась следующими особенностями:

— 18.03.2013 г. Украина приобрела статус полноправного члена ЕФ. В соответствии с этим, требования ЕФ (т.е. европейской части статей) стали обязательными, а требования национальной части стали носить только рекомендательный характер. Импортные ЛС, не соответствующие требованиям ЕФ, не должны импортироваться в Украину;

— требования надлежащих практик (GxP) стали обязательными в Украине. Большинство предприятий соответствует этим требованиям и имеет системы качества;

— в связи с наличием GMP и систем качества на предприятиях, необходимость в государственном контроле субстанций отпала. Контроль их качества проводится, как правило, только на предприятиях.

Учитывая это, а также из-за утраченной актуальности, многие национальные требования общих статей (представлявшие, в основном, требования ГФ СССР XI) были исключены. В частности, исключены

практически все дополнительные национальные испытания и требования к допускам содержания в таблетках, инъекциях и других лекарственных формах.

В ГФУ I сознательно, из-за отсутствия возможности имплементации их на тот момент в Украине, не включалась значительная часть статей на биологические тесты, в частности, те, которые относятся к методам контроля препаратов крови. Так, из 25 статей раздела ЕФ «2.6. Биологические испытания» в ГФУ I были введены только 16, а из 35 статей раздела ЕФ «2.7. Биологические методы количественного определения» в ГФУ I были введены только 15. Сейчас ситуация изменилась, и в ГФУ II были введены практически все эти статьи и особо актуальные частные монографии на плазму крови, иммуноглобулины и факторы крови. Это позволило существенно увеличить охват ГФУ статей ЕФ (таблица 1). Значительно расширен список национальных статей (ГЛС, ЭЛС), а также национальные части ЛРС.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что в целом ГФУ II в значительной степени охватывает требования ЕФ, особенно по общим статьям и текстам. Основное отставание идет по субстанциям. Следует, однако, отметить, что монографии, введенные в ГФУ II, охватывают наиболее значимые субстанции, используемые отечественными производителями.

а) Общие статьи и монографии на лекарственные средства для применения в ветеринарии. В ГФУ II введены гармонизованные с ЕФ общие статьи на дозированные лекарственные формы (6), общие монографии (2), монографии на иммуносыворотки (4) и шовный материал (7) для применения в ветеринарии. В целом, заложена общая основа фармакопейной стандартизации ЛС для применения в ветеринарии, но пока еще не охвачено значительное количество частных монографий ЕФ по ветеринарным вакцинам (81). В настоящее время перед ФЦ стоит проблема разработки концепции введения требований на ветеринарные ЛС в ГФУ, т.е. проблема соотношения европейской и национальной частей статей. Эта работа требует более активного сотрудничества с соответствующими отечественными уполномоченными органами.

Таблица 1

СООТНОШЕНИЕ ТЕКСТОВ ЕФ И ГФУ II

Наименование раздела	ЕФ 8.2	ГФУ II [3]	% охвата
Общие статьи и тексты	2969	2951	99.4
Вакцины	143	57	39.9
Иммуносыворотки	12	12	100.0
Радиофармацевтические препараты	70	1	1.4
Шовный материал	12	12	100.0
Лекарственное растительное сырье	273	170	62.3
Гомеопатия	28	6	21.4
Субстанции	1674	372	22.2
Готовые лекарственные средства	—	135	—
Экстемпоральные лекарственные средства	—	6	—
Диетические добавки	—	1	—

б) Диетические добавки. Большой проблемой для Украины является качество диетических добавок (ДД), которые занимают пограничную область между ЛС и пищевыми продуктами. В USP включено большое количество текстов, посвященных качеству ДД. Данные тексты носят рекомендательный характер. Однако они устанавливают фармакопейный стандарт качества ДД, который оказывает существенное влияние на рынок ДД.

Членство в ЕФ допускает наличие национальных статей, если они не противоречат требованиям монографий ЕФ. Статус подобных статей такой же, как и соответствующих разделов, гармонизованных с ЕФ, если нет других указаний.

Учитывая это, по согласованию с Академией медицинских наук Украины, в ГФУ II впервые введена общая статья «Диетические добавки», носящая рекомендательный характер. Основная ее цель — ввести ДД в фармакопейный процесс с последующим формированием национальной концепции их качества.

в) Основные достижения ГФУ второго издания:

— ГФУ II — это первая фармакопея Украины в качестве постоянного члена ЕФ;

— ГФУ II отражает достаточно высокий уровень развития фармацевтической отрасли Украины, опирающейся на надлежащие практики GxP;

— ГФУ II является платформой для дальнейшего развития отечественной фармацевтической отрасли в рамках Ассоциации с ЕС.

VII. КОНЦЕПЦИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ГФУ

С 1 января 2016 г. Украина вступила в Ассоциацию с Европейским союзом. Для формирования концепции дальнейшего развития ГФУ следует четко ответить на основной вопрос: какая фармакопея нужна Украине в условиях членства в ЕФ и Ассоциации с ЕС в современных условиях глобальных мировых процессов фармакопейной гармонизации.

В настоящее время ситуация в Украине характеризуется следующими особенностями.

— Украина является членом ЕФ. Поэтому требования ЕФ являются обязательными в Украине.

— Национальные требования не должны устанавливать дополнительные, по сравнению с ЕФ, требования к качеству ЛС. Данное положение не относится к объектам, не описанным в ЕФ (ГЛС, ЭЛС, ДД и т.д.).

— ЕФ выпускает три Дополнения в год. Большую часть актуализированного материала составляют монографии на субстанции. Общие статьи актуализируются в гораздо меньшей степени.

— В настоящее время в ГФУ входит лишь 22 % действующих монографий ЕФ, и актуализация их в ЕФ проходит достаточно часто. Учитывая это, а также реальные финансовые и кадровые ресурсы ФЦ, следует признать, что ФЦ не в состоянии обеспечивать своевременную актуализацию монографий ЕФ в ГФУ. В условиях обязательности требований ЕФ в Украине это может привести к заметному отставанию уровня ГФУ от ЕФ.

— В настоящее время требования GMP в Украине являются обязательными. Учитывая это, а также наличие систем качества на фармацевтических предприятиях, контроль качества субстанций производится практически исключительно на предприятиях, то есть фармакопейные монографии на субстанции

уже потеряли актуальность для государственного контроля. При этом передовые предприятия уже работают в режиме онлайн по текущим монографиям ЕФ. Принимая во внимание также практически полное отсутствие национальных частей в монографиях на субстанции, это приводит к тому, что переводы монографий ЕФ на субстанции в ГФУ становятся, в перспективе, ненужными.

— В отличие от монографий на субстанции, общие статьи ЕФ широко используются и для государственного контроля, а также часто содержат национальные части (носящие в ГФУ II рекомендательный характер), поэтому необходимость их перевода в ГФУ на ближайшую перспективу сохранится.

— Особое значение имеют монографии ЕФ на ЛРС. Учитывая отсутствие обязательности GACP, а также специфику медицинского применения ЛРС в Украине, для нормального функционирования отечественных фитопроизводств необходимы значительные национальные части в дополнение к монографиям ЕФ на ЛРС (или полностью национальные статьи). Поэтому переводы монографий ЕФ на ЛРС, если они имеют национальные части, сохранятся в обозримом будущем.

Учитывая вышесказанное, разработана следующая стратегическая концепция дальнейшего развития ГФУ:

1) в ближайшем будущем предполагается отказаться от перевода монографий ЕФ на субстанции в ГФУ и перейти на прямое их действие на английском языке;

2) в перспективе предполагается полностью отказаться от перевода гармонизованных с ЕФ текстов и перейти на публикацию только национальных текстов (национальных частей и чисто национальных статей). Такая практика довольно характерна для ряда стран-членов ЕФ, например, Франции. Безусловно, такой подход потребует решения, кроме научных, ряда юридических вопросов (например, о статусе языка) и займет длительное время;

3) ГФУ ставит целью разработку национальных статей. К ним относятся:

- а) монографии на ГЛС;
- б) национальные требования к ЛРС;
- в) экстенпоральные лекарственные средства;
- г) диетические добавки;
- д) медицинская косметика;
- е) медицинская техника;

г) «поддерживающие» статьи (стандартные образцы, метрология, валидация и т.д.);

4) поскольку разработка национальных статей требует обширных научных исследований, предполагается широкое привлечение волонтеров, прежде всего, сотрудников Национального фармацевтического университета и других научных и образовательных учреждений Украины.

Монографии на ГЛС. Предполагается расширить номенклатуру монографий на ГЛС с тем, чтобы они охватывали большую часть рынка ЛС. В перспективе предполагается перейти к контролю ГЛС на рынке не по спецификациям производителя, а по монографиям ГФУ на ГЛС. При разработке этих монографий предполагается и далее широко использовать монографии USP и BP, с которыми у ФЦ есть соответствующие договоры, а также Належащую фармакопейную практику (GPP), которая разрабатывается

под эгидой ВОЗ и в настоящее время близка к завершению.

Экстемпоральные лекарственные средства (ЭЛС). Анализ практики использования ЭЛС в разных странах показал, что она опирается на национальные традиции и отражает уровень развития отечественного аптечного производства ЛС. Это предполагает формирование национальной фармакопейной концепции качества ЭЛС. Основные проблемы при этом следующие:

- как требования общих статей ГФУ к качеству ЛС должны обеспечиваться для ЭЛС? Прежде всего, это относится к таким испытаниям, как «Однородность содержания», «Растворение» и биологическим испытаниям;

- что такое валидация производства ЭЛС?

- какой должен быть формат частных статей (монографий) на ЭЛС и на каком этапе их требования должны применяться?

- как проводить валидацию методик анализа ЭЛС?

- как решать проблему качества субстанций для ЭЛС и сроков их годности в аптеках?

- реальные сроки годности ЭЛС.

Значительная часть данных проблем уже решена, что позволяет в ближайшем будущем сформировать фармакопейную концепцию качества ЭЛС и приступить к публикации в ГФУ монографий на ЭЛС.

Диетические добавки (ДД). Вопросы качества ДД наиболее полно отражены в USP. В соответствии с Договором с USP, ФЦ Украины имеет право использовать тексты USP для разработки ГФУ. Однако критический анализ текстов USP, посвященных ДД, показал, что данные статьи мало применимы к ДД, производимым предприятиями Украины, поскольку номенклатура их существенно отличается. Существенно отличаются также уровень производства, реализации и законодательного регулирования ДД в США и Украине. Поэтому необходима национальная концепция качества ДД, которая позволит сформировать формат общих и частных статей ГФУ на ДД. Работы в данном направлении проводятся совместно с Институтом гигиены и медицинской экологии им. О. М. Марзеева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1 и 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
2. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. Доповнення 1. 2004. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»; 2008. Доповнення 3. 2009. Доповнення 4. 2011.
3. Державна Фармакопея України. В 3-х томах. 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Том 1. 2015. Том 2. 2014. Том 3. 2014.
4. Гризодуб АИ, Левин МГ, Леонтьев ДА. и др. Аттестация стандартных образцов. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств. Фармаком 1999; (2): 46–51.
5. Гризодуб АИ, Леонтьев ДА, Левин МГ. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ. Фізіологічно активні речовини 2001; 1(31): 32–44.
6. Гризодуб АИ, Архипова НН, Кожушко ГИ. и др. Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: учет факторов неоднородности. Фармаком 2003; (3): 5–19.
7. Гризодуб АИ, Георгиевский ГВ, Тихоненко ТМ, Георгиевский ВП. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины. Фармаком 2004; (4): 3–17.
8. Гризодуб АИ. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Фармаком 2006; (1–2): 35–44.
9. Гризодуб АИ, Товмасын ЕК. Проблемы стандартизации гомеопатических готовых лекарственных средств. Фармаком 2007; (1): 13–18.
10. Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Метрологический контроль качества результатов измерений. Фармаком 2007; (2): 16–25.
11. Гризодуб АИ. Применение спектрофотометрии в контроле качества лекарственных средств. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 1. Харків: НТМТ; 2011. С. 96–202.
12. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»; 2016.
13. Леонтьев ДА. Фармацевтические стандартные образцы. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3. Харків: НТМТ; 2011. С. 1064–1117.
14. Сур СВ, Зволинская НН. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий контроля качества лекарственных средств. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3. Харків: НТМТ; 2011. С. 1178–1219.
15. Гризодуб АИ, Евтифеева ОА, Проскурина КИ. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов. Фармаком 2012; (3): 7–30.
16. Котов АГ. Фармакопейні аспекти стандартизації якості лікарської рослинної сировини і препаратів на її основі: дис. ... д-ра фарм. наук. Харків; 2013.
17. Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Метрологический контроль результатов анализа. Специфика применения концепции неопределенности в фармацевтическом анализе. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013; 4(5): 68–75.
18. Дмитриева МВ, Лукьянова ИС, Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Идентификация действующего вещества методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области в рамках 10 раунда Программы профессионального тестирования лабораторий: аттестация тестовых образцов, критерии оценивания, анализ результатов. Фармаком 2014; (4): 5–12.

ОБ АВТОРАХ

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Украина, 61085, Харьков, ул. Астрономическая, 33.

Гризодуб Александр Иванович. Директор, научный руководитель проекта «Государственная фармакопея Украины», д-р хим. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гризодуб Александр Иванович; Gryzodub@phukr.kharkov.ua

SCIENTIFIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

A. I. Gryzodub

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center
for Quality of Medicines», 61085, Kharkov, Ukraine

Abstract: The development of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) is based on the following principles: harmonization with the European Pharmacopoeia (EP); consideration of national specificity, self-sufficiency, National System of Pharmacopoeial Reference Standards (PhRS), feedback from users. For implementing the mentioned principles 4 main scientific areas of activity have been developed: proper elaboration of SPU texts, the National System of the PhRS, Proficiency Testing Scheme for medicines control laboratories (PTS), metrological support (in particular the validation of analytical procedures). The specificity of developing texts for SPU 1 (2001) and 2 editions (2016) have been analyzed for the following sections: general chapters, monographs for pharmaceutical substances, finished drug products, herbal medicinal products, compounded preparations, etc. The concept of further development of SPU has also been discussed.

Key words: State Pharmacopoeia of Ukraine; medicines; pharmacopoeial reference standards; Professional Testing Schemes; metrological support; general chapters and specific monographs.

For citation: Gryzodub AI. Scientific aspects of the development of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 19–25.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Vol. 1 and 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of Ukraine. State Enterprise «Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre». 1st ed. Kharkov: RIREH, 2001. Appendix 1. 2004. Appendix 2. Kharkov: State Enterprise «Scientific and Expert Pharmacopoeial Center»; 2008. Appendix 3. 2009. Appendix 4. 2011 (in Ukrainian).
3. State Pharmacopoeia of Ukraine. In 3 vols. 2nd ed. Kharkov: SE «Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality». Volume 1. 2015. Volume 2. 2014. Volume 3. 2014 (in Ukrainian).
4. Gryzodub AI, Levin MG, Leontiev DA, et al. Certification of standard samples. Certification of secondary reference materials for the quantitative chromatographic analysis of drugs. Farmakom 1999; (2): 46–51 (in Russian).
5. Gryzodub AI, Leontiev DA, Levin MG. Metrological aspects of formal methods of quality control of medicines. 1. HPLC Methodology. Fiziologichno aktivni rehoviny; 1(31): 32–44 (in Russian).
6. Gryzodub AI, Arhipova NN, Kozhushko GI, et al. Certification of industrial pellets as test samples for professional testing laboratories for quality control of drugs: managing the heterogeneity. Farmakom 2003; (3): 5–19 (in Russian).
7. Gryzodub AI, Georgievsky GV, Tihonenko TM, Georgievsky VP. Problems of introduction of monographs on herbal drugs in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Farmakom 2004; (4): 3–17 (in Russian).
8. Gryzodub AI. Standard procedures for the validation of methods of quality control of medicines. Farmakom 2006; (1–2): 35–44 (in Russian).
9. Gryzodub AI, Tovmasyan EK. Problems of standardization of homeopathic finished drugs. Farmakom 2007; (1): 13–18 (in Russian).
10. Leontiev DA, Gryzodub AI. Metrological control of the quality of the measurement results. Farmakom; (2): 16–25 (in Russian).
11. Gryzodub AI. Application of spectrophotometry in the quality control of medicines. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 1. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 96–202 (in Russian).
12. Gryzodub O. Standardized validation schemes for drug quality control procedures. Kharkov: State enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»; 2016 (in Russian).
13. Leontiev DA. Pharmaceutical standard samples. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 3. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 1064–1117 (in Russian).
14. Sur SV, Zvolinskaya NN. Vocational testing as a means of standardization of laboratories quality control of medicines. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 3. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 1178–1219 (in Russian).
15. Gryzodub AI, Evtifeeva OA, Proskurina KI. Features of pharmacopoeia approaches to quantification of medicinal plants and summary herbal remedies. Farmakom 2012; (3): 7–30 (in Russian).
16. Kotov AG. Pharmacopoeial aspects of standardization of medicinal plants and drugs based on it. Dr. Pharm. Sci [dissertation]. Kharkiv; 2013 (in Ukrainian).
17. Leontiev DA, Gryzodub AI. Metrological control of analytical results. The specificity of the concept of uncertainty of pharmaceutical analysis. Razrobotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2013; 4(5): 68–75 (in Russian).
18. Dmitrieva MV, Lukianova IS, Leontiev DA, Gryzodub AI. Identification of active substance by absorption spectrophotometry in the infrared region in the 10th round of the Programme of professional testing laboratories: certification of test samples, evaluation criteria, analysis of the results. Farmakom 2014; (4): 5–12 (in Russian).

AUTHORS

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Astronomicheskaya street 33, Kharkov 61085, Ukraine.
Gryzodub AI. Director, scientific director of the project «State Pharmacopoeia of Ukraine». Doctor of Chemical Sciences, professor.

Государственная фармакопея — главный стандарт качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Республике 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 08.06.2016 г.

Резюме: С момента публикации первого издания Государственной фармакопеи Республики Казахстан произошли существенные изменения как в требованиях фармакопеи, так и в понимании ее роли как главного стандарта качества лекарственных средств в республике. Изменения затронули определение фармакопеи, принципы и подходы к гармонизации ее требований с основными фармакопеями мира (Европейская фармакопея, Британская фармакопея, Фармакопея США), структуру и содержание фармакопейных монографий. В статье нашли отражение такие аспекты, как миссия Государственной фармакопеи Республики Казахстан, ее место в системе стандартизации лекарственных средств и механизм функционирования, взаимосвязь требований фармакопеи с Надлежащими фармацевтическими практиками, приоритетность Государственной фармакопеи Республики Казахстан и основных фармакопей, официально признанных в республике. В связи с выходом в свет I тома второго издания Государственной фармакопеи Республики Казахстан рассмотрены статус фармакопеи и ее значимость в контексте произошедших изменений.

Ключевые слова: фармакопея; гармонизация; качество лекарственного средства; общая монография; частная монография.

Библиографическое описание: Мусинов СР, Тулегенова АУ. Государственная фармакопея — главный стандарт качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Республике Казахстан. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 26—30.

В декабре 2015 г. осуществлена публикация I тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан второго издания (ГФ РК 2.0) [1], гармонизированного со стандартами Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи и Фармакопеи США [2—4]. Требования ГФ РК, применяемые в сфере обращения лекарственных средств с 2008 г., стали неотъемлемой частью нормативного регулирования фармацевтического рынка республики. За период функционирования ГФ РК произошли существенные изменения как в требованиях фармакопеи, так и в понимании ее роли как главного стандарта качества лекарственных средств в республике. В связи с выходом в свет второго издания ГФ РК представляется целесообразным рассмотреть статуса фармакопеи и ее значимости в контексте произошедших изменений.

Создание ГФ РК осуществляется впервые за всю многовековую историю становления и развития казахской государственности.

В период существования Казахстана в составе России, а затем СССР, государственный контроль качества лекарственных средств проводился благодаря стандартам и положениям Государственной российской фармакопеи, а начиная с 1926 г. — Государственной фармакопеи СССР (ГФ СССР). Однако в новых экономических условиях развитие фармацевтического рынка Казахстана как суверенного государства имело свои особенности, которые не могли быть в полной мере регламентированы прежними правовыми актами, в том числе советскими изданиями фармакопеи. Современная концепция качества лекарственных средств на глобальном уровне, значительный прогресс в технике аналитического экспери-

мента неизбежно привели к устареванию многих положений ГФ СССР XI изд.

В сложившихся исторических условиях создание национальных фармакопейных стандартов определено главной государственной задачей как насущное требование времени в целях охраны здоровья общества. Впервые необходимость создания ГФ РК определена Указом Президента Республики Казахстан, имеющим силу закона, от 23 ноября 1995 г. № 2655 «О лекарственных средствах». Дальнейшее развитие вопроса разработки национальных фармакопейных стандартов нашло отражение в Законе Республики Казахстан от 13 января 2004 г. № 522-III «О лекарственных средствах».

Важным шагом в развитии государственного контроля качества лекарственных средств в республике в отсутствие национальных фармакопейных стандартов явилось признание основных фармакопей мира — Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи, Фармакопеи США и Немецкой гомеопатической фармакопеи (Приказ Комитета фармации, фармацевтической и медицинской промышленности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11 февраля 2004 г. № 21 «О признании международных фармакопей и классификации лекарственных средств на территории Республики Казахстан»).

Создание ГФ РК осуществляется при государственной поддержке с 2005 г. Первое издание фармакопеи опубликовано в трех томах на государственном (казахском) и русском языках [5—7]. I и II тома утверждены и введены в действие в 2008 г., III том — в 2015 г. Законодательный статус ГФ РК установлен

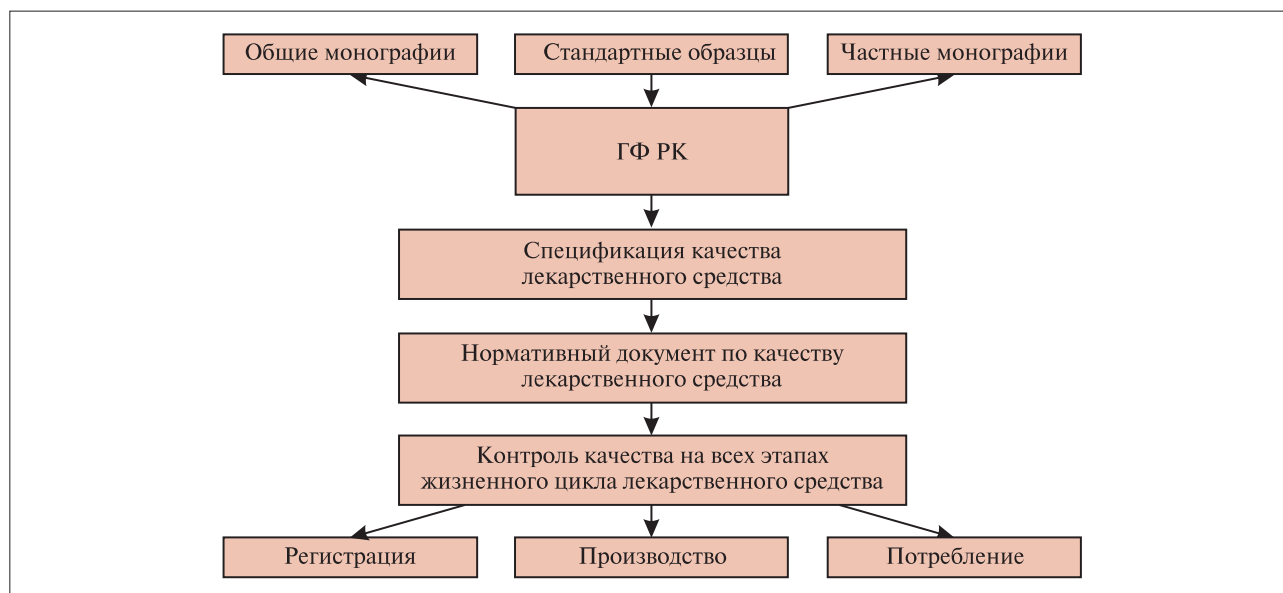


Рис. 1. Механизм функционирования Государственной фармакопеи Республики Казахстан

Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

Организацией-разработчиком ГФ РК является 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. «Национальный центр» представляет ГФ РК в фармакопейных и регуляторных органах на глобальном уровне. С целью развития национальных фармакопейных стандартов и их гармонизации в рамках ЕАЭС в ее структуре образован Центр разработки и совершенствования ГФ РК и Фармакопеи ЕАЭС. В составе центра функционирует Фармакопейная комиссия, предназначенная для рассмотрения и одобрения проектов фармакопейных монографий, а также решения любых вопросов в области фармакопейной стандартизации.

Помимо научного коллектива «Национального центра экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения и медицинской техники» в работе над Государственной Фармакопеей Республики Казахстан участвовали сотрудники научно-исследовательских институтов и лабораторий Российской Федерации, Украины, республиканских ведомств, отечественных предприятий фармацевтической промышленности [5].

Функционирование фармакопей во всем мире определяется их миссией. Различие ее формулировок во всех случаях не отражается на сути, которая, в основном, сводится к одному — охране здоровья общества путем создания государственных стандартов качества лекарственных средств, способствующих обеспечению населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами. Тот же смысл заложен в миссию ГФ РК, придавая ее целям подлинно гуманный характер.

Требования ГФ РК, как и многих фармакопей мира, распространяются не только на лекарственные средства, но и на изделия медицинского назначения. В связи с этим, первоначальное определение ГФ РК ныне претерпело изменение, включающее указанную

категорию средств, применяемых в медицинской практике. Таким образом, **ГФ РК представляет собой свод государственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств и изделий медицинского назначения.**

ГФ РК занимает центральное место в системе стандартизации лекарственных средств. Фармакопея устанавливает предельный допустимый уровень качества лекарственных средств, гарантируемый государством. Уровень качества, регламентируемый спецификациями производителей, должен быть не ниже, но даже жестче фармакопейных требований. На основании спецификации производителя по согласованию с уполномоченным органом составляется нормативный документ по качеству лекарственного средства, предназначенный для контроля качества на всех стадиях его жизненного цикла. Таким образом, требования фармакопеи охватывают полный жизненный цикл лекарственных средств. Подобный механизм функционирования определяет роль ГФ РК как главного инструмента государственного регулирования качества лекарственных средств (рис. 1).

Фармакопея неразрывно связана с Надлежащими фармацевтическими практиками (GxP). Надлежащие фармацевтические практики призваны обеспечивать соответствие требованиям фармакопеи от серии к серии для каждой единицы лекарственной формы. С другой стороны, необходимость выполнения требований фармакопеи стимулирует внедрение и постоянное поддержание GxP в сфере обращения лекарственных средств. Наряду с Надлежащими фармацевтическими практиками ГФ РК является важнейшим фактором обеспечения конкурентоспособности и экспортоориентированности отечественной фармацевтической продукции. В определяющей степени этому способствует и гармонизация ГФ РК с основными фармакопеями мира.

Гармонизация со стандартами основных фармакопей мира является главным принципом, положенным в основу создания ГФ РК. Для приобретения опыта разработки национальных фармакопейных стандартов республикой осуществлен ряд важных шагов по вступлению в ведущие фармакопейные ор-



Рис. 2. Приоритетность фармакопей в Республике Казахстан

ганизации мира, например, в Европейскую фармакопейную комиссию Совета Европы в качестве страны-наблюдателя (июнь 2006 г.), в Фармакопейную конвенцию США сначала в качестве страны-наблюдателя (июль 2009 г.), а затем полноправного члена (ноябрь 2010 г.). Статус страны-наблюдателя или члена в ведущих фармакопейных организациях мира, помимо опыта фармакопейной стандартизации, позволяет решать следующие задачи:

- определение национальных подходов и путей развития в данной области;
- возможность гармонизации с требованиями основных фармакопей мира;
- привлечение к работе экспертных групп;
- участие в образовательных или научных программах;
- аккредитация испытательных лабораторий и вступление их в Единую сеть официальных лабораторий контроля качества лекарственных средств Совета Европы (OMCL GEON);
- включение в глобальную фармакопейную деятельность (например, создание Глобального фармакопейного индекса, участие в подготовке руководства ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика» (GPP) и др.);
- позиционирование ГФ РК как национальной фармакопеи независимого государства.

Обязательным условием гармонизации с основными фармакопеями мира является соблюдение ав-

торских прав их правообладателей, что требует официального разрешения на гармонизацию фармакопейных текстов. В соответствии с данным условием получено разрешение Европейского директората по контролю качества лекарственных средств Совета Европы (EDQM) в 2007 г., заключены соглашения с Фармакопейной конвенцией США (USP) в 2010 г. и Агентством Великобритании по регулированию обращения лекарственных средств и продуктов здравоохранения (MHRA) в 2014 г. Таким образом, в настоящее время ГФ РК гармонизирована с тремя основными фармакопеями мира — Европейской фармакопеей, Британской фармакопеей и Фармакопеей США [2–4].

Применение стандартов действующих в республике фармакопей осуществляется по принципу их приоритетности. Первый уровень приоритетности отводится ГФ РК как главному национальному стандарту качества лекарственных средств. При отсутствии в ней отдельных монографий или в случае их поздней актуализации применяются соответствующие монографии других фармакопей, с которыми гармонизирована ГФ РК (рис. 2).

В настоящее время ГФ РК включает 191 общий раздел, 24 общих текста и 90 общих монографий (рис. 3). Изложенные в них общие требования распространяются на испытания и методы испытаний, реактивы, упаковочные материалы и контейнеры, субстанции для фармацевтического применения, ле-

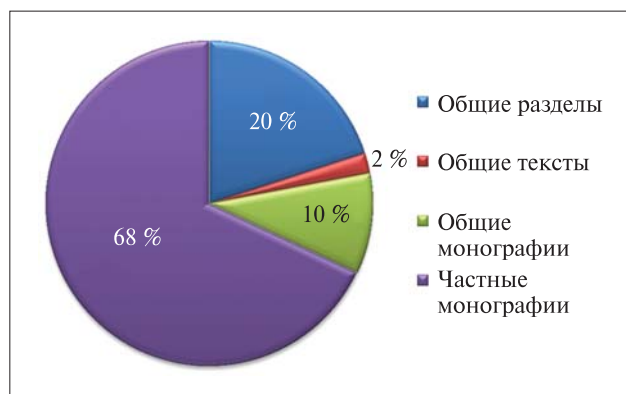


Рис. 3. Структура Государственной фармакопеи Республики Казахстан

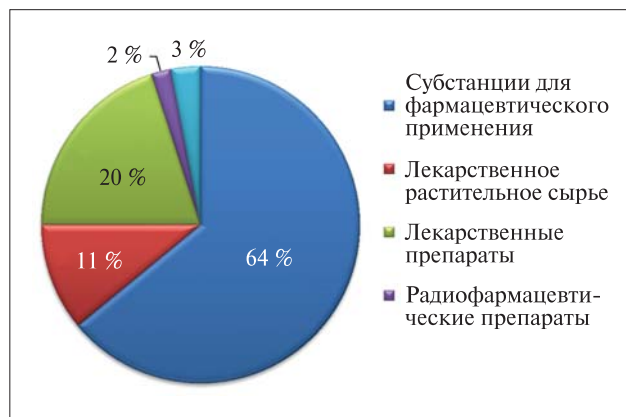


Рис. 4. Частные монографии Государственной фармакопеи Республики Казахстан на лекарственные средства (распределение по видам)

карственные формы, лекарственные препараты, в том числе гомеопатические препараты, радиофармацевтические препараты, биологические продукты, лекарственные растительные средства, морфологические группы лекарственного растительного сырья, изделия медицинского назначения (катетеры внутрисосудистые, шовные материалы).

Наряду с общими монографиями ГФ РК содержит 646 частных монографий, регламентирующих требования к показателям качества, методикам испытаний и критериям их приемлемости (рис. 4). Частные монографии распространяются на субстанции для фармацевтического применения, в том числе активные субстанции и вспомогательные вещества, лекарственные препараты в различных лекарственных формах, лекарственное растительное сырье и лекар-

ственные растительные препараты, радиофармацевтические препараты и исходные материалы для радиофармацевтических препаратов, медицинские иммунобиологические препараты (вакцины, иммуноглобулины).

Основными пользователями фармакопеи являются разработчики, производители и дистрибьюторы лекарственных средств, аптечные организации, лаборатории контроля качества, регуляторные и экспертные органы, научные и образовательные учреждения.

Требования ГФ РК обязательны для всех предприятий и организаций Республики Казахстан, занимающихся производством, изготовлением, реализацией, хранением, экспертизой, регистрацией, контролем и применением лекарственных средств.

Создание ГФ РК имеет важное социальное, экономическое и научное значение, так как благодаря установленным стандартам, фармакопея является:

- главным инструментом государственного регулирования качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения на рынке республики;
- основой экспертизы и контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения для регуляторных и экспертных органов;
- фактором, определяющим конкурентоспособность и экспортоориентированность отечественной фармацевтической продукции;
- эффективным инструментом защиты рынка от недоброкачественной и фальсифицированной продукции;
- фактором, стимулирующим развитие научных исследований по разработке лекарственных средств и изделий медицинского назначения;
- учебным и справочным пособием при подготовке фармацевтов и химиков в высших и средних специальных учебных заведениях.

Создание ГФ РК является важным достижением независимого Казахстана, проявлением заботы государства о здоровье общества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 2-е изд. Т. I. Алматы: Жибек жолы; 2015.
2. European Pharmacopoeia 8.0–8.8. Strasbourg: Council of Europe, EDQM.
3. British Pharmacopoeia 2016. London: The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
4. U. S. Pharmacopoeia. National Formulary USP 38 — NF 33. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. I. Алматы: Жибек жолы; 2008.
6. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. II. Алматы: Жибек жолы; 2008.
7. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. III. Алматы: Жибек жолы; 2014.

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.

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Муслинов Серикбол Рахимканович; farm@dari.kz

THE STATE PHARMACOPOEIA — MAIN STANDARD OF QUALITY OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

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: Since the publication of the first edition of the Republic's of Kazakhstan State Pharmacopoeia (RKSP) there have been significant changes in the requirements for the pharmacopoeia, and in the understanding of its role as the main standard of quality for medicines circulating in the country. The changes affected the Pharmacopoeia's definition, principles of and approaches to harmonization of its requirements with the leading world pharmacopoeias (European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia), as well as the structure and content of pharmacopoeial monographs. The article dwells upon such aspects as the RKSP mission, its place in the drugs standardization system and functioning mechanism, the interrelation with the requirements of the good practices (GXP), ranking of the RKSP and the leading pharmacopoeias officially recognized in the country. In connection with the publication of Volume I of the RKSP 2.0 the article discusses the status of the Pharmacopoeia and its significance in the context of recent changes.

Key words: pharmacopoeia; harmonization; quality of medicines and medical devices; general monograph; specific (individual) monograph.

For citation: Musinov SR, Tulegenova AU. The State Pharmacopoeia — main standard of quality of medicines and medical devices in the Republic of Kazakhstan. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 26–30.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2nd ed. V. I. Almaty: Zhibek Zholy; 2015 (in Russian).
2. European Pharmacopoeia 8.0–8.8. Strasbourg: Council of Europe, EDQM.
3. British Pharmacopoeia 2016. London: The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
4. U. S. Pharmacopoeia. National Formulary USP 38 — NF 33. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
5. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. I. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
6. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. II. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
7. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. III. Almaty: Zhibek Zholy; 2014 (in Russian).

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.

Российские военные фармакопеи в системе военного здравоохранения

Ю. В. Мирошниченко, В. Н. Кононов, А. Б. Перфильев

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
194044, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила 18.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Развитие России на рубеже XVII–XVIII веков привело к необходимости формирования регулярной армии и военного флота, способных отстаивать государственные интересы. Вместе с этим развивалось и военное здравоохранение, в том числе и такая его важнейшая компонента, как лекарственное обеспечение войск (сил). Решению этой государственной задачи в немалой степени способствовало издание отечественных военных фармакопей, первый выпуск которых датирован 1765 г. Издаваемые вначале на латыни, а затем на русском языке (1866 г.) они включали в себя наиболее значимые достижения не только военной, но и гражданской медицинской науки и практики и способствовали обеспечению должного качества медицинской помощи российским воинам.

Ключевые слова: военная фармакопея; качество; лекарственные средства; лекарственный препарат; фармакопейная статья.

Библиографическое описание: Мирошниченко ЮВ, Кононов ВН, Перфильев АБ. Российские военные фармакопеи в системе военного здравоохранения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 31–34.

Становление и дальнейшее развитие отечественного военного здравоохранения неразрывно связано с развитием государства Российского в различные исторические периоды его существования, включая постоянную необходимость обеспечения его территориальной целостности. Исходя из этого к важнейшим задачам, стоящим перед органами государственной власти, относилась организация обеспечения лекарственными средствами войск.

Основные преобразования, изменившие организационные основы обеспечения лекарственными средствами войск и подходы к определению их качества, были осуществлены Петром I и его сподвижниками.

Именно в этот период появились первые труды отечественных ученых, которые позволили российским военным медикам на совершенно новом уровне наладить оказание помощи раненым и больным в ходе Северной войны за выход к Балтийскому морю (1700–1721 гг.) [6, 7].

В 1765 г., с учетом накопленного в многочисленных войнах опыта (Русско-персидская война, Русско-турецкая война, Русско-шведская война, Семилетняя война и др.) накануне Русско-турецкой войны (1768–1774 гг.) под эгидой Медицинской коллегии издается первая в России военная фармакопея, написанная, в соответствии с традициями, на латинском языке — «Pharmacopoea castrensis» («Фармакопея полевая»). В ней была дана характеристика лекарственным средствам, входившим в так называемые «ящики хирургов», ставшие прообразом современных комплектов медицинского имущества, используемых для оснащения и обеспечения работы полевых медицинских формирований (рис. 1).

При составлении первой «Pharmacopoea castrensis» была принята алфавитная система расположения фармакопейных статей. В эту фармакопею были включены только оправдавшие себя при оказании медицинской помощи раненым и больным лекарственные средства. Первый раздел полевой (военной)

фармакопеи «Catalogue legionarius» («полковой каталог») содержал 191 наименование лекарственных средств, в том числе 21 — химического происхождения, 82 — растительного происхождения (лекарственное растительное сырье) и 88 — галеновых препаратов. При этом среди лекарственных средств химического происхождения значительное место занимали препараты на основе ртути и сурьмы. Из лекарственного растительного сырья в «полковой каталог» вошли: сабур, миндаль, можжевельные ягоды, хинная корка, цветы ромашки, донника и бузины, трава мяты, мелиссы, шалфея, александрийский лист, рвотный корень, семена аниса и др. Галеновые препараты были представлены настояками хины, полыни, горечавки и др. Иностранные лекарственные средства составляли порядка 15 % от общего числа (например, бальзамы копайский и перуанский, опий, семена сабадиллы, различные смолы и др.). Второй раздел включал 47 прописей лекарственных препаратов в различных лекарственных формах (пластыри, мази, уксусомеды). В фармакопее также был представлен перечень хирургических инструментов, которые должны быть у полкового врача (*Instrumenta chirurgica in legionaris cistis adservanda*) или в «ящиках хирургов» [1, 2, 5, 6].

О важной роли военной фармакопеи для всего здравоохранения России свидетельствует то, что она вышла намного раньше, чем первая отечественная гражданская фармакопея «Pharmacopoea Rossica» («Фармакопея России», 1778 г.).

В 1779 г. вышло второе издание полевой (военной) фармакопеи, названное «Pharmacopoea Castrensis Rossica» («Российская полевая фармакопея»). В отличие от предыдущего издания в состав приложений был включен так называемый «полковой каталог», причем номенклатура лекарственных средств в нем была увеличена до 212 наименований [7, 11].

Исходя из специфических условий оказания медицинской помощи в плавании, а также с учетом ранга военных кораблей российского флота в 1783 г. из-

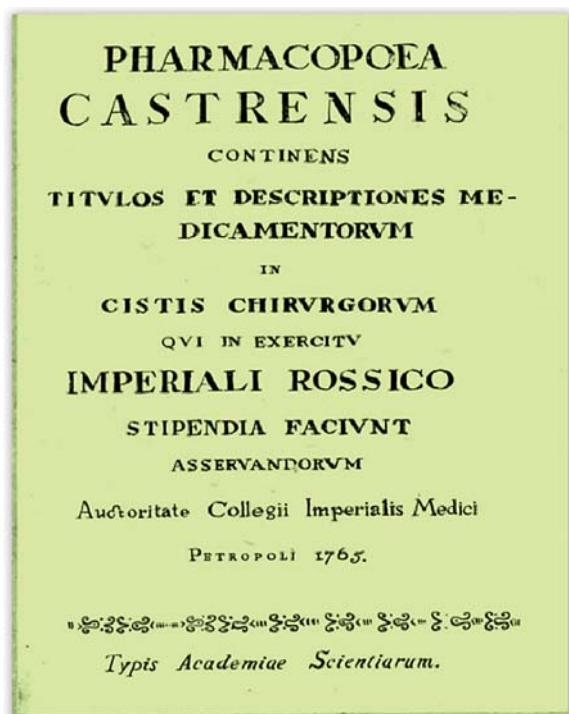


Рис. 1. «Pharmacopoea castrensis» («Фармакопея полевая»), 1765 г.

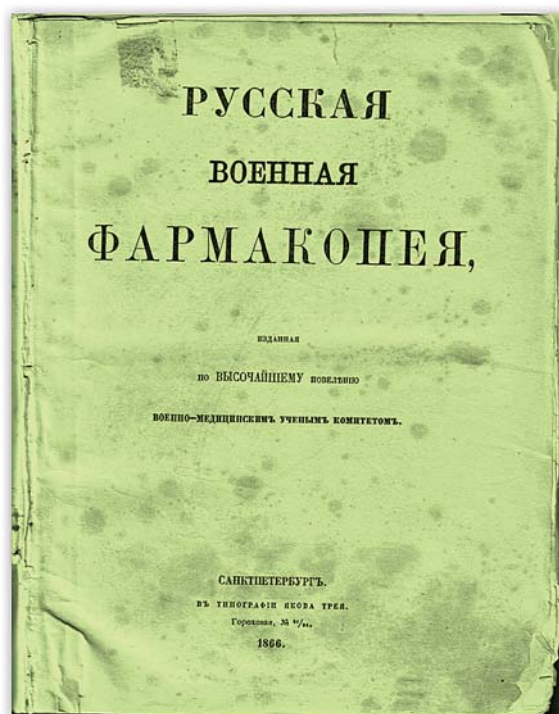


Рис. 2. Первое издание «Русской военной фармакопеи» (на русском языке), 1866 г.

дается «Pharmacopoea navalis rossica» («Русская морская фармакопея») или «Аптека для российского флота или роспись всем нужным лекарствам, коих по рангу корабля для шести месяцев вояжа в корабельном ящике иметь должно» (автор — Андрей (Генрих) Бахерахт (Heinrich Bacheracht), главный доктор российского флота), где впервые некоторые статьи приводятся на русском языке.

«Аптека...» содержала описание порядка 150 лекарственных средств, предметов ухода и хозяйственных принадлежностей для линейных кораблей (100-, 74- и 66-пушечных) и 32-пушечного фрегата. Обращает на себя внимание многообразие лекарственных форм — это и «глазная вода», и густая припарка с горчицей, и «разбивающая припарка» Балдингера (на основе камфоры и спирта) и др.

В 1808 г. под редакцией Якова Васильевича Виллие¹ (James Wylie) выходит подготовленное в Императорской медико-хирургической академии (сейчас — Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова) очередное издание полевой (военной) фармакопеи. В дальнейшем ученые и специалисты академии активно участвуют в подготовке всех военных и практически всех гражданских отечественных фармакопей. В ней существенно пересматривается номенклатура лекарственных средств, при этом особое внимание уделяется отечественным препаратам.

¹ Баронет Виллие Яков Васильевич (1768–1854 гг.) — выдающийся военный врач и организатор отечественного здравоохранения, лейб-хирург российского императорского двора (императоров Павла I, Александра I и Николая I), тайный советник. В 1808–1838 гг. — первый президент Императорской медико-хирургической академии (возглавлял академию 30 лет).

Новое издание полевой (военной) фармакопеи внесло весомый вклад в функционирование военного здравоохранения России в годы Отечественной войны 1812 г., а также многочисленных войн первой половины XIX века [1–4].

В 1854 г. при медицинском департаменте военного министерства создается военно-медицинский ученый комитет для разработки новой военной фармакопеи. Его организационное ядро составили ученые и сотрудники Императорской медико-хирургической академии — В. В. Пеликан, Ю. К. Трапп, П. Ф. Горянинов, Н. И. Козлов, Н. Н. Зинин и др. Работа над первой Русской военной фармакопеей на русском языке длилась достаточно долго — она вышла только в 1866 г.² (рис. 2).

В ходе работы над этим изданием военной фармакопеи был учтен опыт медицинского обеспечения русских войск во время Крымской войны (1853–1856 гг.).

В первое издание Русской военной фармакопеи на русском языке вошли наиболее востребованные тогда в военном здравоохранении средства. Фармакопейные статьи располагались в алфавитном порядке без нумерации и дифференциации, но в новой транскрипции. Лекарственных средств химического происхождения было 235 наименований, растительного — 440 и животного — 58. Помимо этого фармакопея содержала 26 общих статей.

Статья на лекарственное средство начиналась с его наименования на латинском языке, затем перечислялись наиболее часто употребляемые синонимы на латыни, потом русские, немецкие и французские названия веществ. Если лекарственное средство имело растительное или животное происхождение, то

² Военная фармакопея переиздается в 1896 г. и в 1913 г.

обязательно указывалось ботаническое или зоологическое название растения или животного, а также их класс, разряд и семейство, когда и где проводится сбор. В случае описания лекарственного средства химического происхождения приводилась формула или химический состав. В статье также были включены описания физико-химических свойств веществ, реакции подлинности, методы количественного определения (как правило — весовой). Для многих препаратов указывались высшие дозы. Фармакопея имела ряд приложений: описание реактивов и приборов для них; таблицы противоядий; перечень ядовитых веществ, которые должны храниться отдельно под замком; таблицы медицинского веса и меры процентного содержания безводных кислот в разведенных, а также безводных щелочей в водных растворах и др. [10, 11].

Необходимо отметить, что издание первой Русской военной фармакопеи на русском языке во многом способствовало успешному реформированию не только военного, но и гражданского здравоохранения России.

После 25-летнего перерыва была образована комиссия под председательством профессора Н. В. Соколова, на которую возлагались задачи по пересмотру первого издания военной фармакопеи и разработка ее второго издания, Высочайше утвержденного в 1896 г.

Во втором издании Российской военной фармакопеи статьи были пронумерованы, помимо этого усовершенствовалась их структура: вначале указывалось латинское и русское наименование лекарственного средства, затем приводилось описание его ботанических (биологических), физических или химических свойств, характерные качественные реакции, подтвержденный опытным путем количественный выход (количественное содержание), особенности хранения и дозирования. Номенклатура лекарственных средств подверглась существенной переработке.

Это издание военной фармакопеи содержало 634 статьи, в том числе: на лекарственные средства химического происхождения — 231, растительного — 349 и животного — 28; на лекарственные средства в форме растворов — 11, экстрактов — 28, настоек — 41, мазей — 22, масел — 30; на медицинские газы — 2 и общие статьи — 26. Перечень реактивов и титрованных растворов состоял из 148 наименований.

Следует отметить, что военно-медицинский учебный комитет обязывал руководствоваться предписаниями военной фармакопеи как при изготовлении лекарственных средств, так при их приеме или отпуске со складов и из аптечных магазинов. При этом усиливались требования к препаратам, поступающим от производителей. Если описание каких-либо лекарственных средств отсутствовало, то разрешалось использовать Российскую гражданскую фармакопею четвертого издания (1891 г.), а также иностранные фармакопеи или иные печатные научные источники, делая соответствующую запись в лабораторной книге (журнале). При этом новая Российская военная фармакопея уже не напоминала учебник или справочное пособие.

Начало XX века было ознаменовано бурным развитием химии, фармации и фармакологии, что способствовало появлению достаточно большого количества новых лекарственных средств, а также передовых методов контроля их качества. Все это обусловило необходимость разработки третьего издания

Российской военной фармакопеи, которое вышло в 1913 г.

В соответствии с опытом медицинского обеспечения войск русской армии в Русско-японской войне количество статей в новой фармакопее было сокращено до 626. При этом лекарственные средства химического происхождения составляли 264 наименования, растительного происхождения — 320, животного — 20; растворов — 17, мазей — 23, масел — 32, порошков — 14, сывороток — 1, общих статей — 22, прочих — 191. Фармакопейные статьи приводились в алфавитном порядке без нумерации [9].

Списки реактивов и титрованных растворов также подверглись изменению: исключено 14 и включено 43 наименования. Их численность составила 177 наименований [9, 11].

Необходимо отметить, что третье издание военной фармакопеи вобрало в себя все лучшее не только из ее предыдущих изданий, но и из изданных к тому времени гражданских фармакопей России.

Заключение. Масштабные политические, социально-экономические и военные преобразования, осуществленные Петром I, привели к формированию новой державы — Российской Империи, которой много раз пришлось отстаивать свою целостность и независимость. Исходя из этого, деятельность по оказанию медицинской помощи раненым и больным и их возвращению в строй приобрела характер важнейшей государственной задачи. Ее эффективное решение было немыслимо без налаживания лекарственного обеспечения войск (сил), что, в свою очередь, предопределило необходимость разработки отечественных военных фармакопей. Издаваемые вначале на латыни, а с 1866 г. на русском языке, они включали в себя наиболее востребованные в военном здравоохранении лекарственные средства и опирались на последние достижения медицины и фармации. При этом отечественные военные фармакопеи, имевшие самобытные черты, способствовали упорядочиванию обеспечения лекарственными средствами войск (сил) и повышению их качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунин СА, Солодухин ВА, Кононов ВН. Краткий исторический очерк кафедры военно-медицинского снабжения и практической фармации в Военно-медицинской академии. СПб.: Издательство Политехнического университета; 2010.
2. Мирошниченко ЮВ. и др. Вклад Военно-медицинской (Медино-хирургической) академии в развитие фармации и системы медицинского снабжения (к 215-й годовщине образования Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова). Вестник Российской военно-медицинской академии 2013; 4(44): 247–51.
3. Мирошниченко ЮВ. и др. На передовых рубежах российской фармации — от кафедры *materia medica* до кафедры военно-медицинского снабжения и фармации. Военно-медицинский журнал 2013; 8: 74–78.
4. Мирошниченко ЮВ. и др. Роль Военно-медицинской академии в формировании отечественной системы фармацевтического образования (к 210-й годовщине начала преподавания фармации в Военно-медицинской академии). Вестник Российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 161–7.
5. Мирошниченко ЮВ. и др. Становление и развитие отечественной военной фармации (сообщение первое). Вестник Российской военно-медицинской академии 2007; 2(22): 179–84.
6. Мирошниченко ЮВ. и др. Становление и развитие отечественной военной фармации в XIX–XX вв. Вестник Российской военно-медицинской академии 2010; 1(29): 190–2.

7. Нагибович АР. и др. Очерки истории российской военной фар-
мации и медицинского снабжения войск в войнах России и
СССР. СПб.: Фарос плюс; 2002.
8. Российская военная фармакопея. 2-е изд. СПб.: Типо-Литогра-
фия Р. Голике; 1896.
9. Российская военная фармакопея. 3-е изд. СПб.: Военная типо-
графия Императрицы Екатерины Великой; 1913.
10. Русская военная фармакопея. СПб.: Типография Я. Трея; 1866.
11. Семенченко ВФ. Хроника фармации. М.: Альфа-М; 2007.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Мирошниченко Юрий Владимирович. Заместитель начальника по медицинскому снабжению, заведующий кафедрой военно-медицинского снабжения и фармации, д-р фарм. наук, проф.

Кононов Владимир Николаевич. Заместитель начальника кафедры военно-медицинского снабжения и фармации, канд. фарм. наук.

Перфильев Александр Борисович. Старший преподаватель кафедры военно-медицинского снабжения и фармации, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мирошниченко Юрий Владимирович; vmeda-na@mil.ru

RUSSIAN MILITARY PHARMACOPOEIAS IN THE MILITARY HEALTH SYSTEM

Yu. V. Miroshnichenko, V. N. Kononov, A. B. Perfiliev

Federal state budgetary military educational institution of higher professional education
«Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation,
194044, St. Petersburg, Russia

Abstract: The development of Russia at the turn of the XVII–XVIII centuries led to the necessity of building a regular army and naval forces, capable of defending the national interests. At the same time the military health care was also developing, including its most important part, such as medicines supply to troops (forces). The publication of domestic military pharmacopoeias significantly contributed to the solution of the mentioned national task. The first edition of the military pharmacopoeia was dated 1765. Military pharmacopoeias were primarily published in Latin and then in Russian (1866). They included not only military science advanced achievements, but also civilian medical science and practices and contributed to ensuring the proper quality of medical aid to Russian soldiers.

Key words: military pharmacopoeia; quality; medicines; medicinal product; monograph.

For citation: Miroshnichenko YuV, Kononov VN, Perfiliev AB. Russian military pharmacopoeias in the military health system. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 31–34.

REFERENCES

1. Bunin SA, Soloduhin VA, Kononov VN. A brief historical study of the department of military medical supply and pharmacy practice at the Military Medical Academy. St. Petersburg: Izdatelstvo Politehnicheskogo universiteta; 2010 (in Russian).
2. Miroshnichenko YuV, et al. Contribution of Military Medicine (Medical and surgical) Academy in the development of pharmacy and medical supply system (to the 215th anniversary of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov). Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii 2013; 4(44): 247–51 (in Russian).
3. Miroshnichenko YuV, et al. At the forefront of the Russian pharmacy — from the Department of materia medica to the Department of Military Medicine and Pharmacy supplies. Voennno-meditsinskiy zhurnal 2013; 8: 74–78 (in Russian).
4. Miroshnichenko YuV, et al. Role of the Military Medical Academy in the formation of the national system of pharmaceutical education (to the 210th anniversary of the beginning of the teaching of pharmacy at the Military Medical Academy). Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii 2009; 1(25): 161–7 (in Russian).
5. Miroshnichenko YuV, et al. Formation and development of domestic military Pharmacy (first message). Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii 2007; 2(22): 179–84 (in Russian).
6. Miroshnichenko YuV, et al. Formation and development of domestic military pharmacy in the XIX–XX centuries. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii 2010; 1(29): 190–2 (in Russian).
7. Nagibovich AR, et al. Studies in the History of the Russian military pharmacy and medical supply of troops in the wars of Russia and the USSR. St. Petersburg: Faros plus; 2002 (in Russian).
8. Russian military pharmacopoeia. 2nd ed. St. Petersburg: Tipo-Litografiya R. Golike; 1896 (in Russian).
9. Russian military pharmacopoeia. 3rd ed. St. Petersburg: Voennaya tipografiya Imperatritsy Ekateriny Velikoy; 1913 (in Russian).
10. Russian military pharmacopoeia. St. Petersburg: Tipografiya Ya. Treya; 1866 (in Russian).
11. Semenchenko VF. Chronicle of Pharmacy. Moscow: Alfa-M; 2007 (in Russian).

AUTHORS

Federal state budgetary military educational institution of higher professional education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Academician Lebedev street 6, St. Petersburg 194044, Russian Federation.

Miroshnichenko YuV. Deputy Head for medical supplies, head of the Department of military medical supply and pharmacy.

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Kononov VN. Deputy Head of the Department of military medical supply and pharmacy. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Perfiliev AB. Senior lecturer of the Department of military medical supply and pharmacy. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Государственная фармакопея Российской Федерации в практике современного фармацевтического анализа

И. А. Наркевич

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197376, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила 03.02.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания является гарантом качества лекарственных средств и необходима для всех участников обращения лекарственных средств, начиная от фармацевтической разработки до реализации лекарственных препаратов, как для научных исследований, так и образовательного процесса. На всех стадиях жизненного цикла лекарственных средств огромное значение играет фармацевтический анализ в его различных направлениях. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия является основным поставщиком новых кадров, подготовленных к работе в современных условиях, в том числе в сфере стандартизации и контроля качества лекарственных средств.

Ключевые слова: фармацевтический анализ; государственная фармакопея; обучение; повышение квалификации.

Библиографическое описание: Наркевич ИА. Государственная фармакопея Российской Федерации в практике современного фармацевтического анализа. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 35–37.

Профессиональная деятельность фармацевта и провизора в отношении качества лекарственных средств (ЛС) с давних времен в разных странах, и в том числе в России, регламентировалась фармакопеями.

Начало 2016 года ознаменовалось вступлением в силу XIII издания Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ XIII издания) [1], в которую вложен труд многих организаций и ученых. Учтен опыт и зарубежных специалистов по созданию фармакопей. Современный этап развития фармации характеризуется стремлением к выходу на гармонизированные требования к качеству ЛС в связи с широким международным сотрудничеством по созданию и производству лекарственных препаратов. Фармацевтическая промышленность в мире, и в частности в России, выходит в авангард современных технологий, научных достижений как в разработке ЛС, так и в организации производства с использованием оборудования и технических приемов последних лет. Все это имеет целью создание эффективных и безопасных ЛС, что в конечном итоге невозможно без достойного уровня их качества. В настоящее время большое внимание уделяется развитию отечественной фармацевтической промышленности, что находит отражение в создании фармацевтических кластеров. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия (СПХФА) является одним из основных поставщиков новых кадров, подготовленных к работе в современных условиях, в том числе в сфере стандартизации и контроля качества ЛС. СПХФА, наряду со специалистами других учреждений, активно включилась в разработку ГФ РФ XIII издания, а также рецензирование проектов фармакопейных статей (ФС) («Термопсиса ланцетного трава», «Пиона уклоняющегося трава», «Пиона уклоняющегося корневища и корни», «Лекарственные формы», «Глазные лекарственные формы», «Хлори-

ды», «Сульфаты», «Фосфаты», «Капиллярный электрофорез» и проч.).

На всех стадиях жизненного цикла ЛС огромное значение играет фармацевтический анализ в его различных направлениях. Методы контроля качества лекарств постоянно развиваются и совершенствуются. В конце XX века в мире стали широко использоваться физические и физико-химические методы анализа ЛС (спектральные, хроматографические и др.), что привело к пересмотру большинства стандартов на ЛС в США, Великобритании, Франции, других европейских странах. В ГФ РФ XIII издания включено около 180 ФС и около 230 ОФС, содержащих большое количество методов анализа, что позволит объективно оценивать качество препаратов или уточнять отдельные показатели их качества.

Возможность использования современных методов исследования и анализа привела к необходимости внесения изменений в структуру и содержание ФС, путем включения новых для фармации методов контроля и показателей качества препаратов, что было с успехом осуществлено при выпуске ГФ РФ XIII издания.

Широкий арсенал методов и методик, требующих современного приборного обеспечения, позволит компаниям-производителям ЛС в соответствии со своей направленностью, технологическими процессами и возможностями организовать контроль качества на требуемом высоком уровне.

Современные методы анализа более чувствительны и позволяют объективно оценивать содержание специфических примесей, сложные биофармацевтические параметры и точнее устанавливать сроки годности, исследовать вопросы стабильности и хранения. Безусловно, ГФ РФ XIII издания будет востребована в научной работе ученых – создателей новых ЛС.

Поскольку фармацевтический анализ осуществляется не только на производстве, методы, включенные в Государственную фармакопею Российской Федерации, повысят уровень аналитической работы Центров и лабораторий по контролю качества ЛС.

Государственная система контроля качества охватывает все стадии изыскания, апробации, производства и применения ЛС. В равной степени это относится и к контролю качества лекарственного растительного сырья (ЛРС). Обеспечение надлежащего качества ЛРС во многом зависит от правильной организации контроля, его действенности и эффективности, а также от уровня требований, заложенных в нормативной документации и используемых методов анализа.

Большое значение имеет ГФ РФ XIII издания в подготовке фармацевтических кадров — общие фармакопейные статьи (ОФС) изучаются студентами и рассматриваются при преподавании дисциплин, составляющих комплекс фармацевтических наук (фармацевтическая химия, фармацевтическая технология, фармакогнозия, экономика фармации), а также других родственных дисциплин. Студенты изучают фармакопейные требования к качеству ЛС различных лекарственных форм и способы обеспечения качества; фармакопейные методы анализа, требования к квалификации и качеству реактивов, титрованных растворов и т.п. Процесс обучения будущих провизоров фармацевтическим наукам основан на изучении конкретных примеров фармакопейного контроля качества ЛС, включенных в Государственную фармакопею: фармацевтических субстанций различной природы (неорганических и др.), различных лекарственных форм промышленного производства, ЛРС. Работа над ОФС для нового издания фармакопеи привела к серьезным изменениям в преподавании студентам дисциплины «Фармацевтическая химия». Были приняты изменения и дополнения к действующей рабочей программе дисциплины, лекционный курс и лабораторный практикум насыщены модифицированными и новыми примерами фармацевтического анализа, внедрены современные методы контроля качества различных ЛС (например, капиллярный электрофорез).

В СПХФА проводятся различные циклы повышения квалификации. В частности, разработаны циклы для руководителей и специалистов оптовых и розничных фармацевтических организаций, центров контроля качества ЛС: «Вопросы управления и экономики фармации», «Современные проблемы технологии лекарств в условиях аптек», «Современные методы стандартизации контроля качества ЛС». Для руководителей и специалистов фармацевтических предприятий — производителей ЛС предлагается

пройти обучение по таким циклам как «Физико-химические методы анализа в производстве и контроле качества БАВ, готовых ЛС и фитопрепаратов», «Обеспечение качества в производстве ЛС», «Уполномоченное лицо по качеству» и по многим другим [2]. Во все программы обучения внесены коррективы, связанные с введением требований ГФ РФ XIII издания. Особенно необходимо подчеркнуть, что в Академии проводится обучение таким методам анализа как капиллярный электрофорез, впервые вошедший в отечественную фармакопею.

Кластер медицинской, фармацевтической промышленности и радиационных технологий, создаваемый на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, окончательно сформировался. Проект оценен как значимый и перспективный на общероссийском уровне. Участники кластера успешно сотрудничают и повышают квалификации кадров. Наиболее активной среди них является СПХФ — здесь внедряются программы обучения и повышения квалификации, разработанные при участии зарубежных экспертов и таких лидеров мирового фармрынка, как Sartorius, Pfizer, Takeda, и других. Достигнута договоренность о включении СПХФА в программу Tempus, реализуемую Европейским Союзом в России в сфере подготовки специалистов по GMP. Внедрение в программы на фармацевтическом факультете и факультете промышленной технологии лекарств на всех уровнях обучения требований отечественной фармакопеи нового издания гарантирует подготовку специалистов, максимально адаптированных к современным условиям производства и контроля качества ЛС.

Отечественная и зарубежные фармакопеи широко используются не только в образовательном процессе. Новое издание Государственной фармакопеи крайне необходимо и для обеспечения надлежащего уровня научных исследований, проводимых сотрудниками академии.

ГФ РФ XIII издания является гарантом качества ЛС и необходима для всех участников обращения ЛС, начиная от фармацевтической разработки до реализации лекарственных препаратов, как для научных исследований, так и образовательного процесса. В СПХФА имеются все возможности для разработки новых и совершенствования действующих фармакопейных статей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 1–3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
2. Аннотации циклов для руководителей и специалистов фармацевтических предприятий-производителей лекарственных средств. Available from: <https://goo.gl/bYQ4B9>; <https://goo.gl/C10ECa>; <https://goo.gl/9UbtCl>.

ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14. Наркевич Игорь Анатольевич. Ректор, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Наркевич Игорь Анатольевич; rector@sppca.ru

STATE PHARMACOPOEIA OF RUSSIAN FEDERATION IN MODERN PHARMACEUTICAL ANALYSIS PRACTICE

I. A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, Russia

Abstract: The Russian State Pharmacopoeia XIII edition assures the quality of medicines, it is important for all the stakeholders in the sphere of the circulation of medicines, ranging from pharmaceutical development to distribution of medicinal products, both for research studies and educational process. Pharmaceutical analysis plays an essential role at all stages of medicine life cycle stages. Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy is a main supplier of new human resources, ready to work in modern environment, including the sphere of standardization and quality control.

Key words: pharmaceutical analysis; State Pharmacopoeia; education; training.

For citation: Narkevich IA. State Pharmacopoeia of Russian Federation in modern pharmaceutical analysis practice. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 35–37.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 1, 2, 3. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
2. Annotations of cycles for managers and specialists of pharmaceutical companies producing medicines. Available from: <https://goo.gl/bYQ4B9>; <https://goo.gl/Cl0ECa>; <https://goo.gl/9UbtCl>.

AUTHORS

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Prof. Popov street 14, St. Petersburg 197376, Russian Federation.

Narkevich IA. Rector. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации

А. А. Мовсесянц, В. П. Бондарев, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Л. Ф. Шимчук

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 15.02.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Анализ XI и XII изданий Государственной фармакопии Российской Федерации подтвердил актуальность и необходимость разработки стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов и методов их контроля. Обеспечение безопасности и эффективности этой группы лекарственных препаратов невозможно без наличия современных стандартов качества, выполнения требований, заложенных в них, и информативности методов, определяющих показатели качества того или иного иммунобиологического лекарственного препарата. Систематизация стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов по видам препаратов и методам анализа их показателей, гармонизация требований к показателям качества с ведущими фармакопеями мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей, явились приоритетными задачами при подготовке XIII издания Государственной фармакопии Российской Федерации.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные препараты; фармакопея; стандартизация.

Библиографическое описание: Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Шимчук ЛФ. Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 38–41.

Анализ XI и XII изданий Государственной фармакопии (ГФ) Российской Федерации подтвердил актуальность и необходимость разработки стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) и методов их контроля [1, 2]. Обеспечение безопасности и эффективности этой группы лекарственных препаратов невозможно без наличия современных стандартов качества, выполнения требований, заложенных в них, и, что особенно важно, информативности методов, определяющих показатели качества того или иного ИЛП. Эта группа ранее была представлена только отдельными частными стандартами качества, такими как фармакопейные статьи предприятия (ФСП) при отсутствии общих фармакопейных статей (ОФС). Наличие стандартов качества тем более важно и актуально с учетом значимости этих препаратов, благодаря которым были побеждены или стали управляемыми такие инфекции, как натуральная оспа, полиомиелит, корь, краснуха, дифтерия и др.

ИЛП имеют сложный состав, отличаются многообразием механизмов действия в организме человека, их не всегда можно охарактеризовать физическими или химическими методами, необходимо в первую очередь учитывать их биологические функции, которые могут обладать различным типом биологической активности.

Стандарты качества ИЛП как раз и должны учитывать их особенности, включать в себя все необходимые современные требования к методам и показателям качества. Важно подчеркнуть, что ведущие зарубежные фармакопии мира не имеют стандартов качества ИЛП. В настоящее время завершается разработка регуляторных документов в рамках Евразийского экономического союза, учитывая, что два крупных члена союза, Белоруссия и Казахстан, при регистрации и обращении лекарственных средств

руководствуются документами Европейской фармакопии.

Систематизация стандартов качества ИЛП по видам препаратов и методам анализа их показателей, гармонизация требований к показателям качества с ведущими фармакопеями мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей, явились приоритетными задачами при подготовке XIII издания Государственной фармакопии Российской Федерации [3–8].

Производимые в Российской Федерации виды ИЛП, в первую очередь вакцины, по своему качеству в основном соответствуют требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и только по отдельным требованиям, методам испытаний, спектру показателей незначительно отличаются от требований зарубежных фармакопий. Поэтому вполне логично, учитывая особенности рынка обращения лекарственных средств, гармонизация требований к качеству ИЛП. Это тем более важно, что технологии и уровень производства препаратов одного назначения могут быть различны в разных странах, и не всегда в полной мере производство по различным составляющим может соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Поэтому при подготовке ОФС и ФС было обращено внимание на характеристику состояния производства, особенно на основные технологические этапы производства того или иного ИЛП, т.е. была представлена более полная информация для пользователя ОФС и ФС о тех требованиях (условиях), которые должны обеспечивать выпуск продукции, соответствующей критериям качества, предъявляемым к эффективности, реактогенности и безопасности ИЛП.

Заложенные в стандартах качества требования к качеству готовых ИЛП российских и зарубежных производителей, в основном, соответствуют рекомендациям ВОЗ, но могут отличаться как по показателям и требованиям к ним, так и методам их под-

тверждения. Эти различия создают определенные проблемы при экспертизе новых ИЛП, предлагаемых к обращению в различных странах, в том числе и Российской Федерации. Поэтому вполне обосновано и важно было проведение анализа стандартов качества ведущих стран мира при пересмотре и разработке новых стандартов, гармонизации их с мировыми стандартами, в первую очередь с Европейской фармакопеей. В первую очередь это касается наименования препарата, структуры фармакопейных статей, показателей качества, методов их определения и, что особенно важно, обоснования необходимости определения того или иного показателя, требований к нему, метода определения. В структуре фармакопейных статей важное место было отведено как технологическим аспектам производств, так и характеристикам производственных штаммов микроорганизмов и посевных вирусов, используемым субстратам производства (культурам клеток различного происхождения) и их характеристикам, примесям и веществам, вносимым в препарат (консервантам, стабилизаторам, адъювантам, антибиотикам), и содержанию их в конечном продукте. Анализ методов, используемых для определения показателей качества ИЛП, был основой для внесения в отдельные фармакопейные статьи методов испытаний, которые ранее не применялись при подтверждении качества (например, модификации ИФА или замена методов испытаний *in vivo* на методы *in vitro*).

Положительную роль при подготовке стандартов качества сыграл факт обсуждения проектов с производителями ИЛП и представителями различных ведомств и ассоциации фармацевтических организаций. Всестороннее обсуждение позволило включить в ГФ РФ XIII изд. 90 стандартов качества, из них 42 общие фармакопейные статьи (переходный период для производителей 3 года) и 48 фармакопейных статей (с переходным периодом 2 года).

Впервые разработана и представлена в Государственной фармакопее ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты», в которой обозначены виды препаратов, относящиеся к этой группе, их назначение, состав действующих веществ, вспомогательные вещества и др. С учетом сложности и многообразия технологических процессов производства различных ИЛП в структуре ОФС приведены требования к производству и основным условиям, гарантирующим выпуск эффективной, безопасной и качественной продукции. Особое внимание уделяется общим требованиям к показателям качества и методам их определения.

Разработанные впервые и отсутствующие в монографиях ведущих фармакопей мира ОФС «Иммуноглобулины человека», «Пробиотики для медицинского применения», «Бактериофаги лечебно-профилактические», «Аллергены», «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», «Биологические методы испытаний препаратов интерферонов с использованием культур клеток» и др. по своей структуре идентичны предыдущей ОФС.

Особое внимание во всех ОФС уделяется вопросам очистки препарата от различных веществ и примесей, используемых в технологическом процессе, стерильности, гарантированной защиты от контаминации посторонними агентами, инактивации микроорганизмов и пр. По требованиям ФС вспомогательные компоненты ИЛП должны быть разрешены к медицинскому применению. Для иммунобиологиче-

ских препаратов, полученных методом генетической инженерии, важно определение содержания белка и ДНК клеток-продуцентов, которые не должны превышать показатели, определенные международными требованиями. Заложены требования к культурам клеток, используемых в производстве ИЛП, к методикам, используемым при проведении испытаний, которые также должны соответствовать международным требованиям и требованиям ведущих фармакопей, что является свидетельством гармонизации данного стандарта качества.

Важной является и разработка ранее отсутствовавших общих фармакопейных статей на отдельные группы ИЛП, такие как «Вакцины и анатоксины», «Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные», «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», «Аллергены». Общим для вышеперечисленных и впервые введенных стандартов качества является содержание основных принципов стандартизации и требований к их качеству с учетом особенностей каждой группы препаратов.

Широко применяемые в производстве и контроле вакцин и интерферонов клеточные культуры потребовали разработки специальной ОФС, в которой заложены основные требования и методы аттестации перевиваемых клеточных культур (диплоидных и гетероплоидных). Систематизация этих требований, обоснование применения чувствительных специфических методов контроля качества клеточных субстратов на всех этапах производства, начиная с получения субстрата от доноров и заканчивая готовым продуктом, позволит гарантировать выпуск безопасных и высокоиммуногенных ИЛП.

Одним из условий получения безопасных ИЛП являются и требования к отсутствию в иммуноглобулинах, интерферонах, моноклональных антителах, вирусных вакцинах посторонних агентов, чему посвящена ОФС, излагающая комплексную систему испытаний ИЛП на разных стадиях производства препаратов: в производственных клеточных культурах, объединенных вирусных сборах, посевном вирусе для живых и инактивированных вакцин, объединенных вирусных сборах каждой серии живых вирусных вакцин и пр. При подготовке данной ОФС (как и других) учитывались рекомендации ВОЗ, материалы, изложенные в Европейской фармакопее 7.0, Украинской и Белорусской фармакопеех, и отечественные требования.

Необходимость использования при определении показателей качества многих ИЛП стандартных образцов и референс-препаратов явилась основанием для разработки ОФС, определяющей порядок и принципы разработки и аттестации стандартных образцов, требования к их качеству в соответствии с международными требованиями и рекомендациями ВОЗ. Большое количество ОФС посвящено методам химического и физико-химического анализа, иммунобиологическим, молекулярно-биологическим и биологическим методам анализа, а также дополнительным, специфическим для отдельных групп ИЛП методам. При их подготовке использовались материалы ГФ СССР XI издания (1, 2 вып.), ранее утвержденные нормативные документы, касающиеся исключительно ИЛП (ФС, ФСП, МУ, МУК и др.), а также требования различных фармакопей.

Наряду с ОФС были разработаны (переработаны) ФС на всю номенклатуру ИЛП, определяющие тре-

бования к показателям качества и методы их определения. Основные положения проекта ФС «Плазма крови для фракционирования», касающиеся целесообразности подтверждения показателя «подлинность (видоспецифичность)», расширения методов, подтверждающих вирусную безопасность, температуры хранения плазмы для фракционирования, нашли отражение в окончательном варианте проекта ФС после конструктивного обсуждения представителями различных ведомств ФГБУ РНПЦ «Росплазма» ФМБА России, ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России и др.). В итоге дискуссий было признано целесообразным исключить из ФС показатель «Подлинность», а вирусную безопасность подтверждать иммунологическими методами и методами амплификации нуклеиновых кислот соответствующей чувствительности с тест-системами и наборами реагентов, разрешенных к применению, внесены уточнения по температурному режиму хранения различных препаратов крови.

В процессе подготовки ФС высветились и отдельные проблемы. Так, сегодня в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» проведение испытаний на людях с целью определения «специфической активности» аллергенов запрещено, в то время как требования нормативной документации предусматривают определение этого показателя. В такой ситуации необходимо внесение дополнений в действующий закон либо поиск альтернативного метода определения этого показателя, что потребует проведения серьезных исследований, в частности, доказательства возможной корреляции результатов кожных проб и применяемого для определения активности метода ИФА.

Одним из факторов гармонизации российских требований с требованиями международных фармакопей является отказ от практики использования лабораторных животных при определении таких показателей качества, как «иммуногенная активность», «специфическая активность», «токсичность», «безвредность» и переход на методы *in vitro*. Замена методов не может быть чисто механической, этому должны предшествовать серьезные сравнительные исследования, подтверждающие корреляцию обоих методов. Вместе с тем необходимо учитывать многолетний опыт зарубежных стран, перешедших на использование методов *in vitro*. Примером может служить определение показателя «специфическая активность» вакцины против полиомиелита по количественному определению Д-антигена полиовирусов типов 1, 2 и 3 вместо определения активности на животных. Этот метод внесен в ФС «Вакцина полиомиелитная пероральная тип 1, 2, 3, суспензия для приема внутрь». В ряде ФС подобный опыт был учтен, и методы *in vitro* включены в качестве альтернативных.

Приведение к единообразию отдельных показателей качества, определенных отечественной и зарубежными фармакопеями, не всегда представляется возможным. Так, требования отечественной ФС к

вакцине национального календаря прививок — АКДС-вакцине — более жесткие. На территории Российской Федерации эта вакцина успешно применяется с 1964 г. с целью профилактики дифтерии, столбняка и коклюша, обеспечивает 92–98 % профилактическую эффективность и стимулирует выработку не только гуморального, но и клеточного иммунитета. В соответствии с российскими требованиями к этому препарату, основанными на рекомендациях ВОЗ, в проекте фармакопейной статьи определены показатели содержания дифтерийного анатоксина (15 флуолирующих единиц), столбнячного анатоксина (5 флуолирующих единиц), коклюшного компонента (не более 40 млрд коклюшных клеток), в то время как в Европейской фармакопее эти показатели не определены, а содержание алюминия гидроксида и формальдегида больше чем в 2 раза на дозу превышает требования отечественной фармакопеи, не указываются показатели полноты сорбции. Тем не менее при таких различиях по содержанию количества антигенов и других показателей иммуногенная активность отечественной АКДС-вакцины соответствует требованиям и рекомендациям ВОЗ и Европейской фармакопеи, что является ярким свидетельством необходимости разумного подхода к гармонизации как к самим стандартам качества, так и к определяемым ими показателями качества. Процесс гармонизации, безусловно, должен учитывать и специфику требований различных фармакопей.

Издание Государственной фармакопеи XIII издания, впервые посвященной ИЛП и гармонизированной с Европейской фармакопеей, является важным этапом в развитии Государственной фармакопеи, которая будет востребована как производителями ИЛП, так и различными испытательными центрами, осуществляющими контроль их качества. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам Испытательного центра медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, принимавшим участие в подготовке ОФС и ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саканян ЕИ, Бунятян НД, Сакаева ИВ. К вопросу о разработке общих и частных фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (1): 50–52.
2. Миронов АН, Мовсисянц АА, Бондарев ВП, Озерцовский НА, Шимчук ЛФ. Актуальные вопросы по разработке стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 57–59.
3. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. V. 1–4. 2009.
4. Государственная фармакопея республики Беларусь. Т. 1–3. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2009.
5. Государственная фармакопея Украины. Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр; 2012.
6. European Pharmacopoeia 6.0. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
7. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. Pharmaceuticals and medical devices agency. 2011.
8. United States Pharmacopoeia. 34th, 35th edition. United States Pharmacopoeial Convention; 2012.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Мовсисянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, проф.
Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, проф.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Шимчук Людмила Федоровна. Начальник лаборатории организации испытаний медицинских иммунобиологических препаратов, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мовсисянц Арташес Авакович; Movsesyants@expmed.ru

QUALITY STANDARDS FOR IMMUNOBIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS — NEW TEXTS IN THE STATE PHARMACOPOEIA OF THE RUSSIAN FEDERATION

A. A. Movsesyants, V. P. Bondarev, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, L. F. Shimchuk

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Analysis of XI and XII editions of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation proved the necessity and relevance of elaborating quality standards for immunobiological medicinal products as well as methods of their control. Assurance of safety and efficacy of this group of medicines could be achieved only by fulfilling the requirements of modern standards of quality and assuming that methods used for assessment of quality parameters of biologicals are adequate and informative. Top priorities addressed during the preparation of the XIII edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation were: systematization of quality standards for biologicals on the basis of product types and methods of analysis, and harmonization of requirements for quality parameters with those of the leading world pharmacopoeias, primarily with the European Pharmacopoeia.

Key words: immunobiological medicinal products; pharmacopoeia; standardization.

For citation: Movsesyants AA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Shimchuk LF. Quality standards for immunobiological medicinal products — new texts in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 38–41.

REFERENCES

1. Sakanyan EI, Bunyatyan ND, Sakaeva IV. On the question of elaboration of general monographs and individual monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 12th edition. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (1): 50–52 (in Russian).
2. Mironov AN, Movsesyants AA, Bondarev VP, Ozeretskovsky NA, Shimchuk LF. Highlights of elaborating pharmacopoeia monographs for immunobiological preparations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (2): 57–59 (in Russian).
3. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. V. 1–4. 2009.
4. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. V. 1–3. Minsk: Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravooohranenii; 2009 (in Russian).
5. State Pharmacopoeia of Ukraine. Kharkov: Nauchno-ekspertny farmakopeiny tsentr; 2012 (in Russian).
6. European Pharmacopoeia 6.0. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
7. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. Pharmaceuticals and medical devices agency. 2011.
8. United States Pharmacopoeia. 34th, 35th edition. United States Pharmacopoeial Convention; 2012.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Movsesyants AA. Head of the Testing Center for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Shimchuk LF. Head of the Laboratory for Organization of Testing of Medicinal Immunobiological Products. Candidate of Biological Sciences.

Роль фармакопей в условиях глобализации экономики стран и пути ее развития

А. В. Титова¹, Н. П. Садчикова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 02.02.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: В статье рассмотрены процессы развития и роль национальных и региональных фармакопей в условиях глобализации мировой экономики. Выделены три основных направления развития процессов глобализации: расширение территории влияния национальных фармакопей, создание наднациональных (региональных и надрегиональных) фармакопей и гармонизация фармакопей. Сделан вывод о взаимосвязи национальных и региональных фармакопей, которые должны способствовать развитию друг друга. Гармонизация фармакопей должна идти по пути унификации методов и методик анализа, но в то же время учитывать национальные факторы и приоритеты стран-участниц гармонизации.

Ключевые слова: фармакопея; гармонизация; глобализация.

Библиографическое описание: Титова АВ, Садчикова НП. Роль фармакопей в условиях глобализации экономики стран и пути ее развития. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 42–49.

Фармацевтическая индустрия, безусловно, занимает особое положение среди отраслей промышленности. Это обусловлено социальной и повседневной значимостью продуктов ее производства — лекарственных средств [1].

В условиях глобализации мировой экономики фармацевтическая индустрия претерпевает качественные изменения вследствие обширных геополитических процессов: трансформирование масштабов рынков сбыта продукции отрасли, концентрация материальных и технологических средств путем объединения фармацевтических компаний и фирм, локализованных в разных странах [1–6]. Внедрение аутсорсинга в фармацевтику привело к тому, что производство лекарственных препаратов стало осуществляться на производственных площадках, разделенных государственными границами [7, 8]. Потребительский рынок препаратов все чаще выходит за пределы страны-изготовителя [9, 10].

Основной географической тенденцией фармацевтического рынка явился его «дрейф» в страны с формирующейся экономикой: Индия, Китай, Турция, Бразилия [2, 7, 8]. Чтобы сократить издержки и увеличить долю на рынке многие фармацевтические компании Европы и США частично или полностью перевели свои производства лекарственных препаратов в указанные регионы (Пфайзер, Новартис и т.д.). Производство 70 % фармацевтических субстанций, используемых фирмами Европы и США для изготовления лекарственных препаратов, сосредоточено в Индии и Китае [2, 7].

В основе предпосылок и движущих сил глобализации мировой экономики лежит ряд факторов [11, 12], свидетельствующих о необходимости внедрения единых критериев макроэкономической политики в странах, втянутых в глобализационный процесс. С целью формирования общего рынка происходит унификация хозяйственного законодательства

стран во многих областях их жизнедеятельности и разработка единых стандартов на технологию, оборот товара, в том числе лекарственных средств, загрязнение окружающей среды и т.д.

Фармакопея, являясь сборником официальных документов (стандартов и положений), обеспечивающих надлежащее качество лекарственных средств, играет существенную роль в регулировании обращения лекарственных средств на национальных фармацевтических рынках стран. В настоящей статье мы рассмотрим развитие и роль фармакопей в условиях глобализации мировой экономики.

По территориальному принципу фармакопеи делятся на национальные и наднациональные, которые в свою очередь подразделяются на региональные и надрегиональные.

Национальные фармакопеи можно разделить на две группы. Первую группу составляют фармакопеи, которые формируют качество лекарственных средств, используемых в классической научно обоснованной или конвенциональной медицине, строго регулируемой и лицензируемой государственными органами власти. Они разрабатываются и актуализируются, как правило, Фармакопейными комитетами или комиссиями, созданными при Министерствах здравоохранения, осуществляющих законодательную функцию в области охраны здоровья населения [6, 13–15], и носят законодательный характер. В них содержатся общие методики анализа лекарственных средств, используемых в современной медицине, сформулированы подходы и требования к контролю их качества, обязательные для выполнения на территории той страны или стран, где действует фармакопея.

Вторую группу составляют фармакопеи, в которые включены препараты, применяемые комплементарной или альтернативной медициной: национальные фармакопеи трав, национальные гомеопатиче-

ские фармакопеи, аюрведическая фармакопея, Фармакопея тибетской медицины, Хамдардская фармакопея восточной медицины. ВОЗ отмечает возросший интерес к комплементарной медицине в странах с развитой конвенциональной медициной: до 40 % жителей Европы используют именно альтернативные виды медицины [15].

Сегодня можно наблюдать процесс интеграции всех систем медицины [16]. Альтернативные системы медицины чаще стали применять лекарственные препараты, созданные и используемые современной научно обоснованной медициной [17, 18]. Указанная интеграция находит отражение в фармакопеях. Например, в Фармакопее США одно из дополнений (Dietary supplements) включает субстанции, используемые в комплементарной медицине [19]. В Европейскую фармакопею и Фармакопею Британии включены гомеопатические препараты [20, 21].

Юридический статус фармакопей второй группы разнобразен. Часть из них имеет законодательный характер, как и фармакопеи первой группы. Они разрабатываются комитетами при департаментах Министров здравоохранения, отвечающих за данную систему медицины (Индийская фармакопея трав, Немецкая гомеопатическая фармакопея и т.д.). Другая часть фармакопей создается ассоциациями производителей и фактически заполняет нишу, оставленную фармакопеями первой группы (Американская фармакопея трав). Указанные фармакопеи не имеют законодательного характера, но являются источником для актуализации фармакопей первой группы. Третья часть фармакопей разрабатывается частными лицами и носит информационный характер (Хамдардская фармакопея восточной медицины).

Фармакопеи второй группы, не имеющие законодательного статуса, возникают и актуализируются, как правило, стихийно.

Независимо от того, к какой группе относятся фармакопеи, они все в той или иной степени втянуты в глобализационные процессы, и можно выделить три основных направления развития этих процессов: расширение территории влияния национальных фармакопей, создание наднациональных (региональных и надрегиональных) фармакопей и гармонизация фармакопей.

Расширение территории влияния национальных фармакопей. В условиях глобализации, когда государственные границы становятся все более прозрачными и создаются условия для свободы передвижения всех видов ресурсов и товаров, в том числе лекарственных препаратов, одним из первых шагов интернационализации экономики в области фармации является признание легального статуса в стране чужих национальных фармакопей.

Это признание может носить пассивный или активный характер. Пассивный характер имеет признание действия Европейской фармакопей, Фармакопей Британии и США на территории Украины и Казахстана [22, 23]. 6 марта 2008 г. подписан меморандум о взаимном признании между Конвенцией Фармакопей США и Комиссией Фармакопей Китайской Народной Республики.

В отличие от пассивного признания, в активном варианте признающая сторона участвует в разработке «чужой» национальной фармакопей. В этом случае национальная фармакопея становится региональной. Активная форма признания Фармакопей США была осуществлена Канадой. В настоящее время канад-

ские ученые участвуют в работе комитетов по пересмотру Фармакопей США и представляют в ней интересы собственной страны [24].

Расширение территории своего влияния национальная фармакопея может осуществлять путем организации своих филиалов в других странах, создания совместных сайтов [25, 26], перевода на иностранные языки. Такой путь избрала Фармакопея США, открыв в феврале 2006 г. свой филиал в Индии, а в ноябре того же года — в Китае [27]. Сегодня Фармакопея США переведена на испанский и русский языки. Хаускую фармакопею трав [28] предложено перевести на пять языков народов, проживающих на территории Африки: акан, эве, хауса, го и дагбани [29].

Распространение действия национальных фармакопей на территории других стран происходит путем организации в них совместных фармацевтических предприятий и осуществления производства препаратов в соответствии с требованиями чужой для данной страны национальной фармакопей. Например, японские фирмы в 2005 г. инвестировали более 60 миллиардов долларов в фармацевтический сектор рынка Индии и открыли там предприятия, выпускающие препараты, соответствующие требованиям фармакопей Японии [30]. Свои филиалы в Индии и Китае имеют фирмы «Авентис», «Пфайзер», «Новартис» и т.д.

Особый путь распространения своего влияния характерен для фармакопей, обеспечивающих альтернативные системы медицины. Сегодня во многих странах официально открыты центры и клиники Аюрведической медицины, гомеопатии и фитотерапии, тибетской медицины, а также институты по изучению альтернативных систем медицины.

В 1995 г. официально разрешено применение гомеопатического метода лечения в отечественной системе здравоохранения (приказ Минздравмедпрома России от 29.11.1995 г. № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении»), в следующем году в Российском университете дружбы народов открылась кафедра гомеопатии, а в марте 1999 г. на базе Московского гомеопатического центра организован «Московский институт гомеопатии». С 2005 г. началась регистрация гомеопатических препаратов на территории Российской Федерации, и активно обсуждается вопрос о создании гомеопатической фармакопей РФ.

Активизировалась тибетская медицина, которая в течение многих веков совершенствовала свою систему и хранила накопленный опыт в монастырях Тибета. Сегодня открыты колледжи и академии, готовящие врачей и фармацевтов — специалистов тибетской медицины.

Вместе с указанными видами медицины легитимный статус приобретают и соответствующие фармакопеи.

Создание наднациональных (региональных и надрегиональных) фармакопей. Первой наднациональной и надрегиональной фармакопеей следует считать Международную фармакопею, идея создания которой зародилась в Европе еще в 1874 г., в связи с необходимостью стандартизации терминологии, используемой в фармации, специфичности дозированных форм и состава лекарственных препаратов [31]. Для реализации идеи создания унифицированной фармакопей понадобилось много лет, только в 50-х годах XX столетия было выпущено первое издание Международной фармакопей в двух томах. В 1975 г. при

подготовке к выпуску третьего издания фармакопеи была пересмотрена цель ее создания. С этого времени все внимание было сфокусировано на нуждах развивающихся стран, и с учетом нового направления она стала включать в монографии только простые классические химические методики анализа лекарственных средств, которые можно было бы выполнить в указанных странах без использования дорогостоящего аналитического оборудования. Международная фармакопея не имеет законодательной силы.

С интенсификацией глобализации мировой экономики увеличивается количество международных организаций в области здравоохранения. Самыми первыми организациями были Совет экономического взаимопомощи (СЭВ) и Совет Европы (Council of Europe).

СЭВ был создан в 1949 г. и формально распущен в 1991 г. Он объединял 18 стран, расположенных на разных континентах мира: СССР, Польша, Чехословакия, Венгрия, Румыния, Болгария, Албания, ГДР, Монголия, Куба, Вьетнам, Социалистическая Федеративная Республика Югославия (СФРЮ), Ангола, Афганистан, Народная Демократическая Республика Йемен, Лаос, Мозамбик, Эфиопия. В рамках создания единых стандартов и норм для стран-участниц СЭВ был разработан Компендиум Медикаментов, в который были включены препараты по принципу степени их важности для торговли в рамках стран социалистического содружества [32]. Действие фармакопеи было прекращено с роспуском СЭВ.

Совет Европы (Council of Europe) основан 5 мая 1949 г. десятью государствами (Бельгия, Дания, Ирландия, Италия, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Великобритания, Франция, Швеция) и является межправительственной политической организацией. Сегодня он объединяет 43 европейских демократических государства. В 1964 г. была принята конвенция о разработке Европейской фармакопеи [33], и в 1967 г. было выпущено первое издание. Европейская фармакопея устанавливает и гарантирует качество лекарственных препаратов, изготавливаемых во всех странах Совета Европы, благодаря введению общих и обязательных стандартов на все компоненты, применяемые для изготовления лекарственных препаратов, а также на аналитические методы [6, 33]. Это принципиально отличает ее от Компендиум Медикаментов, в который включались препараты, имеющие коммерческий интерес. Поскольку Европейская фармакопея была обязательна для исполнения во всех странах-участницах, то по-разному сложилась судьба их национальных фармакопей. Шведская фармакопея (первое издание вышло в 1775 г.), ставшая позже региональной Фармакопеей Скандинавских стран (Pharmacosopoeia Nordica — 1964 г.), утратила свое значение, и с 1969 г. на территории скандинавских стран действует только Европейская фармакопея. По всей видимости, такая же судьба постигла Фармакопею Бельгии, последнее пятое издание которой было выпущено в 1966 г., и Фармакопею Нидерландов (1983 г.). В Великобритании, Венгрии, Германии, Греции, Италии, Испании, Польше, Португалии, Румынии, Словакии, Франции, Чешской Республике и Швейцарии сегодня действуют две фармакопеи: региональная Европейская и национальная фармакопея страны. Постепенно происходит унификация национальных и региональных стандартов.

В мае 2005 г. 14 стран Африканского континента образовали Ассоциацию Медицинских стандартов

трав Африки (AAMPSS; Association for African Medicinal Plant Standards), одной из основных задач которой является создание Африканской фармакопеи трав [34, 36]. Сегодня в Африке произрастает около 30 % из 240000 известных в мире видов растений. Для включения в фармакопею были выбраны 53 вида растений, произрастающих на территории Африки и используемых в региональной и международной медицине. Был получен грант на выполнение этой работы, и сегодня она близка к завершению. Кроме Африканских стран в работе AAMPSS принимают участие также представители ряда стран Европы, Азии и Северной Америки [35, 36].

В данных, представленных Японским информационным центром, упоминается региональная Азиатская фармакопея Федерации азиатских фармацевтических ассоциаций (FAPA, Federation of Asian Pharmaceutical Association), но развития, по всей видимости, она не получила [37, 38].

На постсоветском пространстве также осуществляются попытки создания региональных фармакопей.

В 1995 г. была создана Межгосударственная комиссия по стандартизации, регистрации и контролю качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники государств-участников Содружества Независимых Государств (СНГ), основная цель которой — гармонизация в сфере обращения лекарственных средств. На очередном заседании было принято решение о создании фармакопеи СНГ, позже был рассмотрен вопрос о языке фармакопеи СНГ и, наконец, на рассмотрение участникам были вынесены два проекта общих фармакопейных статей: «Определение окраски жидкости» и «Определение прозрачности и степени мутности жидкости». Работа продолжается [39].

Кроме СНГ на территории бывшего СССР было организовано Евразийское экономическое сообщество (ЕврАзЭС), которое объединяет в единое экономическое пространство Республику Беларусь, Республику Казахстан, Кыргызскую Республику, Российскую Федерацию и Республику Таджикистан, Республику Молдова и Украину (с 2002 г.) и Армению (с 2003 г.). На заседании рабочей группы государств-членов ЕврАзЭС (30.10.2007 г., г. Бишкек) в рамках гармонизации нормативных правовых требований, предъявляемых странами-членами ЕврАзЭС к качеству лекарственных средств, было запланировано создание фармакопеи ЕврАзЭС [40], выход первого тома которой планируется до конца 2016 года.

Гармонизация фармакопей. С 1989 г. начинает осуществляться процесс гармонизации фармакопейных статей, включенных в Фармакопеи США, Британии, Японии и Европейскую фармакопею. Для этого создаются фармакопейные дискуссионные группы (в 1992 г. Фармакопея Британии выходит из фармакопейной дискуссионной группы по политическим причинам и вновь активно начинает работать с 2005 г.) [10].

В начале процесса гармонизации частных и общих фармакопейных статей Фармакопея США содержала 3400 монографий, Фармакопея Британии — 2600, Европейская фармакопея и Фармакопея Японии — по 1300. Так как одновременная гармонизация всех этих статей — трудновыполнимая задача, то было решено сконцентрироваться на гармонизации требований, прежде всего, к вспомогательным веществам. В результате обсуждения были выбраны 10

вспомогательных веществ, и по ним направлены запросы на химические и фармацевтические предприятия. Через год к ним присоединили еще 28 веществ и 13 методов анализа. В 2008 г. процедура гармонизации охватила 59 вспомогательных веществ и 33 метода анализа [10, 19, 41].

В словаре экономических терминов приведено следующее определение термина «гармонизация» — это взаимное согласование, сведение в систему, координация, упорядочение, обеспечение взаимных экономических процессов, отношений товаров и др. [42]. Согласно регуляторным международным документам в области фармации «фармакопейные общие статьи или другие фармакопейные документы считаются гармонизированными в том случае, если субстанции или препараты, тестируемые по гармонизированной методике, дают одинаковые результаты и достигается одинаковое решение об их приемлемости» [43].

Обычно на практике реализуются два основных типа гармонизации: «полная гармонизация» и «селективная гармонизация». В отличие от первого типа гармонизации при втором допускается возможность установления более жестких или более мягких требований к качеству продукта по сравнению с требованиями, установленными в других странах-участниках гармонизации. Это, как правило, осуществляется за счет взаимного признания и использования единых стандартов, что делает возможным выполнение контроля в том же государстве, где был произведен лекарственный препарат. Таким образом, устраняется необходимость повторного контроля в государствах — участниках гармонизации, упрощается и удешевляется процедура контроля.

Гармонизация может быть ретроспективной (retrospective) и перспективной (prospective). Ретроспективная гармонизация осуществляется для монографий и методов, уже включенных в фармакопеи. Перспективная гармонизация применяется к тем методам анализа или субстанциям, которые еще не были объектами фармакопейной стандартизации [10, 43].

Для проведения «ретроспективной гармонизации» была разработана процедура, включающая в себя семь стадий рассмотрения гармонизируемой статьи [10, 19].

Другими моделями глобальной кооперации в области фармации и медицины являются Международная конференция по гармонизации (ICH) [45–47] и Международный Совет по вспомогательным веществам (IPES) [49].

ICH была создана в 1990 г. как объединение регуляторных и промышленных проектов для того, чтобы с помощью гармонизации сделать процессы развития и регистрации новых медицинских продуктов в Европе, США и Японии эффективными, а эти продукты — доступными пациентам в максимально короткие сроки, независимо от региона, где они произведены.

IPES — глобальная ассоциация более 200 производителей и пользователей вспомогательных веществ. Она состоит из трех независимых ассоциаций: США, Совета Европы и Японии.

Обе организации непосредственно не участвуют в разработке фармакопей, но под их эгидой осуществ-

ляется формирование гармонизированных регуляторных стандартов и фармакопейных монографий на фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и лекарственные препараты.

Наряду с моделями глобальной кооперации существуют инициативы региональной гармонизации регулирования в области производства и регистрации лекарственных средств [50]:

1. Азиатско-Тихоокеанское экономическое сотрудничество (АПЕС; Asia-Pacific Economic Cooperation), создано в 1989 г. и объединяет Австралию, Бруней, Канаду, Индонезию, Японию, Малайзию, Филиппины, Новую Зеландию, Сингапур, Республику Корею, Таиланд, США, Республику Китай, Гонконг, Китай, Мексику, Папуа — Новую Гвинею, Чили, Перу, Россию, Вьетнам.

2. Ассоциация государств юго-восточной Азии (ASEAN; Association of the Southeast Asian Nations), создана 8 августа 1967 г. для содействия политическому, экономическому и социальному сотрудничеству между странами Юго-Восточной Азии. Вначале членами указанной ассоциации были пять стран: Индонезия, Малайзия, Филиппины, Сингапур и Таиланд. Позже к ним присоединились Бруней (8.01.1984 г.), Вьетнам (26.07.1995 г.), Лаос и Мьянма (23.07.1997 г.) и Камбоджа (30.04.1999 г.).

3. Совет по сотрудничеству стран Персидского залива (GCC; Gulf Cooperation Council), основан в 1981 г. для развития сотрудничества между странами-членами: Бахрейном, Катаром, Кувейтом, Объединенными Арабскими Эмиратами, Оманом и Саудовской Аравией.

4. Панамериканская сеть по гармонизации процессов регулирования лекарственных препаратов (PANDRH; Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization), организована в 1999 г. Ее членами были Мексика, Коста-Рика, Тринидад и Тобаго, Аргентина, Колумбия, неосновными членами — США, Панама, Барбадос, Чили, Боливия. В настоящее время в этом процессе участвуют все страны Северной и Южной Америки.

5. Сообщество развития Южной Африки (SADC; Southern African Development Community), создано в 1980 г., переименовано в 1992 г.; включает Анголу, Ботсвану, Замбию, Зимбабве, Лесото, Малави, Мозамбик, Намибию, Свазиленд и Танзанию.

Из пяти указанных региональных коопераций, занимающихся гармонизацией процессов регистрации лекарственных препаратов на территории стран-членов кооперации, только PANDRH выбрала приоритетным направлением своей работы — создание единой американской фармакопеи путем гармонизации национальных фармакопей Аргентины, Бразилии, Мексики и США [51]. В начале процесса гармонизации в фармакопеи были включены следующее количество частных и общих статей: Аргентина — 860 и 79, Бразилии — 444 и 256, в фармакопею Мексики — 1296 и 215, в фармакопею США — 3740 и 168 [52].

Организационный комитет PANDRH разработал процедуру гармонизации монографий, которая состоит из 9 ступеней и в целом она напоминает процедуру гармонизации монографий ведущих фармакопей [51].

Гармонизация фармакопей — уникальное изобретение XX века, позволяющее сохранить национальный характер фармакопей. До этого (в средние века) национальные фармакопей большинства стран были созданы путем поглощения базовых городских фармакопей. Поэтому в условиях глобализации экономики при создании региональных и наднациональных фармакопей следовало бы ожидать сокращения количества национальных фармакопей [53]. Но фактические данные не подтверждают этого ожидания. Так, по данным ВОЗ в 2002 г. действовали 32 национальные фармакопей первой группы [13]. К 2006 г. [14] из них были актуализированы 25 фармакопей, 6 — не были актуализированы, но, судя по официальным документам, действуют в настоящее время. Только одна фармакопея Югославии перестала существовать в связи с исчезновением страны с карты мира. Зато на постсоветском пространстве разработаны три новые национальные фармакопей: Украинская (2001 г.) Белорусская (2007 г.) и Казахская (2007 г.) [14, 54, 55]. Таким образом, очевидно, что количество национальных фармакопей в условиях глобализации мировой экономики не сокращается. Этому факту можно найти два объяснения.

Во-первых, специфика национальной фармакопеи состоит в том, что она отражает национальную номенклатуру лекарственных средств, прежде всего субстанций (фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества), используемых для изготовления лекарственных препаратов национальной промышленностью [32]. Именно национальные фармакопей при формировании требований к качеству лекарственных средств могут учитывать наличие генетического полиморфизма у народов, проживающих на территории страны, в результате которого наблюдается межэтническая вариабельность в фармакокинетике многих препаратов [56, 57]. Очевидно, что национальные фармакопей могут разрабатываться и актуализироваться в странах с развитой фармацевтической промышленностью, которая способна и желает финансировать фармацевтическую науку, а фармацевтическая наука страны, в свою очередь, способна разрабатывать новые лекарственные препараты и методы их анализа.

Во-вторых, национальная и региональная фармакопея — это звенья одной цепи. Между ними существует тесная взаимосвязь. Национальные фармакопей являются источником актуализации региональной фармакопей, поэтому региональные фармакопей, в свою очередь, должны способствовать созданию и развитию национальных фармакопей. Сами региональные фармакопей участвуют в совершенствовании национальных фармакопей и способствуют унификации методик анализа лекарственных средств в них.

С другой стороны разработка фармакопей требует огромных финансовых и человеческих ресурсов, и не всем странам под силу выполнение этой работы. Следует рассмотреть в качестве нового этапа развития гармонизации требований фармакопей предложение Первого глобального саммита фармакопей (17–18 ноября 2011 г., г. Пекин) создать всемирный банк требований фармакопей, чтобы каждая конкретная фармакопея могла использовать достижения других фармакопей [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изученного материала можно сделать следующие выводы:

- в условиях глобализации экономики возникают инициативы создания региональных фармакопей и гармонизации существующих фармакопей в разных частях мира. Они отражают местную и национальную специфику и необходимость регионов в тех или иных лекарственных средствах;
- национальные и региональные фармакопей взаимосвязаны и способствуют развитию друг друга;
- гармонизация фармакопей идет по пути унификации методов и методик анализа, но в то же время с учетом национальных факторов и приоритетов стран-участниц гармонизации при формировании требований к качеству лекарственных препаратов и исходных компонентов;
- создание региональных фармакопей не препятствует развитию национальных фармакопей, являющихся неотъемлемой частью национальной системы безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчаров Е.Г. Мировая фармацевтическая промышленность (Современное состояние и тенденции развития в условиях глобализации): дис. ... канд. экон. наук. М., 2005.
2. Молвинский А.В. Стратегии зарубежных компаний на мировом и российском фармацевтических рынках. Электронный журнал «Исследовано в России», 2001. Available from: <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2001/057.pdf>.
3. Плассина С. Вкус родной пилюли. Эксперт — Украина 2006; № 27(78). Available from: http://www.expert.ru/printissues/ukraine/2006/27/farmaceuticheskij_rynok.
4. Слияния компаний в фармацевтическом секторе: кто, с кем и зачем. Провизор 2006; (11). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2006/N11/art_05.htm.
5. Янг П. Фармацевтические компании всех стран, объединяйтесь! Провизор 2006; (2). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2006/N2/art_04.htm.
6. Моссиалос Э, Мравек М, Уолли Т, ред. Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства. Европейская обсерватория по системам здравоохранения. Open University Press, B03; 2004.
7. Глумсков В. Мировой фармацевтический рынок: состояние и тенденции. Эксперт — Казахстан 2007; 20(122). Available from: http://www.expert.ru/printissues/kazakhstan/2007/20/mirovoy_farmaceuticheskij_rynok.
8. Пашутин С. Офшоры для субстанций. Химический журнал 2005; (12): 36–38.
9. Chownhan T. Pharmacopeial harmonization: a progress report. Drug Information Journal 1996; 30: 451–9.
10. Hutton RC. Harmonization of pharmacopoeial monographs and test methods. Drug Information Journal 1999; 33(1): 297–301. Available from: http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3899/is_1999901/ai_n8846609.
11. Бандурин В.В., Рачич Б., Чатич М. Глобализация мировой экономики и Россия. М.: Буквица; 1999.
12. Владимиров И.Г. Глобализация мировой экономики: проблемы и последствия. Корпоративный менеджмент 2001; (3): 97–111.
13. Index of pharmacopoeias. WHO/EDM/QSM/2002.6.
14. Index of pharmacopoeias. WHO/PSM/QSM/2006.6.
15. Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: a worldwide review. WHO; 2001.
16. The Status of traditional medicine in Africa and review of progress made on the implementation of the plan of action on the African union decade of traditional medicine (2001–2010). Third session of the African union conference of ministers of health 9–13 April 2007, Johannesburg, South Africa. Available from: <http://www.africa-uni>

- on.org/root/ua/conferences/2007/avril/SA/9-13%20avr/doc/en/TRADITIONAL_MEDICINE_MINO_DRAFT.pdf
17. Strengthening of Health Systems for Equity and Development in Africa. The status of traditional medicine in Africa and review of progress made on the implementation of the plan of action on the African union decade of traditional medicine (2001–2010). Third session of the African union conference of ministers of health, 9–13 April 2007, Johannesburg, South Africa.
 18. Ebrahimnejad H. Religion and medicine in Iran: from relationship to dissociation. *Hist. Sci.* 2002; 40, 91–112. Available from: <http://www.shpltd.co.uk/ebrahim-religion.pdf>.
 19. United States Pharmacopoeia 39 and National Formulary 34. Available from: <http://www.usp.org/usp-nf>.
 20. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
 21. British Pharmacopoeia. London; 2015.
 22. Георгиевский ВП. Разработка Государственной Фармакопеи Украины I издания. Провизор; 1998: (11). Available from: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N11/pharmakop.php>.
 23. Тулегенова АУ. Казахстан. Создание Государственной фармакопеи республики — насущное требование времени. *Ремедиум* 2007; 10: 62–65.
 24. Swarburck J, Boglan JC, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2nd ed. 2002.
 25. Williams RL. US Pharmacopoeia's International activities. *Pharmaceutical Technology* 2005; 29(7): 68–69.
 26. US Pharmacopoeia inaugurates new facility in Shanghai. *BioSpectrum-Pharma*. Available from: <http://www.biospectrumasia.com/content/070907CHN4296.asp>.
 27. USA Pharmacopoeia setting up branch in Zhangjiang, PUDONG, Economic news, 28.11.2006. Available from: http://www.pudong.gov.cn/english/common/content.jsp?sj_id=112&ct_id=121128.
 28. Etkin NL. A Hausa herbal pharmacopoeia: biomedical evaluation of commonly used plant medicines. *J. Ethnopharmacol* 1981; 4(1): 75–98.
 29. Revised Herbal Pharmacopoeia launched. Available from: <http://www.ghanaweb.com/GhanaHomePage/NewsArchive/artikel.php?ID=128663>.
 30. Indian Pharma makes an inroad into Japan. *Express Healthcare Management*, 16–30 September 2005.
 31. International Pharmacopoeia. 5-th ed. 2015. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/en/>.
 32. Арзамасцев АП. «Входной билет» для лекарств. *Медицинская газета* 2003; (47).
 33. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia Strasbourg, 22.VII.1964. Available from: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/050.htm>.
 34. Cavaliere C. New Organization to Develop Quality Standards for African Herbs. *Herbal Gram*. 2006; 70: 24–25.
 35. Hopes of an African herbal pharmacopoeia look bright. Press release, July 2007. Available from: <http://www.sputtr.com/aamps>.
 36. African Traditional Medicine Day. The African Health monitoring 2010, special issue 31 August, World Health Organization Regional Office for Africa.
 37. Asian Crude Drugs. Their Preparations and Specifications: Asian Pharmacopoeia; 1977.
 38. Asian Crude Drugs. Their Preparations and Specifications: Asian Pharmacopoeia (FAPA). Available from: http://www.japic.or.jp/service/library/cou_official.html.
 39. Исполнительный комитет Содружества Независимых Государств. Вопросы, рассмотренные на заседании. Available from: <http://www.cis.minsk.by/main.aspx?uid=7944>.
 40. В Бишкеке обсуждаются вопросы создания Фармакопеи государств-членов ЕврАзЭС. Информационное агентство PRESS-UZ.info. Available from: <http://www.press-uz.info/index.php?title=home&nid=3980&my=102007>.
 41. State of work of International harmonization. *International Harmonisation. PHARMEUROPA* 2008; 20(1): 163.
 42. Словарь экономических терминов. Available from: <http://www.bank24.ru/info/glossary/?ch=%CE&word=1471>.
 43. Pharmacopoeial discussion group statement of harmonization policy. *International Harmonisation. PHARMEUROPA* 2004; 16(3): 448.
 44. Working Procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group (Revised Version). EDQM. European Pharmacopoeia Commission PA/PH/SG (07) 53, Strasbourg, November 2007. Available from: http://www.edqm.eu/medias/fishiers/pdf_working_procedures.pdf.
 45. Воздействие использования руководств Международной конференции по гармонизации (МКГ) в странах, не участвующих в МКГ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2002.
 46. History and future of ICH. Available from: <http://ich.org>.
 47. Structure of ICH. Available from: <http://ich.org>.
 48. The ICH process for harmonisation of guidelines. Available from: <http://ich.org>.
 49. International Pharmaceutical Excipients Council. Available from: <http://www.ipec.org>.
 50. Molzon JA. Current International Harmonization Efforts: Opportunities and Challenges. Report. AAPS Workshop: Pharmaceutical stability testing to support global markets general session B: global stability testing requirements, September 11, 2007. Available from: <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/100/UPL0ADJustinaMolzonCurrentInternationalHarmonization.pdf>.
 51. DOC IV-8 WG/PHARMACOPOEIA. Report and Proposal. IV PAN American conference for drug regulatory harmonization. Dominican Republic, 2–4 March 2005.
 52. Becerril CM, Bittencourt CF, Feter E, Chole C, Williams RL. Review of the Pharmacopoeial Processes in the Americas: Argentina, Brazil, Mexico and the United States. Available from: http://www.paho.org/english/ad/ths/ev/Pharmaco_poster.pdf.
 53. Artiges A. The role of pharmacopoeias in international harmonization. *J Pharm Biomed Analysis* 2001, 5–6(24); 769–72.
 54. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2-е изд. Т. 1 и 2. Минск; 2012.
 55. Государственная фармакопея Украины. 1-е изд. Харьков; 2004. Дополнение 3; 2010.
 56. Деримедведь ЛВ, Перцев ИМ, Мусиенко РС. Факторы, определяющие эффективность лекарств. *Провизор* 2003; (9). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N9/art_06/htm.
 57. Kim K, Johnson JA, Derendorf H. Differences in Drug Pharmacokinetics Between East Asians and Caucasians and the Role of Genetic Polymorphisms. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 10(44), 1083–1105.
 58. Первый глобальный саммит фармакопей, 17–18 ноября 2011 г., Пекин. Available from: <http://pharmapractice.ru/50659>.

ОБ АВТОРАХ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1.

Титова Анна Васильевна. Профессор кафедры химии, д-р фарм. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Садчикова Наталья Петровна. Профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Титова Анна Васильевна; Titova1701@yandex.ru

THE ROLE OF PHARMACOPOEIA IN THE CONTEXT OF GLOBALIZATION OF WORLD ECONOMIES AND ITS DEVELOPMENT PROSPECTS

A. V. Titova¹, N. P. Sadchikova²

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews the process of development and the role of national and regional pharmacopoeias in the context of globalization of world economies. Three major paths of globalization identified are: enlargement of national pharmacopoeias' area of influence, formation of supranational (regional and supraregional) pharmacopoeias and harmonization of pharmacopoeias. The article draws a conclusion on interrelation of national and regional pharmacopoeias that aim to contribute to each other's development. Harmonization of pharmacopoeias should follow the path of alignment of test methods and analytical procedures and at the same time accommodate national factors and priorities of countries that are involved in harmonization.

Key words: pharmacopoeia; harmonization; globalization.

For citation: Titova AV, Sadchikova NP. The role of pharmacopoeia in the context of globalization of world economies and its development prospects. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 42–49.

REFERENCES

- Ovcharov EG. The global pharmaceutical industry (Current status and development trends in the context of globalization). Dr. Econ. Sci [dissertation]. Moscow; 2005 (in Russian).
- Molvinskiy AV. Strategy of foreign companies on the Russian and global pharmaceutical markets. Issledovano v Rossii, 2001. Available from: <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2001/057.pdf> (in Russian).
- Plaksina S. Taste of native pills. Ekspert — Ukraina 2006; 1_27(78). Available from: http://www.expert.ru/printissues/ukraine/2006/27/farmaceuticheskij_rynok (in Russian).
- Mergers in the pharmaceutical sector: who, with whom and why. Provizor 2006; (11). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2006/N11/art_05.htm (in Russian).
- Young P. Pharmaceutical companies of all countries, unite! Provizor 2006; (2). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2006/N2/art_04.htm (in Russian).
- Mossialos E, Mravek M, Wally T, eds. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. The European Observatory on Health Systems. Open University Press, ÂĈ; 2004 (in Russian).
- Glumskov V. World pharmaceutical market: state and development trends. Ekspert — Kazakhstan 2007; 20(122). Available from: http://www.expert.ru/printissues/kazakhstan/2007/20/mirovoy_farmaceuticheskij_rynok (in Russian).
- Pashutin S. Offshore for substances. Himicheskiy zhurnal 2005; (12): 36–38 (in Russian).
- Chownhan T. Pharmacopoeial harmonization: a progress report. Drug Information Journal 1996; 30: 451–9.
- Hutton RC. Harmonization of pharmacopoeial monographs and test methods. Drug Information Journal 1999; 33(1): 297–301. Available from: http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3899/is_1999901/ai_n8846609.
- Bandurin VV, Rachich B, Chatich M. Globalization of the world economy and Russia. Moscow: Bukvitsa; 1999 (in Russian).
- Vladimirova IG. Globalization of the World Economy: Challenges and Implications. Korporativny menedzhment 2001; (3): 97–111 (in Russian).
- Index of pharmacopoeias. WHO/EDM/QSM/2002.6
- Index of pharmacopoeias. WHO/PSM/QSM/2006.6
- Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: a worldwide review. WHO; 2001.
- The Status of traditional medicine in Africa and review of progress made on the implementation of the plan of action on the African union decade of traditional medicine (2001–2010). Third session of the African union conference of ministers of health 9–13 April 2007, Johannesburg, South Africa. Available from: http://www.africa-union.org/root/ua/conferences/2007/avril/SA/9-13%20avr/doc/en/TRADITIONAL_MEDICINE_MiNo_DRAFT.pdf
- Strengthening of Health Systems for Equity and Development in Africa. The status of traditional medicine in Africa and review of progress made on the implementation of the plan of action on the African union decade of traditional medicine (2001–2010). Third session of the African union conference of ministers of health, 9–13 April 2007, Johannesburg, South Africa.
- Ebrahimnejad H. Religion and medicine in Iran: from relationship to dissociation. Hist. Sci. 2002; 40, 91–112. Available from: <http://www.shpltd.co.uk/ebrahim-religion.pdf>.
- United States Pharmacopoeia 39 and National Formulary 34. Available from: <http://www.usp.org/usp-nf>.
- European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
- British Pharmacopoeia. London; 2015.
- Georgievsky VP. Development of the State Pharmacopoeia of Ukraine I edition. Provizor 1998; (11). Available from: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N11/pharmakop.php> (in Russian).
- Tulegenova AU. Kazakhstan. Creation of the State Pharmacopoeia of the Republic — an urgent demand of the time. Remedium 2007; 10: 62–65 (in Russian).
- Swarburck J, Boglan JC, eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2nd ed. 2002.
- Williams RL. US Pharmacopoeia's International activities. Pharmaceutical Technology 2005; 29(7): 68–69.
- US Pharmacopoeia inaugurates new facility in Shanghai. BioSpectrum-Pharma. Available from: <http://www.biospectrumasia.com/content/070907CHN4296.asp>.
- USA Pharmacopoeia setting up branch in Zhangjiang, PUDONG. Economic news, 28.11.2006. Available from: http://www.pudong.gov.cn/english/common/conent.jsp?sj_id=112&ct_id=121128.
- Etkin NL. A Hausa herbal pharmacopoeia: biomedical evaluation of commonly used plant medicines. J. Ethnopharmacol 1981; 4(1): 75–98.
- Revised Herbal Pharmacopoeia launched. Available from: <http://www.ghanaweb.com/GhanaHomePage/NewsArchive/artikel.php?ID=128663>.
- Indian Pharma makes an inroad into Japan. Express Healthcare Management, 16_30 September 2005.
- International Pharmacopoeia. 5-th ed. 2015. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/en/>.
- Arzamastsev AP. «Entrance ticket» for drugs. Meditsinskaya gazeta 2003; (47) (in Russian).
- Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia Strasbourg, 22.VII.1964. Available from: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/050.htm>.
- Cavaliere C. New Organization to Develop Quality Standards for African Herbs. Herbal Gram. 2006; 70: 24–25.
- Hopes of an African herbal pharmacopoeia look bright. Press release, July 2007. Available from: <http://www.sputtr.com/aamps>.
- African Traditional Medicine Day. The African Health monitoring 2010, special issue 31 August, World Health Organization Regional Office for Africa.

37. Asian Crude Drugs. Their Preparations and Specifications: Asian Pharmacopoeia; 1977.
38. Asian Crude Drugs. Their Preparations and Specifications: Asian Pharmacopoeia (FAPA). Available from: http://www.japic.or.jp/service/library/cou_official.html.
39. The Executive Committee of the Commonwealth of Independent States. Issues discussed at the meeting. Available from: <http://www.cis.minsk.by/main.aspx?uid=7944> 1.
40. In Bishkek, discusses the creation of the Pharmacopoeia of the EurASEC member states. News agency PRESS-UZ.info. Available from: <http://www.press-uz.info/index.php?title=home&nid=3980&my=102007> (in Russian).
41. State of work of International harmonization. International Harmonisation. PHARMEUROPA 2008; 20(1): 163.
42. Dictionary of economic terms. Available from: <http://www.bank24.ru/info/glossary/?ch=%CE&word=1471> (in Russian).
43. Pharmacopoeial discussion group statement of harmonization policy. International Harmonisation. PHARMEUROPA 2004; 16(3): 448.
44. Working Procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group (Revised Version). EDQM. European Pharmacopoeia Commission PA/PH/SG (07) 53, Strasbourg, November 2007. Available from: http://www.edqm.eu/medias/fishiers/pdf_working_procedures.pdf.
45. The impact of the use of guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) in countries that are not participating in the ICG. Geneva: World Health Organization; 2002 (in Russian).
46. History and future of ICH. Available from: <http://ich.org>.
47. Structure of ICH. Available from: <http://ich.org>.
48. The ICH process for harmonisation of guidelines. Available from: <http://ich.org>.
49. International Pharmaceutical Excipients Council. Available from: <http://www.ipecc.org>.
50. Molzon JA. Current International Harmonization Efforts: Opportunities and Challenges. Report. AAPS Workshop: Pharmaceutical stability testing to support global markets general session B: global stability testing requirements, September 11, 2007. Available from: <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/100/UPLOAD-JustinaMolzonCurrentInternationalHarmonization.pdf>.
51. DOC IV-8 WG/PHARMACOPOEIA. Report and Proposal. IV PAN American conference for drug regulatory harmonization. Dominican Republic, 2–4 March 2005.
52. Becerril CM, Bittencourt CF, Feter E, Chole C, Williams RL. Review of the Pharmacopoeial Processes in the Americas: Argentina, Brazil, Mexico and the United States. Available from: http://www.paho.org/english/ad/ths/ev/Pharmaco_poster.pdf.
53. Artiges A. The role of pharmacopoeias in international harmonization. J Pharm Biomed Analysis 2001; 5–6(24); 769–72.
54. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. 2nd ed. V. 1 and 2. Minsk; 2012 (in Russian).
55. State Pharmacopoeia of Ukraine. 1st ed. Kharkov; 2004. Appendix 3; 2010 (in Russian).
56. Derimedved LV, Pertsev IM, Musienko RS. The factors that determine the effectiveness of medicines. Provizor 2003; (9). Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N9/art_06/htm (in Russian).
57. Kim K, Johnson JA, Derendorf H. Differences in Drug Pharmacokinetics Between East Asians and Caucasians and the Role of Genetic Polymorphisms. J. Clin. Pharmacol. 2004; 10(44), 1083–1105.
58. The first global summit of Pharmacopoeias, November 17–18, 2011, Beijing. Available from: <http://pharmapractice.ru/50659> (in Russian).

AUTHORS

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanov street 1, Moscow 117997, Russian Federation.
Titova AV. Professor of the Department of Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.
Sadchikova NP. Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Сравнение требований Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи к препаратам из плазмы крови человека

А. В. Карякин, Е. Д. Скоцеляс

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

Статья поступила 12.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: До настоящего времени требования к основным лекарственным препаратам, получаемым из плазмы крови человека, в нашей стране были сформулированы в отдельных фармакопейных статьях, и они впервые включены в Государственную фармакопею XIII издания. В работе сопоставлены требования к качеству препаратов из плазмы крови человека Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи.

Ключевые слова: Государственная фармакопея; Европейская фармакопея; фармакопейные статьи; препараты из плазмы крови человека; плазма для фракционирования; альбумин; иммуноглобулины; факторы свертывания крови; методы контроля качества препаратов крови.

Библиографическое описание: Карякин АВ, Скоцеляс ЕД. Сравнение требований Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи к препаратам из плазмы крови человека. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 50–52.

В 1970-х годах в СССР была организована промышленная переработка плазмы крови человека для получения препаратов альбумина и иммуноглобулинов и разработаны нормативные документы для контроля их качества. Однако, существовавшие к 2014 году фармакопейные статьи (ФС) [1–4] не входили в текст Государственной фармакопеи (ГФ) [5, 6]. На основании опыта изучения качества отечественных препаратов крови, для включения в Государственную фармакопею XIII издания (ГФ XIII) были разработаны новые версии ФС с учетом требований Европейской фармакопеи 8 (ЕФ) [7]. Целью настоящей работы явилось сравнение требований ГФ XIII для препаратов крови с требованиями аналогичных монографий ЕФ 8.7 [8–15].

В работе проведено сопоставление показателей качества и требований ФС, включенных в ГФ XIII (ФС.3.3.2.0001.15 «Плазма человека для фракционирования», ФС.3.3.2.0006.15 «Альбумин человека», ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный», ФС.3.3.2.0008.15 «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения», ФС.3.3.2.0002.15 «Фактор свертывания крови VII человека», ФС.3.3.2.0003.15 «Фактор свертывания крови VIII человека», ФС.3.3.2.0004.15 «Фактор свертывания крови IX человека», ФС.3.3.2.0005.15 «Фактор Виллебранда»), и ОФС.1.8.2.0003.15 «Определение активности факторов свертывания крови» с аналогичными монографиями ЕФ [8–15].

1. ФС.3.3.2.0001.15

«ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ»

В настоящее время плазму для фракционирования заготавливают 24 областные станции переливания крови (ОСПК), ФГУП НПО «Микроген» и ФГУЗ Центр крови ФМБА. В ФС, разработанной в 2002 г. и соответствующей требованиям ЕФ 5, установлены требования к температуре заготовки, хранения и транспортировки «минус 30 °C и ниже» [1]. За по-

следние 10 лет в требованиях ЕФ произошли изменения в сторону повышения температуры при заготовке, хранении и транспортировке ПДФ [8]. Поэтому в требованиях ФС ПДФ в ГФ XIII для стабильных белков температура также повышена до «минус 25 °C и ниже». Для лабильных белков температурный режим не изменен. Такой порядок введен в качестве переходного на период разработки в Российской Федерации промышленных технологий производства лабильных факторов свертывания крови. В российских требованиях уделяется большое внимание обеспечению вирусной безопасности плазмы для фракционирования. Для этих целей, кроме выявления маркеров вирусных инфекций в плазме, обязательным является прослеживаемость доноров, проведение процедуры карантинизации и использование для производства плазмы после повторного через 6 месяцев обследования доноров.

2. ФС.3.3.2.0006.15

«АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА»

Препарат производят 12 ОСПК и ФГУП НПО «Микроген». Зарубежные производители выпускают две формы препарата альбумина изонотическую с концентрацией белка 50 г/л и гипертоническую форму с концентрацией белка 200–250 г/л. В Российской Федерации производится дополнительная лекарственная форма альбумина с концентрацией белка 100 г/л.

Требования к препарату в ФС «Альбумин человека» ГФ XIII приближены к аналогичным требованиям ЕФ [9]. Впервые введены показатели «Алюминий», «Активатор прекалликреина», увеличены тест-дозы по показателю «Пирогенность» для лекарственных форм альбумина 100–200–250 г/л, раздел дополнен альтернативным методом определения бактериальных эндотоксинов. Нормы ЕФ и ФС по показателю «Полимеры и агрегаты» одинаковые, но рассчитываются по-разному. По показателю «На-

трий ион» ЕФ требует более узкий интервал значений нормируемого параметра, что предполагает использования метода атомной эмиссионной спектроскопии. Различаются подходы к определению белка. Согласно ГФ определение проводят спектрофотометрическим методом с использованием стандартного образца альбумина человека, содержание белка в котором определено методом Кьельдаля. В ЕФ содержание белка определяют методом Кьельдаля без использования стандарта. Также отличается принцип определения показателя «Подлинность». Согласно требованиям ГФ в препарате подтверждают человеческую природу и отсутствие белков животного происхождения, а по ЕФ выявляют молекулы человеческого альбумина. В монографии ЕФ не используются показатели «Прозрачность» и «Цветность», информация о которых включена в показатель «Описание». Кроме того, отсутствуют показатели по контролю вирусной безопасности и «Аномальной токсичности».

3. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения является наиболее востребованным в клинике. Потребности мирового рынка в этом препарате еще не удовлетворены производителями препаратов крови.

В требованиях ЕФ к иммуноглобулинам [10, 11] отсутствуют показатели: «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения», «Извлекаемый объем», «Термостабильность», «Стабилизаторы», «Фракционный состав», «Аномальная токсичность», «Вирусная безопасность». Различаются подходы к определению показателей «Подлинность», «Общий белок», «Потеря в массе при высушивании». В ГФ впервые введен показатель «Бактериальные эндотоксины» в качестве альтернативного раздела «Пирогенность». Также в число контролируемых в препаратах иммуноглобулинов параметров согласно ЕФ [10, 11] входят показатели «Иммуноглобулин А» и «Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В», отсутствующие в отечественных ФС. Западные требования к последнему показателю основаны на всеобщей иммунизации доноров, и нормирование количества антител позволяет гарантировать связывание остаточной концентрации вируса при его попадании в плазму. Требования к показателям «Молекулярные параметры», «Анти-А, анти-В гемагглютинины», «Антикомплементарная активность», «Осмоляльность», «Анти-Д антитела» в ГФ аналогичны требованиям ЕФ [10, 11]. Требования к иммуноглобулину для внутривенного введения отечественной ФС в отличие от ЕФ допускают появление в процессе хранения незначительного осадка, а к иммуноглобулину для внутримышечного введения по показателю «Описание» не разрешены светло-коричневые оттенки раствора препарата, а по показателю «Электрофоретическая однородность» допускается в 2 раза меньше примесей.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4.
 Карякин Александр Вадимович. Заведующий лабораторией экспертизы средств трансфузионной терапии, д-р биол. наук, проф.
 Скоцеляс Елена Дмитриевна. Заведующая лабораторией контроля вирусной безопасности препаратов и компонентов крови, канд. биол. наук.

4. ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В ГФ XIII впервые введены требования к препаратам факторов свертывания крови VII, VIII, IX и фактора Виллебранда. Требования к этим препаратам в основном соответствуют требованиям ЕФ [12–15], т.к. в Российской Федерации нет их массового производства.

Для того чтобы создать ФС на факторы свертывания, была разработана ОФС.1.8.2.0003.15 «Определение активности факторов свертывания крови» «Определение активности факторов свертывания крови». В основе методов определения активности факторов свертывания лежат одинаковые принципы. Это позволило объединить методики, используемые при определении всех факторов свертывания, в одной ОФС, несмотря на возможные различия в технике постановки метода в зависимости от используемого оборудования (в пробирках или планшетах, с использованием спектрофотометров, коагулометров или специализированных роботизированных приборов).

Таким образом, отечественные требования к препаратам крови в настоящее время еще отличаются от европейских. Центральной задачей последующих изданий ГФ должна быть их дальнейшая гармонизация с ЕФ.

Все требования и нормы для препаратов крови, внесенных в ГФ XIII ФС, апробированы на серийных образцах отечественных и зарубежных производителей сотрудниками отдела экспертизы ФГБУ ГНЦ МЗ РФ: старшими научными сотрудниками: канд. биол. наук В. С. Ивановой, канд. хим. наук С. Г. Бексаевым, канд. хим. наук Е. В. Михайловой, научными сотрудниками: канд. биол. наук П. А. Флегонтовым, Н. Н. Пановой, Л. А. Терентьевой, инженерами: С. С. Нехаевской, О. Н. Чарыковой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плазма для фракционирования. ФС 3.3.2.0001.15.
2. Альбумин человека. ФС 3.3.2.0006.15.
3. Иммуноглобулин человека нормальный. ФС 3.3.2.0007.15.
4. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. ФС 3.3.2.0008.15.
5. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: НЦЭСМП; 2007.
7. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
8. Human Plasma for fractionation. Монография ЕФ8 0853.
9. Human Albumin solution. Монография ЕФ8 0255.
10. Human normal Immunoglobulin. Монография ЕФ8 0338.
11. Human normal Immunoglobulin for intravenous administration. Монография ЕФ8 0918.
12. Human von Willebrand factor. Монография ЕФ8 2298.
13. Human coagulation factor VII. Монография ЕФ8 1224.
14. Human coagulation factor VIII. Монография ЕФ8 0275.
15. Human coagulation factor IX. Монография ЕФ8 1223.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Карякин Александр Вадимович; il@blood.ru

COMPARISON OF THE STATE PHARMACOPOEIA, XIII EDITION
AND THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA REQUIREMENTS
FOR HUMAN PLASMA PRODUCTS

A. V. Karyakin, E. D. Skotselyas

Federal State Budgetary Institution «Hematology Research Center»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125167, Moscow, Russia

Abstract: Russian requirements for main products derived from human plasma used to be laid out in several nonintegrated monographs that have been recently included into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition. The present article compares requirements for the quality of human plasma products that are contained in the State Pharmacopoeia, XIII edition and in the European Pharmacopoeia.

Key words: State Pharmacopoeia; European Pharmacopoeia; pharmacopoeial monographs; human plasma products; plasma for fractionation; albumin; immunoglobulins; blood-coagulation factors; methods of blood products quality control.

For citation: Karyakin AV, Skotselyas ED. Comparison of State Pharmacopoeia, XIII edition and the European Pharmacopoeia requirements for human plasma products. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 50–52.

REFERENCES

1. Plasma for fractionation. FS 3.3.2.0001.15 (in Russian).
2. Human albumin. FS 3.3.2.0006.15 (in Russian).
3. Human immunoglobulin normal. FS 3.3.2.0007.15 (in Russian).
4. Human immunoglobulin normal intravenous. FS 3.3.2.0008.15 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
7. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
8. Human Plasma for fractionation. Monograph Ph. Eur.8 0853 (in Russian).
9. Human Albumin solution. Monograph Ph. Eur.8 0255 (in Russian).
10. Human normal Immunoglobulin. Monograph Ph. Eur.8 0338 (in Russian).
11. Human normal Immunoglobulin for intravenous administration. Monograph Ph. Eur.8 0918 (in Russian).
12. Human von Willebrand factor. Monograph Ph. Eur.8 2298 (in Russian).
13. Human coagulation factor VII. Monograph Ph. Eur.8 1224 (in Russian).
14. Human coagulation factor VIII. Monograph Ph. Eur.8 0275 (in Russian).
15. Human coagulation factor IX. Monograph Ph. Eur.8 1223 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Hematology Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Noviy Zykovsky passage 4, Moscow 125167, Russian Federation.

Karyakin AV. Head of Laboratory of examination of transfusion therapy. Doctor of Biological Sciences, professor.

Skotselyas ED. Head of Laboratory of viral safety control of drugs and blood components. Candidate of Biological Sciences.

Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе

С. В. Моисеев, В. И. Крылов, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 18.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Показана возможность применения метода спектроскопии мультаядерного магнитного резонанса для комплексного, экспрессного и надежного определения основных показателей качества лекарственных субстанций при проведении фармакопейного анализа.

Ключевые слова: ЯМР-спектроскопия; фармакопейный анализ; структурная интерпретация ЯМР-спектров; подлинность лекарственных субстанций; количественное определение; молекулярно-массовое распределение; молярное замещение.

Библиографическое описание: Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 53–57.

Одним из основных направлений совершенствования методологии фармацевтической экспертизы лекарственных субстанций (ЛС) в нашей стране является разработка и внедрение новых аналитических методов контроля качества ЛС, основанных на современных технологиях. Предпочтение отдается прямым неdestructивным методам анализа, отвечающим требованиям информативности, экспрессности и достоверности, которые позволяют исследовать химические превращения и устанавливать структуры побочных и промежуточных продуктов на всех стадиях аналитического контроля. Более других таким требованиям соответствует метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Использование метода ЯМР для решения аналитических задач началось в начале 50-х годов прошлого века с разработкой концепции химического сдвига и спин-спинового взаимодействия. В настоящее время данный метод описан в Государственной фармакопее XII издания (ГФ XII) [1] и ведущих фармакопеях мира (Европейской, США, Японии [2–4]), где он рекомендован для установления подлинности ряда лекарственных субстанций (например, тобрамицина, бузерелина, гозерелина, низкомолекулярного гепарина, орфенадрина цитрата, эноксапарина натрия и др.). Для определения других показателей качества ЛС (идентификация примесей и остаточных органических растворителей, количественное определение, исследование стабильности) по-прежнему применяют традиционные физико-химические методы анализа, в первую очередь различные варианты хроматографии (ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография), а также ИК-спектроскопию и УФ-спектрофотометрию [1], характерной особенностью которых является необходимость использования стандартных образцов (СО). В настоящее время метод ЯМР-спектроскопии не только дополняет традиционные методы аналитического контроля ЛС, но и с успехом может их заменять, решая те же задачи более эффективно, позволяя осуществлять

тонкие структурные исследования, недоступные ранее.

Цель данной работы — показать возможность применения метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе.

Многообразие структурной и аналитической информации, содержащейся в спектрах ЯМР, позволяет использовать метод ЯМР-спектроскопии для проведения качественного и количественного анализа фармацевтических субстанций без использования СО. По сравнению с другими аналитическими методами метод ЯМР имеет ряд преимуществ, что позволяет считать его применение в фармакопейном анализе полностью экономически оправданным:

- 1) не требует использования эталонов и внутренних стандартов при установлении подлинности, так как решает задачу идентификации соединения напрямую, путем определения состава, строения и пространственной структуры соединения;
- 2) является абсолютным количественным методом, поэтому не требует использования стандартов при количественных измерениях;
- 3) не разрушает исследуемый образец, позволяя установить строение примесей в объекте исследования, количественно определить их содержание, выявить сырьевую и технологическую предысторию;
- 4) не требует сложной пробоподготовки, отличается высокой производительностью при небольшом расходе реактивов;
- 5) особенности агрегатного состояния, дисперсность, элементный состав, молекулярно-массовое распределение и другие характеристики системы не препятствуют получению спектров ЯМР.

Пробоподготовка в рамках метода ЯМР очень проста и заключается в растворении препарата в подходящем дейтерированном растворителе (как правило, используется не более 0,5–0,7 мл растворителя). Приготовленный раствор можно использовать для решения большинства химико-аналитических задач фармакологической экспертизы (подтверждение

подлинности, идентификация и количественное определение примесей и остаточных органических растворителей, содержание основного компонента и т.д.).

Задача подтверждения подлинности решается напрямую путем определения состава, строения и пространственной структуры соединения, при этом фиксируется наличие определенных структурных фрагментов и последовательность их соединения друг с другом в молекуле. В случае, когда идентифицировать конкретное строение активного компонента ЛС невозможно (например, активный компонент является полимером нерегулярного строения и не имеет конкретной общей формулы) используют спектры ЯМР целиком, как «отпечаток пальца» объекта. Как правило, предпочтение отдают углеродным спектрам, поскольку в спектрах ^{13}C практически не наблюдается перекрывания сигналов вследствие более широкого диапазона химических сдвигов ^{13}C . Кроме того, спектры ^{13}C позволяют определять содержание четвертичных углеродных атомов и функциональных групп, не содержащих протоны. Следует отметить, что при отсутствии какой-либо информации о структурной интерпретации данных одномерных спектров (ЯМР ^1H и ^{13}C) дополнительно регистрируют ряд корреляционных спектров (COSY, HSQC, HMQS, HMBC, CIGAR, INADEQUATE и т.д.) и спектров с переносом намагниченности (DEPT, INEPT и т.д.). С их помощью точно определяются системы спин-взаимодействующих ядер, идентифицируются сигналы перекрывающихся протонных мультиплетов, устанавливаются взаимное соотношение сигналов ^1H и ^{13}C конкретных углеводородных фрагментов и последовательность соединения различных структурных фрагментов в молекуле. В дальнейшем, для идентификации соединений, для которых уже проведена структурная интерпретация спектральных данных, проведение двумерных экспериментов необязательно. Эффективность использования метода ЯМР-спектроскопии при идентификации фармацевтических субстанций показана в литературе [5–8].

Применение ЯМР-спектроскопии в количественном анализе основано на прямой пропорциональности молярной концентрации магнитно-активных ядер интегральной интенсивности соответствующего сигнала поглощения в спектре. При количественном определении любого компонента фармацевтических субстанций (как основного, так и примесного) достаточно сопоставление приведенной интегральной интенсивности сигнала данного компонента к сумме приведенных интегральных интенсивностей сигналов всех компонентов фармацевтических субстанций [9, 10]. В рамках метода ЯМР задачи подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения примесей (включая остаточные органические растворители), решаются параллельно, на основе использования одной пробы образца, без приготовления серии калибровочных растворов СО примесей и остаточных растворителей.

Широко распространенным заблуждением являются представления об исключительно низкой чувствительности метода ЯМР, ограничивающей его ис-

пользование при контроле примесей ЛС. Аппаратурные возможности современных импульсных ЯМР-спектрометров со сверхпроводящими магнитами позволяют фиксировать примеси на уровне сотых долей процента [11], в то время как нормативные документы, как правило, устанавливают максимально допустимые концентрации примесных компонентов на уровне 0,1–0,5 весовых %. В отличие от традиционных хроматографических методов, метод ЯМР позволяет фиксировать все примеси, присутствующие в анализируемом образце, в то время как хроматографические методы — только те примеси, которые наблюдаются при выбранных условиях хроматографирования.

Точность интегрирования сигнала в спектре ЯМР, при проведении количественных измерений, зависит только от соотношения «сигнал : шум» (S/N):

$$u(I)\% = 0,25 + \frac{100}{S/N},$$

где $u(I)$ — стандартная неопределенность интегрирования.

Для того, чтобы неопределенность интегрирования не превышала 1 %, величина S/N не должна быть ниже 150 [12–14].

Спектроскопия ЯМР ^{13}C малоэффективна при идентификации и количественном определении микропримесей. Это связано с низкой чувствительностью метода ^{13}C -ЯМР, поэтому задачи количественного определения примесей решают с помощью метода ^1H -ЯМР, который в 100 раз чувствительнее метода ^{13}C -ЯМР.

Возможности метода ЯМР-спектроскопии позволяют определять количественные характеристики полисахаридов (гидроксиэтилкрахмалы, пуллуланы, декстраны) в ходе проведения фармакопейного анализа. Особое внимание при этом уделяется определению параметров молекулярно-массового распределения (ММР). Основными параметрами ММР полимеров являются средняя молекулярная масса (ММ) и индекс полидисперсности, отражающий статистическую ширину ММР и позволяющий оценить разброс макромолекул по молекулярным массам. Методы традиционной ЯМР-спектроскопии неприменимы для определения ММ полимеров. Наиболее перспективен в этом направлении метод диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР (Diffusion Ordered Spectroscopy, DOSY), позволяющий измерить диффузию различных молекулярных объектов (молекул, макромолекул, молекулярных комплексов, супрамолекулярных систем) под действием градиента магнитного поля [15–17]. Метод DOSY основан на регистрации потери фазовой когерентности ядерных спинов за счет трансляционных перемещений молекул в таком поле [16, 17]. Диффузную информацию используют для количественной оценки размера макромолекул полимера и, соответственно, его молекулярной массы [18–24]. В литературе [25–29] показана возможность определения параметров ММР фарма-

цевтических субстанций полисахаридов с использованием метода DOSY ЯМР.

При анализе гидроксипропилкрахмалов необходимо учитывать также степень молярного замещения (МЗ) — отношение количества гидроксипропиловых групп к общему количеству α -D-Glcp фрагментов. В отличие от хроматографических методов анализа использование метода ЯМР ^1H позволяет повысить точность определения МЗ и не требует построения градуировочной функции с использованием стандартного образца [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектроскопия ЯМР имеет на сегодняшний день наиболее богатый и успешный опыт установления как химической структуры индивидуальных органических соединений, так и деталей их электронного и пространственного строения. Процедура регистрации спектров ЯМР, сбора и обработки информации легко может быть осуществлена в автоматическом режиме. Выполнение количественных измерений на основе данных ЯМР не требует при регистрации спектров использования эталонов и внутренних стандартов, так как основано на стехиометрических отношениях. Все перечисленное делает метод ЯМР универсальным средством для комплексного решения химико-аналитических задач при проведении фармацевтической экспертизы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008. С. 73–78.
2. European Pharmacopeia 7.2. 2010. V. 1. P. 52–54.
3. United States Pharmacopeia 30-National Formulary 25. 761. Nuclear Magnetic Resonance. P. 324–31.
4. The Japanese Pharmacopoeia. 2006. 2.21. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. P. 38–39.
5. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Использование метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности и оценки качества субстанций азитромицина. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (1): 10–14.
6. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Использование метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения посторонних примесей субстанции рутина. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 14–18.
7. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА. Использование метода мультядерной ЯМР-спектроскопии для определения качества лекарственных субстанций. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (4): 4–10.
8. Моисеев СВ, Крылов ВИ, Мастеркова ТВ, Яшкир ВА, Бунятян НД. Использование метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения посторонних примесей субстанции салициловой кислоты. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (1): 15–19.
9. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.
10. Калабин ГА, Каницкая ЛВ, Кушнарев ДФ. Количественная спектроскопия ЯМР природного органического сырья и продуктов его переработки. М.: Химия; 2000.
11. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Возможности метода ЯМР-спектроскопии при определении микрокомпонентов смесей. Журнал аналитической химии 2014; **69**(11): 1152–60.
12. Malz F, Jancke H. Validation of quantitative NMR. J Pharm Biomed Anal. 2005; **38**(5): 813–23.
13. Malz F. Quantitative NMR-Spektroskopie als Referenzverfahren in der analytischen Chemie. Dissertation. Berlin: Humboldt Universität; 2003.
14. Crouch R, Russell D. Easy, precise and accurate quantitative NMR. Application note. Santa Clara: Agilent Technologies Inc. USA; 2011.
15. Morris KF, Johnson Jr. CS. Resolution of discrete and continuous molecular size distributions by means of diffusion-ordered 2D NMR spectroscopy. J Am Chem Soc. 1993; **115**(10): 4291–99.
16. Price WS. Pulsed-field gradient NMR as a tool for studying translational diffusion. Part I. Basic theory. Concepts Magn Reson. 1997; **9**: 299–336.
17. Price WS. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion. Part 2. Experimental aspects. Concepts Magn. Reson. 1998; **10**: 197–237.
18. Li W, Chung H, Daeffler C, Johnson JA, Grubbs RH. Application of (^1H) DOSY for Facile Measurement of Polymer Molecular Weights. *Macromolecules* 2012; **45**(24): 9595–603.
19. Mazarin M, Viel S, Allard-Breton B, Thevand A, Charles L. Use of Pulsed Gradient Spin-Echo NMR as a Tool in MALDI Method Development for Polymer Molecular Weight Determination. Anal Chem. 2006; **78**(8): 2758–64.
20. Viel S, Capitani D, Mannina L, Segre A. Diffusion-ordered NMR spectroscopy: a versatile tool for the molecular weight determination of uncharged polysaccharides. *Biomacromolecules* 2003; **4**(6): 1843–7.
21. Tomati U, Belardinelli M, Galli E, Ior V, Capitani D, Mannina L, Viel S, Segre A. NMR characterization of the polysaccharidic fraction from *Lentinula edodes* grown on olive mill waste waters. *Carbohydr Res.* 2004; **339**(6): 1129–34.
22. Politi M, Groves P, Chavez MI, Canada FJ, Jimenez-Barbero J. Useful applications of DOSY experiments for the study of mushroom polysaccharides. *Carbohydr Res.* 2006; **341**(1): 84–9.
23. Suarez ER, Syvitski R, Kralovec JA, Nosedá MD, Barrow CJ, Ewart HS, Lumsden MD, Grindley TB. Immunostimulatory polysaccharides from *Chlorella pyrenoidosa*. A new galactofuranan. measurement of molecular weight and molecular weight dispersion by DOSY NMR. *Biomacromolecules* 2006; **7**(8): 2368–76.
24. Maina NH. Structure and macromolecular properties of *Weissella confusa* and *Leuconostoc citreum* dextrans with a potential application in sourdough. Ph. D. Dis. Helsinki: University of Helsinki; 2012.
25. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Возможности применения метода диффузно-упорядоченной спектроскопии ЯМР для количественной оценки средней молекулярной массы полулланов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 8–11.
26. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Определение параметров молекулярно-массового распределения декстранов методом диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (2): 9–15.
27. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Количественное определение средней молекулярной массы декстранов методом диффузно-упорядоченной спектроскопии ЯМР. Журнал аналитической химии 2014; **69**(10): 1047–53.
28. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Определение средней молекулярной массы гидроксипропилкрахмалов методом диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР. Журнал аналитической химии 2015; **70**(1): 30–36.
29. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Определение параметров молекулярно-массового распределе-

ния гидроксипроцеллюлоз методом диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР. Журнал аналитической химии 2015; 70(7): 727–733.

30. Прокофьев ЕП, Юрин ОА. Определение степени замещения и молярного замещения в оксипроцеллюлозных крахмалах мето-

дом ЯМР ^1H . Химико-фармацевтический журнал 1990; 24(7): 82–84.

31. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Модификация методики определения молярного замещения гидроксипроцеллюлоз методом ^1H ЯМР спектроскопии. Химико-фармацевтический журнал 2015; 49(8): 44–48.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Моисеев Сергей Владимирович. Эксперт 1-й категории лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.
 Кузьмина Наталья Евгеньевна. Ведущий эксперт лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, д-р хим. наук.
 Крылов Владислав Игоревич. Ведущий инженер лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

THE USE OF NMR-SPECTROSCOPY IN PHARMACOPOEIAL ANALYSIS

S. V. Moiseev, V. I. Krylov, N. E. Kuzmina, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article illustrates the prospects of using nuclear magnetic resonance spectroscopy for complex, fast and reliable determination of key quality attributes of drug substances while performing pharmacopoeial analysis.

Key words: NMR-spectroscopy; pharmacopoeial analysis; structural interpretation of NMR spectra; identification of drug substances; assay; molar mass distribution; molar substitution.

For citation: Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. The use of NMR-spectroscopy in pharmacopoeial analysis. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 53–57.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Moscow: NCESMP; 2008. P. 73–78 (in Russian).
2. European Pharmacopoeia 7.2. 2010. V. 1. P. 52–54.
3. United States Pharmacopoeia 30-National Formulary 25. 761. Nuclear Magnetic Resonance. P. 324–31.
4. The Japanese Pharmacopoeia. 2006. 2.21. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. P. 38–39.
5. Kuzmina NE, Moiseev SV, Yashkir VA, Merkulov VA. Use of nuclear magnetic resonance spectroscopy method for the identification and quality evaluation of azithromycin substance. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (1): 10–14 (in Russian).
6. Kuzmina NE, Moiseev SV, Yashkir VA, Merkulov VA. The use of magnetic resonance spectroscopy for authentication, identification and assay of impurities in routine substance. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (3): 14–18 (in Russian).
7. Kuzmina NE, Moiseev SV, Yashkir VA. Multinuclear NMR-spectroscopy for drug substances quality assessment. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (4): 4–10 (in Russian).
8. Moiseev SV, Krylov VI, Masterkova TV, Yashkir VA, Bunyatyan ND. Nuclear magnetic resonance spectroscopy for drug identification, characterization and quantification of impurities in substance of salicylic acid. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (1): 15–19 (in Russian).
9. Gunter H. NMR Spectroscopy. An Introduction. Moscow: Mir; 1984 (in Russian).
10. Kalabin GA, Kanitskaya LV, Kushnarev DF. Quantitative NMR spectroscopy of natural organic raw materials and its products. Moscow: Himiya; 2000 (in Russian).
11. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Features of NMR determination of microcomponents in mixtures. *Zhurnal analiticheskoy himii* 2014; 69(11): 1152–60 (in Russian).
12. Malz F, Jancke F. Validation of quantitative NMR. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 38(5): 813–23.
13. Malz F. Quantitative NMR-Spektroskopie als Referenzverfahren in der analytischen Chemie. Dissertation. Berlin: Humboldt Universität; 2003.
14. Crouch R, Russell D. Easy, precise and accurate quantitative NMR. Application note. Santa Clara: Agilent Technologies Inc. USA; 2011.
15. Morris KF, Johnson Jr. CS. Resolution of discrete and continuous molecular size distributions by means of diffusion-ordered 2D NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 1993; 115(10): 4291–99.
16. Price WS. Pulsed-field gradient NMR as a tool for studying translational diffusion. Part I. Basic theory. *Concepts Magn Reson.* 1997; 9: 299–336.
17. Price WS. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion. Part 2. Experimental aspects. *Concepts Magn. Reson.* 1998; 10: 197–237.
18. Li W, Chung H, Daeflter C, Johnson JA, Grubbs RH. Application of (1)H DOSY for Facile Measurement of Polymer Molecular Weights. *Macromolecules* 2012; 45(24): 9595–603.
19. Mazarin M, Viel S, Allard-Breton B, Thivand A, Charles L. Use of Pulsed Gradient Spin-Echo NMR as a Tool in MALDI Method Development for Polymer Molecular Weight Determination. *Anal Chem.* 2006; 78(8): 2758–64.
20. Viel S, Capitani D, Mannina L, Segre A. Diffusion-ordered NMR spectroscopy: a versatile tool for the molecular weight determination of uncharged polysaccharides. *Biomacromolecules* 2003; 4(6): 1843–7.
21. Tomati U, Belardinelli M, Galli E, Ior V, Capitani D, Mannina L, Viel S, Segre A. NMR characterization of the polysaccharidic fraction from *Leontodon edodes* grown on olive mill waste waters. *Carbohydr Res.* 2004; 339(6): 1129–34.

22. Politi M, Groves P, Chavez MI, Canada FJ, Jimenez-Barbero J. Useful applications of DOSY experiments for the study of mushroom polysaccharides. *Carbohydr Res.* 2006; **341**(1): 84–9.
23. Suarez ER, Syvitski R, Kralovec JA, Noseda MD, Barrow CJ, Ewart HS, Lumsden MD, Grindley TB. Immunostimulatory polysaccharides from *Chlorella pyrenoidosa*. A new galactofuranan. measurement of molecular weight and molecular weight dispersion by DOSY NMR. *Biomacromolecules* 2006; **7**(8): 2368–76.
24. Maina NH. Structure and macromolecular properties of *Weissella confusa* and *Leuconostoc citreum* dextrans with a potential application in sourdough. Ph. D. Dis. Helsinki: University of Helsinki; 2012.
25. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. The possibility of using diffusion-ordered NMR spectroscopy for quantitative analysis of Pullulan average molecular weight. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (4): 8–11 (in Russian).
26. Moiseev SV, Kuzmina NE, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. The determination of molecular weight distribution parameters of dextrans with the diffusion-ordered NMR spectroscopy technique. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (2): 9–15 (in Russian).
27. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Quantitative determination of the average molecular weight of dextrans by method of diffusely-ordered NMR spectroscopy. *Zhurnal analiticheskoy himii* 2014; **69**(10): 1047–53 (in Russian).
28. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Determination of average molecular weight hydroxyethyl starch by diffusion-ordered NMR spectroscopy. *Zhurnal analiticheskoy himii* 2015; **70**(1): 30–36 (in Russian).
29. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Determination of the parameters of the molecular weight distribution of hydroxyethyl starch by diffusion-ordered NMR spectroscopy. *Zhurnal analiticheskoy himii* 2015; **70**(7): 727–33 (in Russian).
30. Prokofiev EP, Yurin OA. Determining the degree of substitution and molar substitution in ethoxylated starches by ^1H NMR. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 1990; **24**(7): 82–84 (in Russian).
31. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Modification of the methodology for determining the molar substitution of hydroxyethyl starch by ^1H NMR spectroscopy. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2015; **49**(8): 44–48 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Moiseev SV. 1st professional category expert of the Laboratory of nanomedicines, cell therapy and gene therapy products. Candidate of Chemical Sciences.

Kuzmina NE. Leading expert of the Laboratory of nanomedicines, cell therapy and gene therapy products. Doctor of Chemical Sciences.

Krylov VI. Leading engineer of the Laboratory of nanomedicines, cell therapy and gene therapy products.

Yashkir VA. Head of the Laboratory of nanomedicines, cell therapy and gene therapy products. Candidate of Chemical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Ретроспективный обзор методологических основ новой ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области»

О. В. Соболева¹, Т. Е. Елизарова¹, А. Ю. Арик², А. М. Колдина², М. А. Морозова²

¹ ООО КоАЛ «Фарманализ», 127282, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Медицинский институт,
117198, Москва, Россия

Статья поступила 03.03.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Новая фармакопейная статья «Спектрометрия в ближней инфракрасной области» отражает результаты трудного пути, пройденного от разработки измерительных и аналитических технологий, лежащих в основе метода, до внедрения БИК-спектроскопии в практику контроля качества лекарственных средств. В настоящем обзоре новая общая фармакопейная статья, вошедшая в XIII издание Государственной фармакопеи Российской Федерации, обсуждается в аспекте уже существующих методологических подходов, разработанных и валидированных для оценки таких показателей качества лекарственных средств, как подлинность, однородность дозирования, количественное определение и др. Отдельное внимание уделяется вопросам формирования спектральных библиотек — рассматривается фактор «возраста» образца как источника дополнительной вариабельности спектров. Поднимается вопрос критериев идентичности БИК-спектров лекарственных средств: на примере разработанных методик оценки вариабельности серийной продукции 23 наименований лекарственных препаратов показано, что полученные величины спектрального расстояния — уникальные характеристики каждого отдельного препарата и производственного процесса, определяющие посерийную воспроизводимость — чем меньше спектральное расстояние между сериями, тем однороднее продукция. Показаны возможности метода БИК-спектроскопии в количественном анализе как твердых лекарственных форм, так и жидких субстанций. Рассмотрен принцип работы, а также перспективы практического применения новой технологии БИК химической визуализации, сочетающей спектральный анализ и цифровое изображение.

Ключевые слова: спектроскопия в ближней инфракрасной области; контроль качества лекарственных средств; государственная фармакопея; методики идентификации и количественного анализа; БИК-визуализация.

Библиографическое описание: Соболева ОВ, Елизарова ТЕ, Арик АЮ, Колдина АМ, Морозова МА. Ретроспективный обзор методологических основ новой ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 58–64.

Прошедший 2015 год для специалистов в области контроля качества лекарственных средств ознаменован выходом XIII издания Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ). Новое издание, введенное в действие приказом Министерства здравоохранения с 1 января 2016 года, включает 179 частных и 229 общих фармакопейных статей, из которых 30 опубликованы впервые и посвящены методам анализа лекарственных средств. Среди них долгожданная ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области», узаконивающая применение современного экспресс-метода оценки качества ЛС, востребованного как в производстве, так и в системе государственного контроля.

Структура фармакопейной статьи аналогична многим другим ОФС, описывающим методы анализа. Она включает характеристику спектрального анализа в БИК области: информативный диапазон электромагнитного излучения (1700–2500 нм), основные поглощающие структуры и типы колебаний (обертона основных колебательных частот связей С–Н, N–H, O–H, S–H), особенности пробоподготовки (неразрушающий метод анализа с возможностью проведения дистанционных измерений) и анализа спектров (применение хемометрических алгоритмов). Неотъемлемой частью статьи является описание требований к спектрометрам, их комплектующим и программному обеспечению. Приведены возможные рабочие режимы — пропускание, диффузное

отражение, пропускание-отражение, даны теоретические и расчетные обоснования, описаны практические случаи использования каждого из режимов.

Строгая логика изложения ОФС затрагивает и перечень факторов, влияющих на качество анализа. В основу заложены результаты многоплановой работы, проведенной за последнее десятилетие специалистами в области контроля качества ЛС. Так, например, в одной из предшествующих выходу ОФС работ [1] нами показано, что качественные и количественные изменения при старении ЛС находят отражение на БИК-спектрах, являющихся совокупной характеристикой физико-химических свойств вещества. На первом этапе работы были получены БИК-спектры субстанций (ANTARIS II, ThermoScientific, США) — ацетилсалициловой кислоты, бромгексина, левомецетина, парацетама и рутина, прошедших испытания в контрольно-аналитической лаборатории. Далее образцы отправили на хранение с соблюдением всех требований нормативной документации по обеспечению надлежащего температурно-влажностного режима. По истечении двухлетнего срока были повторно сняты БИК-спектры тех же субстанций. Методом дискриминантного анализа (программа TQ ANALYST™) практически для всех исследованных субстанций обнаружены значимые спектральные отличия в группах исходных и состаренных образцов. Полученная в результате исследований информация дала основание формировать библиотеки с использо-

ванием спектров одной серии лекарственной субстанции с разным сроком хранения, что позволило наиболее полно описать диапазон спектральных изменений и избежать ошибок при идентификации.

Раздел статьи «Качественный анализ» включает общее описание процедуры создания библиотеки, содержит перечень способов предварительной обработки данных и анализа результатов с применением того или иного классификационного метода. Однако такие частные вопросы, как методика калибровки или критерии идентичности образцов не обсуждаются. Конкретные подходы все еще не нашли отражения и в монографиях на субстанции и ЛП, но уже разработаны и обсуждены в научной печати [2, 3].

Так, известно, что разработка аналитических методик оценки вариабельности при серийном выпуске продукции представляет большой интерес. Для исследования был отобран ряд лекарственных препаратов (23 торговых наименования) 15-ти различных производителей из архивных образцов испытательной лаборатории. Всего было записано, исследовано и включено в калибровочные модели 3109 спектров таблеток и содержимого капсул (таблица 1).

Межсерийную дисперсию образцов определяли путем оценки спектральных различий между отдельными сериями одного ЛП методом дискриминантного анализа при различных вариантах группировки калибровочных стандартов. Для численной оценки дисперсии при серийном выпуске результаты дискриминантного анализа выражали в единицах спектрального расстояния — единицах Махаланобиса (MD). Таким образом, величины расстояний Махаланобиса, рассчитанные в подпространстве главных компонент, позволили проранжировать классы (серии) тестируемых ЛП и установить пороговое значение межсерийной дисперсии, подтверждающее отсутствие достоверных различий между классами и, следовательно, аутентичность образцов. Спектральные библиотеки и калибровочные модели были созданы отдельно для каждого лекарственного препарата.

Первый тип калибровочных моделей построен по следующему принципу: спектры каждой отдельной серии ЛП рассматривались как отдельный класс, таким образом, калибровочная модель для ЛП содержала число классов, равное исходному числу производственных серий. В результате дискриминантного анализа спектральных данных, сгруппированных указанным выше образом, были получены значения парных расстояний между классами (сериями) каждого ЛП (рис. 1).

Такой подход позволил выявить максимальные спектральные различия между сериями одного наименования ЛП и оценить эти различия в единицах MD. Полученные спектральные расстояния были использованы для ранжирования классов: чем ближе значение расстояния к нулю, тем выше спектральное соответствие между сериями ЛП.

В литературе [4–9] нет однозначного мнения о значениях единиц MD, позволяющих оценить границы качественного различия образцов. Заметим, что в одной из первых работ [7] по исследованию возможности применения расстояния Махаланобиса в классификационном анализе БИК-спектров отражения было предложено считать единицей MD величину, равную стандартному отклонению, а теоретическими

границами принадлежности к группе — расстояние в три стандартных отклонения от среднего, т.е. 3 MD. Однако практический опыт авторов работы [7] показал, что в связи с присутствием различий в размере, форме, ориентации, небольшими изменениями в физической природе образцов, а также наличием инструментальной ошибки, рациональнее принять за пороговую точку величину в 10–15 MD. В то же время результаты исследования [10] показывают, что границы достоверного различия групп для каждой отдельной задачи контроля качества должны быть установлены эмпирически, в зависимости от числа степеней свободы и на основе обширного тестирования образцов.

Таким образом, отсутствие референсного значения допустимой дисперсии серий ЛП позволяет сделать вывод, что полученные величины спектрального расстояния — уникальные характеристики каждого отдельного препарата и производственного процесса, определяющие посерийную воспроизводимость. В перспективе, можно использовать числовой показатель спектральной дисперсии между последовательно выпущенными сериями, установленный в дискриминантном анализе каждого наименования ЛП, как дополнительный показатель качества. Он

Таблица 1

ЛП ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖСЕРИЙНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ

№	Торговое название ЛП	ЛФ	Дозировка	Число серий/число спектров
1	Структум	капс.	500мг	16/144
2	Палин	капс.	200 мг	25/225
3	Бактисубтил	капс.	35 мг	25/225
4	Флуконазол	капс.	150 мг	18/162
5	Листаб	тб.	75 мг	10/90
6	Карведилол	тб.	12,5 мг	26/234
7		тб.	25 мг	26/234
8	Ангиозил ретард	тб.	35 мг	19/171
9	Амлодипин	тб.	10 мг	36/324
10	Диклофенак	тб.	200 мг	8/72
11	Аугментин	тб.	875 мг / 125 мг	6/54
12	Бромгексин	тб.	8 мг	3/27
13	Бисакодил	тб.	5 мг	6/54
14	Спазмалгон	тб.	500 мг / 2 мг / 0,02 мг	17/153
15	Сорбифер Дурулес	тб.	320 мг / 60 мг	6/54
16	Супрастин	тб.	25мг	9/81
17	Ксефокам	тб.	4мг	7/63
18		тб.	8 мг	8/72
19	Актовегин	тб.	200 мг	18/162
20	Рисполепт	тб.	2 мг	10/90
21	Каффетин	тб.	210 мг / 250 мг / 50 мг / 10 мг	23/207
22	Метипред	тб.	4мг	19/171
23	Баралгин М	тб.	500 мг	30/270

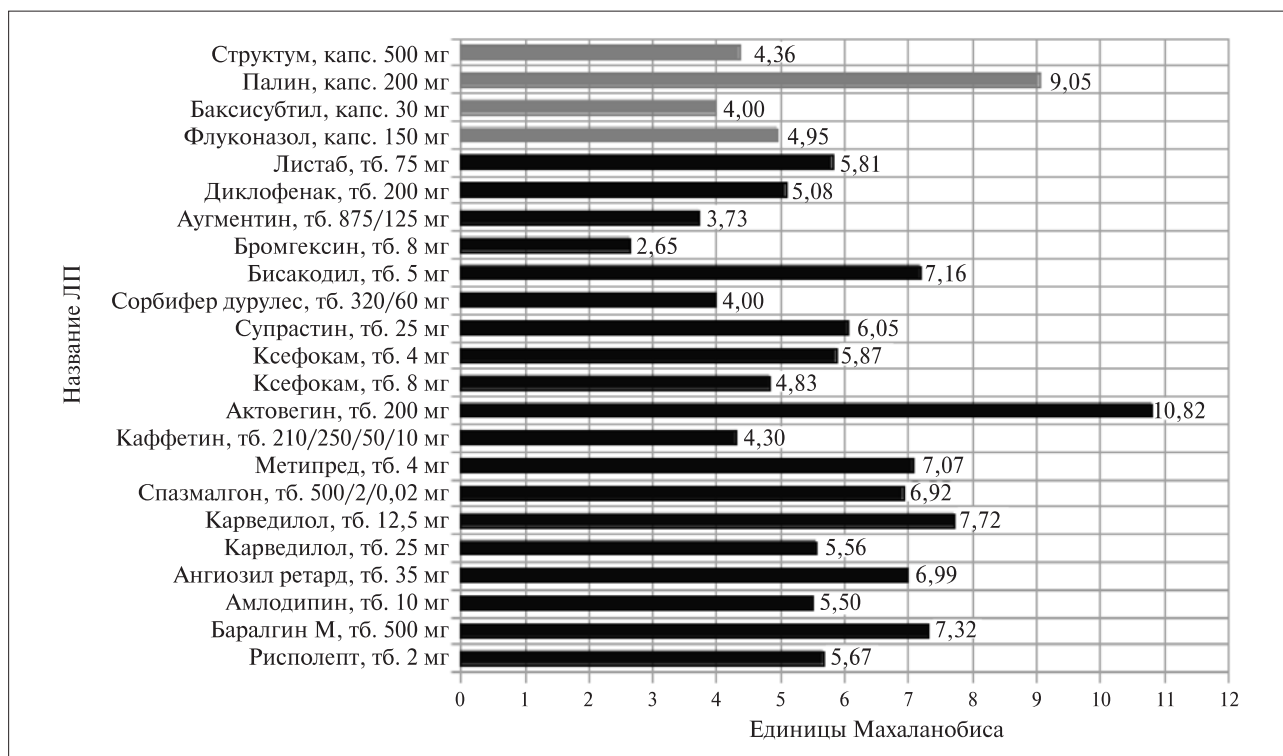


Рис. 1. Обобщенные результаты оценки межсерийной дисперсии: максимальные парные расстояния между отдельными классами исследуемых лекарственных препаратов (серым цветом обозначены капсулы, черным — таблетки)

может быть включен в производственные стандарты и нормативные документы, где производитель установит оптимальную величину допустимой межсерийной дисперсии в зависимости от возможности воспроизводства условий получения продукции. Это позволит избежать трудоемкой операции создания спектральных библиотек со значительной выборкой.

Второй подход к группировке спектральных данных представлял собой метод перекрестной проверки с исключением по одному образцу (leave one out cross-validation — LOOCV), суть которого — в исключении одного образца из калибровочной модели для использования его в дальнейшем в качестве тестового. Так, спектры единичной серии ЛП принимались за валидационный стандарт (тестовый), в то время как спектры всех оставшихся серий этого же ЛП — за калибровочный набор (обучающую библиотеку). Анализ продолжали до тех пор, пока каждая из имеющихся производственных серий не была принята за валидационный стандарт и сравнена с библиотекой. В силу математических особенностей дискриминантного анализа, построенного на поиске различий между классами, данный показатель оказался значительно меньше величин, полученных при первом варианте межсерийного сравнения продукции. Для большинства исследованных препаратов (17 ЛП — 73,91 %) величина спектрального различия укладывается в 3 MD. Для 21,74 % (5 ЛП) препаратов значение дисперсии между двумя установленными классами находится в пределах от 3 до 4 MD, и лишь для 4,35 % (1 ЛП) — превышает значение 4 MD. Таким образом, для аутентификации лекарственных препаратов можно рекомендовать введение более стабильного показателя спектрального разброса, рассчитан-

ного по методу перекрестной проверки с исключением по одному образцу.

Применение метода БИК-спектроскопии для количественного анализа ЛС также допускается обсуждаемой ОФС. Примером успешного анализа твердых лекарственных форм (ЛФ) служит работа [11], где авторы разработали и валидировали БИК-методику оценки однородности дозирования двух таблетированных ЛП — метамизола натрия и хлоропирамина гидрохлорида. Аналитические возможности метода БИК-спектрометрии для контроля качества жидких ЛФ были изучены на примере спектральной модели для определения плотности растворов этилового спирта различной концентрации. При построении калибровочной модели в метод множественной линейной регрессии (SMLR) программы TQ ANALYST™ было включено 18 спектров спиртовых смесей шести различных концентраций (от 0 до 95 %) — по три спектра для каждого раствора. Для исследования был выбран частотный диапазон ближней ИК-области, включающий волновые числа от 5000 до 8500 см⁻¹. Спектры записывали в режиме пропускания, при температуре 20 °С. Калибровочную модель построили по первым производным БИК-спектров растворов этанола (рис. 2).

Коэффициент корреляции между действительными, определенными по пикнометру, и вычисленными программой значениями плотности оказался равен 0,9999, а значение среднеквадратичной ошибки калибровки (RMES) — 0,000771. Для валидации полученной модели рассчитана относительная ошибка определения (таблица 2), показавшая наличие систематической ошибки. Полученные результаты подчеркнули необходимость сужения аналитической области методики до тех значений, в пределах которых

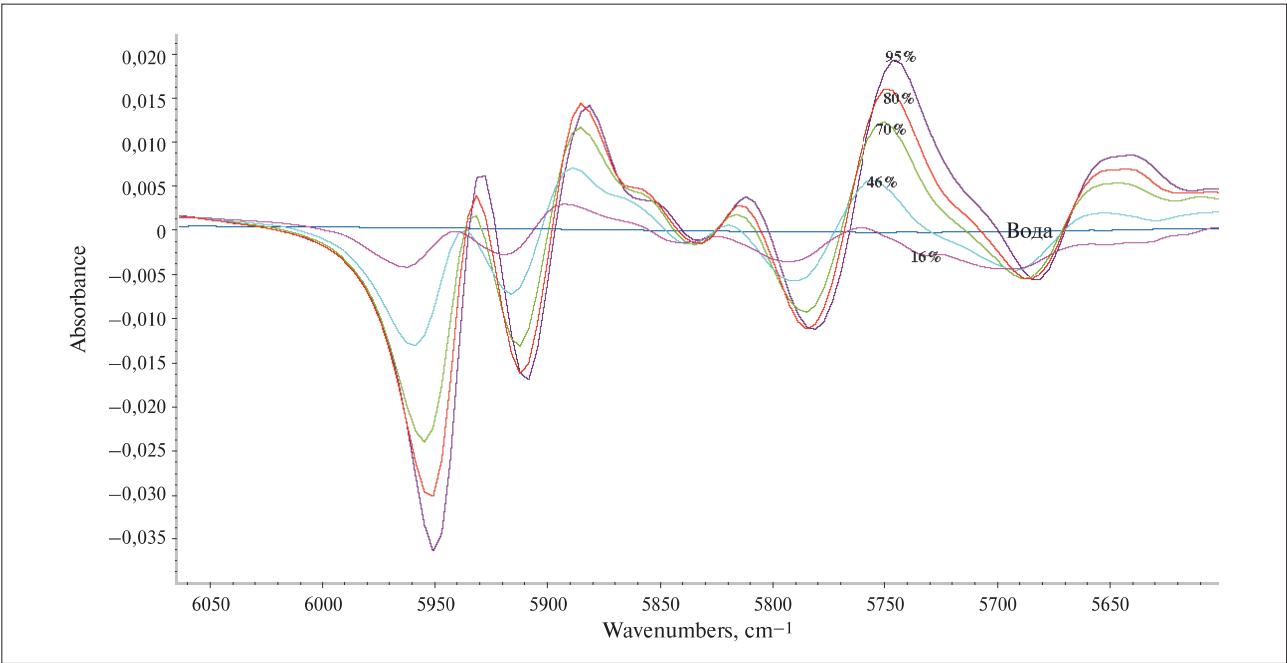


Рис. 2. Первые производные БИК-спектров шести калибровочных образцов в диапазоне волновых чисел от 6050 до 5600 см⁻¹

обеспечивалось бы определение плотности этанола с требуемой правильностью и прецизионностью.

Нами показано, что вариабельности спектральных характеристик этилового спирта в пределах одной концентрации (95 %) достаточно для построения модели с коэффициентом корреляции, равным 0.9952. Оценка различий результатов определения, полученных двумя методами, с применением перекрестной проверки (кросс-валидации с исключением по одному) подтвердила предположение, что калибровочная модель позволяет получить правильные результаты и не содержит систематической погрешности (таблица 3).

В масштабах мировой и отечественной фармацевтической промышленности метод БИК-анализа не без причин становится все более и более популярным, видоизменяется и совершенствуется. Одна из новаторских идей — БИК-химическая визуализация — экспериментальный подход, который объединяет технику ИК-спектроскопии и цифровые методы

получения изображений, позволяя таким образом «визуализировать» химический состав образца. Получаемое изображение формируется из трехмерного блока данных, который носит название гиперспектрального куба (рис. 3), где оси *X* и *Y* — горизонтальная и вертикальная координата пикселя соответственно, ось *Z* — длина волны.

Технические возможности современных приборов не позволяют получать информацию по всем трем измерениям куба одновременно. Объемную картинку выстраивают методом наложения двумерных изображений, записанных при разных длинах волн. Существует два основных подхода при построении гиперкуба: техника маятниковой визуализации и визуализация с накоплением данных (рис. 4) [12].

Метод маятниковой визуализации может быть реализован в точечном и линейном режимах сканирования. В случае точечного режима (рис. 4а) образец сканируют в определенной точке при всех длинах волн заданного диапазона с определенным шагом

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОТНОСТИ ЭТИЛОВОГО СПИРТА (70 %, 95 %) МЕТОДОМ БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ В СРАВНЕНИИ С ФАРМАКОПЕЙНЫМ МЕТОДОМ (ПО ПИКНОМЕТРУ)

№	Плотность, г/см ³ Метод ГФ — по пикнометру (А)	Плотность, г/см ³ Метод БИК- спетрометрии (В)	Различие резуль- татов, полученных двумя методами, % [(В - А)/А] · 100
1	0,8856	0,8847	-0,09
2	0,8076	0,8071	-0,06
3	0,8827	0,8806	-0,24
4	0,8100	0,8069	-0,38
5	0,8099	0,8041	-0,72
6	0,8101	0,8066	-0,43

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КРОСС-ВАЛИДАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОТНОСТИ 95 % ЭТАНОЛА МЕТОДОМ БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ В СРАВНЕНИИ С ФАРМАКОПЕЙНЫМ МЕТОДОМ (ПО ПИКНОМЕТРУ)

№	Плотность, г/см ³ Метод ГФ — по пикнометру (А)	Плотность, г/см ³ Метод БИК- спетрометрии (В)	Различие резуль- татов, полученных двумя методами, % [(В - А)/А] · 100
1	0,8080	0,8081	0,02
2	0,8095	0,8096	0,01
3	0,8076	0,8075	-0,01
4	0,8100	0,8098	-0,02
5	0,8099	0,8099	0,00
6	0,8101	0,8102	0,01

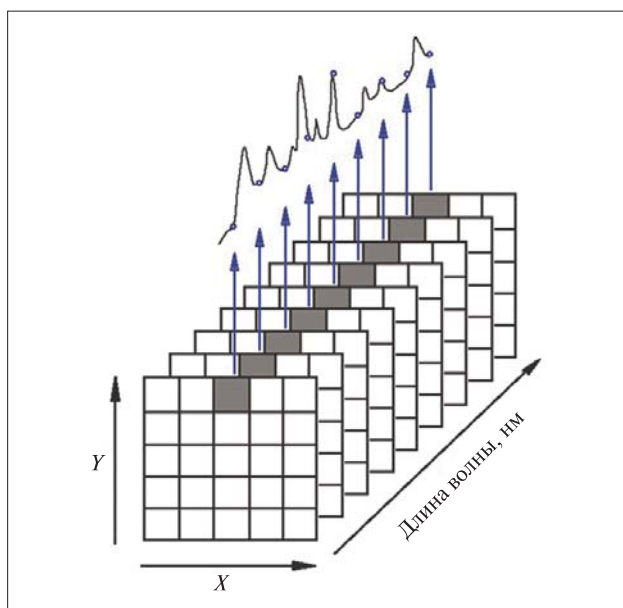


Рис. 3. Гиперспектральный куб

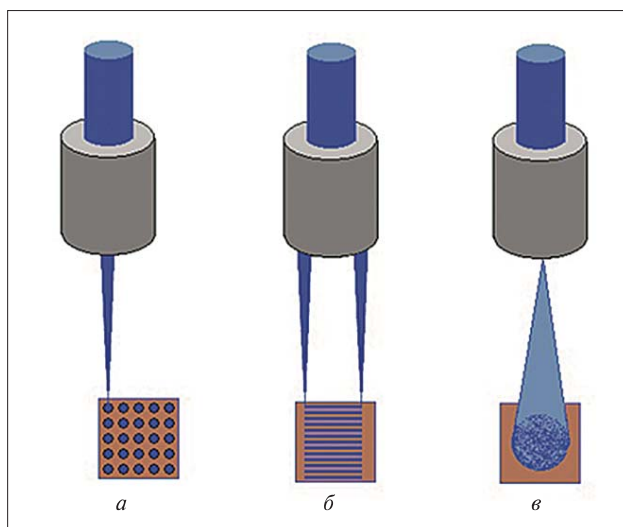


Рис. 4. Режимы сканирования: а) точечный; б) линейный; в) визуализация с накоплением данных

($\lambda_1 \dots \lambda_n$ с шагом, равным m). Этот процесс продолжают до тех пор, пока спектры не будут получены в каждой точке исследуемого образца. В случае линейного режима (рис. 2б) образец сканируют путем последовательного «построчного» построения изображения.

Метод визуализации с накоплением данных (рис. 4в) позволяет получить информацию о небольшой площади исследуемого образца (например, 16×16 пикселей, где одному пикселю соответствует площадь размером 6 мкм^2 [13]).

Анализ полученного гиперкуба начинают с предварительной обработки данных — используют те же подходы, что и в стандартной БИК-спектроскопии: нормирование, сглаживание, коррекция базовой линии, выбор диапазона. Для классификации спектральной информации каждого пикселя незаменимы подходы хемометрики, предназначенные для анализа многомерных массивов данных. На заключительном

этапе проанализированная матрица отображается в виде цветной картинки. Полученное изображение может быть графическим в черно-белой гамме, тогда белый цвет означает отсутствие компонента, а темно-серый — наибольшую его концентрацию [13].

В качестве примера рассмотрим работу [14], авторы которой исследовали однородность распределения субстанции лоразепама в лекарственной форме. Содержание действующего вещества в таблетке — 1 %. Исследование проводили на 12-ти образцах таблеток лоразепама методом БИК химической визуализации (Spectrum Spotlight 350 FT-NIR Microscope, PerkinElmer, UK) в диапазоне длин волн $7800\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$. Для каждого образца анализировали область размером $4 \times 4 \text{ мм}$, размер одного пикселя составил $25 \times 25 \text{ нм}$. По результатам исследования был сделан вывод о соответствии показателя «однородность дозирования» действующего вещества в ЛФ требованиям НД.

Описанная выше технология БИК химической визуализации пока не нашла отражения в ОФС, но полученные на практике результаты позволяют прогнозировать ее обновление в очередном издании ГФ, которое в соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» должно осуществляться с периодичностью, не превышающей 1 раз в 5 лет.

Подводя итог, отметим, что введение новой ОФС «Спектрометрия в ближней ИК-области» в XIII издание ГФ РФ легализовало применение БИК-методик для определения отдельных показателей качества ЛС в производственных процессах (on-line, in-line). С учетом возможностей метода ближней ИК-спектроскопии, изложенных в ОФС и подтвержденных практическими примерами настоящей работы, в недалеком будущем при контроле качества лекарственных средств целесообразна замена нескольких аналитических приборов одним БИК-спектрометром [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Елизарова ТЕ, Морозова МА, Плетенева ТВ. Изменение во времени спектральных характеристик лекарственных субстанции (БИК область). Вестник Российского университета дружбы народов (серия Медицина) 2011; (3): 153–7.
2. Якушев ВА, Морозова МА, Елизарова ТЕ, Фитилев СБ, Плетенева ТВ. Пути защиты от фальсификатов лекарств — Сообщение 2. Оценка межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината разных производителей. Судебно-медицинская экспертиза 2012; (5): 46–48.
3. Morozova MA, Elizarova TE, Pleteneva TV. Discriminant analysis and Mahalanobis distance (NIR diffuse reflectance spectra) in the assessment of drug's batch-to-batch dispersion and quality threshold establishment. European Scientific journal 2013; 9(25): 8–25.
4. Ritchie GE, Mark H, Ciurczak EW. Evaluation of the Conformity Index and the Mahalanobis Distance as a Tool for Process Analysis: A Technical Note. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2003; 4(2): 109–18.
5. Gemperline PJ, Boyer NR. Classification of Near-Infrared Spectra Using Wavelength Distances: Comparison to the Mahalanobis Distance and Residual Variance Methods. Anal. Chem. 1995; 67: 160–6.
6. De Maesschalck R, Jouan-Rimbaud D, Massart DL. The Mahalanobis distance. Chemom Intellig Lab Syst. 2000; 50: 1–18.
7. Mark HL, Tunnell D. Qualitative near-infrared reflectance analysis using Mahalanobis distances. Anal. Chem. 1985; 57: 1449–56.

8. Whitfield RG, Gerger ME, Sharp RL. Near-infrared spectrum qualification via Mahalanobis distance determination. *J. Appl. Spectros.* 1987; 41: 1204–13.
9. Andre M. Multivariate Analysis and Classification of the Chemical Quality of 7-aminocephalosporanic Acid Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Anal. Chem.* 2003; 75: 3460–7.
10. Мдрк J, Andre M, Karner M, Huck CW. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 76: 320–7.
11. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Possibility of using near-IR spectrometry for drug quality control with respect to dose uniformity. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2011; 45(5): 302–5.
12. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, Bell SE. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69(1), 10–22.
13. Salzer R, Siesler HW. Infrared and Raman Spectroscopic Imaging. Wiley-VCH; 2009.
14. Franch-Lage F, Amigo Rubio JM, Skibsted E, Maspoch S, Coello J. Quantitative determination of api and excipients in lorazepam tablets by using NIR-hyperspectral image and MCR-ALS. Paper presented at 7th Colloquium Chemiometricum Mediterraneum (CCM VII 2010 — Granada). Granada, Spain; 2010.
15. Дорофеева НД, Базаркина ОВ, Плетенева ТВ, Гордеева МА, Елизарова ТЕ. Фармакоэкономическая оценка эффективности БИК-метода. Новая аптека: эффективное управление 2010; (12): 39–42.

ОБ АВТОРАХ

ООО КоАЛ «Фарманализ». Российская Федерация, 127282, Москва, ул. Чермянская, 2.
Соболева Ольга Витальевна. Ведущий специалист химико-аналитической лаборатории.
Елизарова Татьяна Евгеньевна. Генеральный директор, канд. биол. наук.

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
Арик Анастасия Юрьевна. Студент.
Колдина Алена Михайловна. Студент.
Морозова Мария Андреевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Морозова Мария Андреевна; morozova_ma@pfur.ru

RETROSPECTIVE REVIEW OF METHODOLOGICAL FOUNDATIONS FOR THE NEW MONOGRAPH «SPECTROMETRY IN THE NEAR INFRARED REGION»

O. V. Soboleva¹, T. E. Elizarova¹, A. Yu. Arik², A. M. Koldina², M. A. Morozova²

¹ Ltd. Analytical laboratory «Farmanaliz», 127282, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russia

Abstract: The new pharmacopoeial monograph «Spectrometry in the near infrared region» reflects the results of a difficult path traversed from the development of measurement and analytical techniques to the introduction of NIR spectroscopy in the practice of quality control. This review discusses the new monograph of the XIII edition of the State Pharmacopoeia in the light of existing methodological approaches developed and validated for the assessment of drug quality parameters such as identification, content uniformity, assay, etc. Special attention is paid to the formation of spectral libraries — the factor of the sample's «age» is considered as a source of additional spectral variability. The review raises the question of the NIR spectra identity criteria. Drawing on the example of techniques developed for the evaluation of batch variability (23 medicines) it was showed that obtained values of spectral range serve as unique characteristics of each individual product and production process, defining interlot reproducibility — the less the spectral distance between the series is, the more homogeneous the products are. NIR spectroscopy was shown to be effective for quantitative analysis of solid dosage forms and liquid substances. The authors considered the principles of operation as well as prospects for the practical use of the new technology — NIR chemical imaging, combining spectral analysis and digital image.

Key words: spectroscopy in the near infrared region; quality control of medicines; State Pharmacopoeia; identification and assay methods; NIR imaging.

For citation: Soboleva OV, Elizarova TE, Arik AYU, Koldina AM, Morozova MA. Retrospective review of methodological foundations for the new monograph «Spectrometry in the near infrared region». *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2016; (2): 58–64.

REFERENCES

1. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Change in time of spectral characteristics of drug substances (NIR region). *Vestnik RUDN (series of Medical science)* 2011; (3): 153–7 (in Russian).
2. Yakushev VA, Morozova MA, Elizarova TE, Fitilev SB, Pleteneva TV. Methods for the protection against counterfeit medications. Part 2. The assessment of interlot dispersion of the metoprolol succinate tablets fabricated by different manufacturers. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 2012; (5): 46–48 (in Russian).
3. Morozova MA, Elizarova TE, Pleteneva TV. Discriminant analysis and Mahalanobis distance (NIR diffuse reflectance spectra) in the assessment of drug's batch-to-batch dispersion and quality threshold establishment. *European Scientific Journal* 2013; 9(25): 8–25.
4. Ritchie GE, Mark H, Ciurczak EW. Evaluation of the Conformity Index and the Mahalanobis Distance as a Tool for Process Analysis: A Technical Note. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003; 4(2): 109–18.
5. Gemperline PJ, Boyer NR. Classification of Near-Infrared Spectra Using Wavelength Distances: Comparison to the Mahalanobis Distance and Residual Variance Methods. *Anal. Chem.* 1995; 67: 160–6.
6. De Maesschalck R, Jouan-Rimbaud D, Massart DL. The Mahalanobis distance. *Chemom Intellig Lab Syst.* 2000; 50: 1–18.
7. Mark HL, Tunnell D. Qualitative near-infrared reflectance analysis using Mahalanobis distances. *Anal. Chem.* 1985; 57: 1449–56.

8. Whitfield RG, Gerger ME, Sharp RL. Near-infrared spectrum qualification via Mahalanobis distance determination. *J. Appl. Spectros.* 1987; 41: 1204–13.
9. Andre M. Multivariate Analysis and Classification of the Chemical Quality of 7-aminocephalosporanic Acid Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Anal. Chem.* 2003; 75: 3460–7.
10. Märk J, Andre M, Karner M, Huck CW. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 76: 320–7.
11. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Possibility of using near-IR spectrometry for drug quality control with respect to dose uniformity. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2011; 45(5): 302–5.
12. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, Bell SE. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69(1), 10–22.
13. Salzer R, Siesler HW. *Infrared and Raman Spectroscopic Imaging.* Wiley-VCH; 2009.
14. Franch-Lage F, Amigo Rubio JM, Skibsted E, MasPOCH S, Coello J. Quantitative determination of api and excipients in lorazepam tablets by using NIR-hyperspectral image and MCR-ALS. Paper presented at 7th Colloquium Chemiometricum Mediterraneum (CCM VII 2010 — Granada). Granada, Spain; 2010.
15. Dorofeeva ND, Bazarkina OV, Pleteneva TV, Gordeeva MA, Elizarova TE. Pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness of NIR method. *Novaya apteka: effektivnoe upravlenie* 2010; (12): 39–42 (in Russian).

AUTHORS

Ltd. Analytical laboratory «Farmanaliz», Chermianskaya street 2, Moscow 127282, Russian Federation.

Soboleva OV. Leading specialist of chemical analytical laboratory.

Elizarova TE. Director General. Candidate of Biological Sciences.

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Miklukho-Maklaya street 8, Moscow 117198, Russian Federation.

Arik AYU. Student.

Koldina AM. Student.

Morozova MA. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.

