

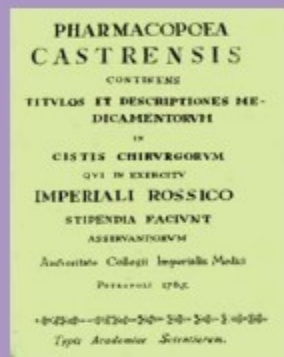
ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Российской ФАРМАКОПЕЕ 250

4 этапа выпуска государственных фармакопей в России



ПЕРВЫЙ ЭТАП (середина XVIII века)

- 1765** Военная фармакопея
- 1778** Российская фармакопея (на латинском языке)
- 1798** Вторая Российская фармакопея (на латинском языке)



ВТОРОЙ ЭТАП (1866–1917 гг.) Фармакопеи (на русском языке)

- 1866** Первое изд.
- 1871** Второе изд.
- 1880** Третье изд.
- 1891** Четвертое изд.
- 1902** Пятое изд.
- 1910** Шестое изд.



ТРЕТИЙ ЭТАП (1917–1991 гг.)

- 1925** Седьмое изд.
- 1946** Восьмое изд.
- 1961** Девятое изд.
- 1968** Десятое изд.



ЧЕТВЕРТЫЙ ЭТАП (с 1992 г.)

- 2007** Двенадцатое изд. (Часть 1)
- 2015** Тринадцатое изд. (Том 1–3)

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3 2016

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. П. Неугодова, М. С. Рябцева, Г. А. Сапожникова

Основные требования к биологическим показателям при оценке качества лекарственных средств.
Возможности валидации биологических методов контроля 3

М. Н. Лякина, Е. Л. Ковалева, О. Б. Николаева, Н. М. Крутикова, Н. Г. Оленина, Л. А. Колганов
Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения,
рациональность формирования 9

А. А. Здорик, Л. П. Савченко, В. А. Георгиянц, А. И. Гризодуб
Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления
для Государственной фармакопеи Украины 12

Н. С. Терёшина, И. А. Самылина, Ю. В. Цуканов, А. В. Патудин
Современные требования к стандартизации гомеопатического сырья и субстанций 16

С. Р. Мусинов, А. У. Тулегенова
Гармонизация и обновление как основные принципы развития Государственной фармакопеи
Республики Казахстан 21

И. А. Прокопов, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина, А. В. Пичугин
Указание условий хранения лекарственных средств в нормативной документации и на макетах
упаковки. Актуальные вопросы. 26

А. В. Сыроешкин, Т. В. Плетенева, М. А. Морозова, Е. В. Успенская, О. В. Титорович,
Е. В. Лесников, В. И. Добровольский
О возможности применения лазерного метода для контроля качества высоких разведений
жидких лекарственных средств 31

Т. Н. Боковойкова, Е. П. Герникова, Л. А. Стронова, М. В. Агапкина, О. А. Батурина, С. А. Немыкина,
О. А. Матвеева, Н. П. Садчикова
Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций
(оценка количественного содержания) 37

В. И. Крылов, С. В. Моисеев, О. В. Князькина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов
Колончатая хроматография в очистке образца генотоксичной примеси субстанции
иматиниба мезилат 42

И. И. Краснюк, Н. Б. Дёмина
Государственная фармакопея в системе высшего профессионального образования 46

В. М. Щукин, Е. Ю. Северинова, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир
Определение содержания алюминия в цветках ромашки аптечной методом атомно-эмиссионной
спектрометрии с индуктивно связанной плазмой 49

Г. Ф. Василенко, Н. С. Дубовик, И. Е. Шохин, Г. Н. Гильдеева, Г. В. Раменская, Л. А. Павлова
Оценка влияния автоматизации на вариabельность результатов теста «Растворение»
на примере лекарственного препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг» 53

А. С. Осипов, Е. Б. Нечаева, Л. А. Трухачева
Применение хроматографической колонки с нитрильным сорбентом для анализа
гидроксикарбамида методом хроматографии гидрофильных взаимодействий 58

О. В. Решетько, Ю. Н. Якимова, И. Г. Новокрещенова
Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня 62

РАЗНОЕ

Елена Ивановна Саканян (к 60-летию со дня рождения). 67

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. Калиничев

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. Медуницын

А. А. Мовсесянц

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 15.09.2016.

Формат 60×90/8. Печ. л. 8,5

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № VED-3(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*)

STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF MEDICINES

N. P. Neugodova, M. S. Ryabtseva, G. A. Sapozhnikova

Basic requirements for biological criteria in drug quality evaluation. Validation of biological control methods 3

M. N. Lyakina, E. L. Kovaleva, O. B. Nikolaeva, N. M. Krutikova, N. G. Olenina, L. A. Kolganov

Group names for herbal medicines: the need for introduction and rationale for establishing 9

A. A. Zdoryk, L. P. Savchenko, V. A. Georgiyants, A. I. Gryzodub

The development of the monographs for compounded preparations for the State Pharmacopoeia of Ukraine. 12

N. S. Teryoshina, I. A. Samylina, Yu. V. Tsukanov, A. V. Patudin

Current requirements for standardization of homeopathic raw materials and substances 16

S. R. Musinov, A. U. Tulegenova

Harmonization and updating as basic principles of the development of the Republic of Kazakhstan State Pharmacopoeia 21

I. A. Prokopov, E. L. Kovaleva, L. I. Mit'kina, A. V. Pichugin

Relevant issues of indicating drug storage conditions in normative documentation and in drug package design. 26

A. V. Syroeshkin, T. V. Pleteneva, M. A. Morozova, E. V. Uspenskaya, O. V. Titorovich, E. V. Lesnikov, V. I. Dobrovolsky

The possibility of using laser methods for the quality control of highly diluted liquid pharmaceuticals 31

T. N. Bokovikova, E. P. Gernikova, L. A. Stronova, M. V. Agapkina, O. A. Baturina, S. A. Nemykina, O. A. Matveeva, N. P. Sadchikova

Major challenges in evaluating the quality of pharmaceutical substances (the assay) 37

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

Column chromatography used in purification of genotoxic impurity sample of Imatinib Mesylate substance 42

I. I. Krasnyuk, N. B. Demina

The State Pharmacopoeia in the system of higher education 46

V. M. Shchukin, E. Yu. Severinova, N. E. Kuzmina, V. A. Yashkir

Determination of aluminium in Chamomile flowers by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry 49

G. F. Vasilenko, N. S. Dubovik, I. E. Shohin, G. N. Gildeeva, G. V. Ramenskaya, L. A. Pavlova

Assessing the impact of the automation on the variability of the «Dissolution» test results as exemplified by «Betahistine hydrochloride tablets 16 mg». 53

A. S. Osipov, E. B. Nechaeva, L. A. Truhacheva

Chromatographic column with nitrile sorbent used in the analysis of hydroxycarbamide by hydrophilic interaction liquid chromatography 58

O. V. Reshetko, Yu. N. Yakimova, I. G. Novokreschenova

Antibacterials for systemic use as reflected in formularies at different levels 62

OTHER

Elena Ivanovna Sakanyan (on the 60th anniversary) 67



Основные требования к биологическим показателям при оценке качества лекарственных средств. Возможности валидации биологических методов контроля

Н. П. Неугодова, М. С. Рябцева, Г. А. Сапожникова

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

Статья поступила 06.10.2015 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В рамках экспертизы и контроля качества лекарственных средств наряду с химическими, физико-химическими, биохимическими и микробиологическими методами широко применяются биологические методы подтверждения подлинности, чистоты и безопасности лекарственных средств. Основные требования к выполнению испытаний по биологическим показателям утверждены Государственной фармакопеей Российской Федерации, однако некоторые аспекты выполнения тестирования описаны недостаточно и напрямую зависят от природы испытуемого лекарственного средства. В данной статье описаны основные требования к введению в нормативную документацию биологических показателей: «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», а также приведены основные аспекты валидации условий испытания и выбора надежного уровня норм качества лекарственного средства.

Ключевые слова: контроль качества; биологические показатели; аномальная токсичность; бактериальные эндотоксины; условия тестирования; валидация.

Библиографическое описание: Неугодова Н.П., Рябцева М.С., Сапожникова Г.А. Основные требования к биологическим показателям при оценке качества лекарственных средств. Возможности валидации биологических методов контроля. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 3–8.

Для контроля качества лекарственных средств (ЛС) наряду с химическими, физико-химическими и микробиологическими методами применяются и биологические методы определения подлинности, чистоты и безопасности. Они описаны в разделе «Биологические методы контроля» Государственной фармакопии Российской Федерации XII издания (ГФ), в следующих общих фармакопейных статьях (ОФС):

Аномальная токсичность (ОФС 42-0060–07);
Пирогенность (ОФС 42-0061–07);
Бактериальные эндотоксины (ОФС 42-0062–07);
Испытание на гистамин (ОФС 42-0063–07);
Испытание на депрессорные вещества (ОФС 42-0064–07);

Аналогичные статьи имеются во всех ведущих фармакопеях мира (США — USP, Европейской — EP, Британской — Br. Ph., Международной — МФ и др.).

Оценка чистоты и безопасности ЛС в соответствии с методами, приведенными в данных статьях, позволяет контролировать содержание таких примесей, как: пирогены, гистамин и гистаминоподобные вещества, а также любые неидентифицированные примеси, способные образовываться в ЛС при нарушении условий производства, хранения или транспортировки.

Основные биологические показатели были впервые введены в России в ГФ IX издания в 1961 году. Так как на тот момент ни понятия Европейского союза (ЕС), ни EP еще не было, эти статьи гармонизированы с USP и МФ. Условия проведения биологических испытаний изначально установлены в соответствии с требованиями этих фармакопей. За более чем пятидесятилетний период тексты отечественных ОФС претерпели ряд изменений, и на сегодняшний день они в основном гармонизированы с ведущими фармакопеями мира, а также достаточно полно и

подробно описаны с методической точки зрения. В то же время в нормативной документации (НД) на аналогичные ЛС часто наблюдается вариативность биологических разделов в отношении норм и условий выполнения испытаний, т.е. предъявляются различные требования к качеству ЛС (табл. 1). Это преимущественно обусловлено отсутствием нормативно-правовой базы, регламентирующей требования к введению в НД испытаний по биологическим показателям, и отсутствием утвержденной процедуры, описывающей подходы к выбору параметров их выполнения.

Наиболее часто данная проблема возникает для двух показателей: «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность». В разделе «Аномальная токсичность» сложности при подборе условий выполнения испытания возникают из-за большого числа взаимосвязанных параметров (доза, объем, путь и скорость введения, срок наблюдения), которые могут меняться в зависимости от индивидуальных свойств испытуемого ЛС. Раздел «Бактериальные эндотоксины» с методической точки зрения описан более подробно. Данный тест занимает лидирующее место среди всех биологических показателей, поэтому и количество замечаний к данному разделу наибольшее. В России среди НД, поступающих на экспертизу, показатель «Бактериальные эндотоксины» встречается в 55 % документов на парентеральные препараты и субстанции для их изготовления; показатель «Пирогенность» — в 14 % документов, а «Аномальная токсичность» — в 25 %. Вклад остальных биологических методов составляет около 6 %. В США и странах ЕС наблюдается похожая тенденция. Так в USP 38-го издания из более 750 монографий на инъекционные лекарственные препараты (ЛП) и субстанции для их изготовления около 89 % содержат показатель «Бак-

Таблица 1

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НОРМ И УСЛОВИЙ ВЫПОЛНЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Показатель «Бактериальные эндотоксины»		Показатель «Аномальная токсичность»		
Норма содержания БЭ, ЕЭ/мг	Количество рассмотренных НД	Тест-доза, мг/мышь	Время введения, с	Количество рассмотренных НД
Калия хлорид		Цефоперазон		
0,003	3	10	5	1
0,005	2	20		3
0,0125	2	25		2
0,0375	2	40		1
0,087	1	50		6
0,118	2	Цефтриаксон		
0,12	2	30	5	23
Лидокаина гидрохлорид			30	5
0,0125	1		60	1
0,05	1	Цефазолин		
0,175	2	25	5	10
0,875	2		30	1
1,1	7	40	5	4
1,17	2	50		1
Метронидазол		Имипенем+Циластатин (тест-доза по сумме действующих веществ)		
0,7	1			
0,35	6	2,5	3	1
0,24	1	5	5	3
0,07	5	10		12
0,05	1	20		2

териальные эндотоксины», 6 % не содержат биологических методов контроля, 3 % — включают показатель «Пирогенность» и по 1 % статей содержат показатель «Аномальная токсичность» и остальные биологические методы.

Цель настоящей статьи — анализ основных ошибок, встречающихся в разделах НД «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», а также разъяснение основных требований к выбору надлежащего уровня норм качества фармацевтического продукта и валидации условий испытаний по данным показателям.

СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СЕГОДНЯ

Стандарты качества ЛС определяются, в первую очередь, стремлением обеспечить сохранение здоровья и безопасность пациента. При этом требования к выбору надежного уровня норм качества ЛС на протяжении длительного периода времени не были закреплены документально, а содержались в методических указаниях и носили рекомендательный характер [1, 2].

На сегодняшний день ведется активная работа по актуализации нормативно-правовой базы в области контроля качества ЛС. В рамках подготовки XIII издания ГФ РФ внесены некоторые уточнения условий выполнения испытаний по биологическим показателям. Для основных биологических тестов утверждены обновленные ОФС, приказ Минздрава России от 21.10.2014 г. № 768 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей». Взамен статьи «Инъекционные лекарственные формы», ГФ XI из-

дания (выпуск 2, стр. 140) утверждена ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», которая гармонизирована с ЕР, и конкретизирует требования к введению биологических показателей в НД на парентеральные препараты. Согласно новой ОФС, к лекарственным формам для парентерального применения относятся «стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт)». ЛС для парентерального применения, а также фармацевтические субстанции, используемые для их приготовления, должны выдерживать испытания на:

- бактериальные эндотоксины или пирогенность;
- аномальную токсичность;
- на гистамин и/или депрессорное действие.

Требования к выполнению конкретных испытаний отражены в соответствующих ОФС.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

ОФС «Бактериальные эндотоксины» для ГФ XIII издания включает наиболее полное и подробное изложение методики выполнения показателя. Помимо уточнения отдельных методических вопросов, в новую статью введены инструментальные (кинетические) методы, которые, в отличие от геля-тромб теста, позволяют количественно оценить содержание бактериальных эндотоксинов, и учтена возможность использования блокатора β-глобулинов для предотвращения ложноположительной реакции с ЛАЛ-реакти-

вом. Данные дополнения расширяют сферу применения теста.

Многолетний опыт экспертизы документов по показателю «Бактериальные эндотоксины» и анализ основных ошибок, возникающих при изложении раздела, позволяет разделить их на три основные группы.

1. Установленная норма содержания бактериальных эндотоксинов (БЭ) не соответствует максимальной разовой дозе, указанной в инструкции.

Предельное содержание БЭ, выраженное в единицах эндотоксина (ЕЭ) на мг, мл, МЕ или единицу упаковки, определяется способом введения ЛП в организм и зависит от количества эндотоксина, которое человек может получить этим способом без патологических последствий. При расчете нормы необходимо проверять соответствие доз, указанных в инструкции по медицинскому применению на конкретный ЛП и типовой клинико-фармакологической статье Государственного реестра ЛС [3].

В новой редакции ОФС норма содержания бактериальных эндотоксинов для ЛП, дозируемых на m^2 поверхности тела, снижена до 100 ЕЭ/ m^2 . Ужесточение данной нормы продиктовано тем, что подобная система дозирования применяется, как правило, для противоопухолевых препаратов или препаратов для лечения аутоиммунных или системных заболеваний, которые применяются в комплексной терапии с другими инъекционными препаратами. В результате подобной терапии может наблюдаться кумуляция бактериальных эндотоксинов, поступающих в организм пациента практически одновременно.

2. Отсутствие описания пробоподготовки для неразстворимых в воде субстанций и сложных для анализа лекарственных форм.

В отдельных случаях стандартная пробоподготовка с использованием воды для ЛАЛ-теста не позволяет выполнить тест и получить адекватные результаты. Чаще всего такие проблемы возникают для водонерастворимых субстанций. Например, винпоцетин и рифампицин требуют приготовления раствора для пробоподготовки по специальной прописи, а такие субстанции, как доцетаксел, флуфеназин, вориконазол и др. хорошо растворяются в этиловом спирте [3–5]. Также сложности возникают при испытании пролонгированных форм ЛП, содержащих микросферы или импланты, или масляные растворы [6]. В случае нестандартной пробоподготовки должны быть представлены валидационные материалы по подбору условий. Методика растворения должна быть подробно описана в тексте раздела.

3. Указание на альтернативность тестов «Пирогенность» и «Бактериальные эндотоксины».

Оба метода определения наличия пирогенных примесей являются однонаправленными, но не аналогичными, в силу различной специфичности и чувствительности к пирогенам. ЛАЛ-тест высокоспецифичен по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий. Чувствительность его во много раз превышает чувствительность теста на кроликах *in vivo*. Тест «Пирогенность» значительно менее чувствительный, но позволяет выявить наличие в испытуемом образце пирогенных загрязнений любой природы. В связи со значимыми различиями в специфичности тестов, указание на альтернативность недопустимо. Требование наличия только одного из двух однонаправленных тестов закреплено в «Руководстве по испытанию на бактериальные эндотоксины» ЕР (п. 5.1.10).

АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Показатель «Аномальная токсичность» выявляет наличие нерегламентированных примесей в составе ЛС, что выражается в повышении токсичности и возникновении интоксикации или гибели животных в ответ на введение ЛС. Увеличение количества нерегламентированных примесей может произойти в результате разложения ЛС при неправильном хранении или транспортировке, а также ошибок или изменений процесса производства, не предусмотренных регламентом.

Согласно ОФС «Аномальная токсичность» и ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» испытанию на «Аномальную токсичность» подлежат ЛС, получаемые из веществ природного происхождения, например, крови, органов, тканей человека или животного, растительного сырья, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности при производстве из них готовых лекарственных форм, в основном, для парентерального применения. Данный раздел также следует включать в НД на инъекционные и инфузионные лекарственные формы в упаковках из полимерных материалов. Если контроль по показателю «Аномальная токсичность» выполняется для субстанции и готовая лекарственная форма, изготовленная из данной субстанции, не содержит вспомогательных веществ, то показатель можно не включать в НД на данную форму.

Испытания по показателю «Аномальная токсичность» следует выполнять в соответствии с требованиями соответствующей ОФС. Отступления от условий, прописанных в фармакопее, могут быть оправданы только недопустимостью внутривенного введения и невозможностью соблюдения указанной скорости введения. Подобные случаи должны быть валидированы.

Самой распространенной ошибкой при разработке раздела «Аномальная токсичность» является *неправильный выбор тест-дозы, скорости и пути введения испытуемого образца.*

Величину тест-дозы для каждого конкретного ЛС следует определять на этапе доклинических (неклинических) исследований, при изучении острой токсичности на мышах, при определении токсикометрических показателей [7, 8]. При выборе тест-дозы необходимо исходить из величины максимально переносимой дозы (МПД), которая близка к ЛД₁₀. Именно на этой величине основан фармакопейный метод «Аномальная токсичность» — основной тест, который допускает гибель 1 из 10 животных, взятых в испытание (т.е. общее количество погибших животных в двух постановках должно составлять не более 10 % от общего числа использованных животных). В случае невозможности введения ЛС в дозе близкой к ЛД₁₀, тест-дозу рассчитывают на основании максимальной терапевтической дозы, с учетом коэффициента межвидового пересчета доз, увеличивая ее до предельно допустимого уровня.

Подбор тест-дозы осуществляют для пути и скорости введения, которые будут указаны в тексте раздела. Способ введения должен обеспечивать максимально жесткие условия проведения испытания, т.е. превосходить по биодоступности ЛС терапевтический путь введения или, как минимум, соответствовать ему. Если внутрисосудистый способ введения невозможен (суспензии, масляные растворы и т.п.), тогда допускается внутримышечный путь введения [9–11]. Внутривенный путь введения всегда

является предпочтительным, т.к. обеспечивает максимальную биодоступность.

Скорость введения ЛС нормируется только для внутрисосудистого пути. С момента введения в текст ГФ показателя «Аномальная токсичность» скорость введения составляет 0,1 мл/с. Установленная скорость является оптимальной для выполнения токсикологических испытаний и позволяет коррелировать результаты, полученные в разных исследовательских лабораториях. Изменение скорости введения потребует пересмотра всех тест-доз на ЛС, разработанные более чем за 50 лет [12, 13].

Вторая по распространенности проблема в отношении раздела «Аномальная токсичность» — его *необоснованное исключение из НД*.

Несмотря на то, что брак по показателю «Аномальная токсичность» на стадии экспертизы выявляется достаточно редко, примерно 2–3 серии ЛП в год, в свете снижения числа ЛС, контролируемых по данному показателю, в европейских странах и США регулярно возникают сообщения о нежелательных последствиях при применении ЛП. Только в ЕС от нежелательных последствий при приеме медицинских препаратов ежегодно умирают 197 тыс. чел., потери составляют 79 млрд евро [13]. Среди подобных случаев наибольший резонанс получили скандалы вокруг таких некачественных ЛП, как: L-триптофан (Showa Denko, 1989), Vioxx (Merck, 2004), метилпреднизолон ацетат (New England Compounding Center, 2012), вакцина от гепатита В (BioKangtai, 2013), которые привели к гибели десятков пациентов и выплате колоссальных компенсаций [14, 15]. Возникновение подобных случаев является подтверждением неспособности существующего комплекса мер для выявления токсических примесей (включая расширенную характеристику продукта, соблюдение принципов GMP, а также контроль качества только с использованием физико-химических методов) обеспечить безопасность фармацевтического продукта для потребителя [16]. На этом фоне биологические тесты являются более универсальными [17].

В отличие от большинства физических и химических методов, специфичность теста «Аномальная токсичность» позволяет выявить токсичность ЛС, превышающую установленный ранее уровень, а не конкретную примесь или родственное соединение. Ошибочное прочтение значения теста, несоблюдение требований к стандартизации тест-объекта и неправильный подбор условий тестирования — основные причины возникновения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также невоспроизводимости метода, что в итоге и приводит к дискредитации значимости данного показателя.

Наглядным подтверждением показательности теста «Аномальная токсичность» является наметившаяся у некоторых производителей тенденция к преднамеренному снижению уровня требований к ЛП по данному показателю. Так, например, для препаратов цефтриаксон натрия стандартными условиями выполнения теста «Аномальная токсичность», обеспечивающими надежный уровень контроля за возникновением нежелательных примесей, являются: тест-доза 30 мг на мышь, внутривенно, со скоростью 0,1 мл/с, период наблюдения 48 ч [18]. Однако недобросовестные производители зачастую смягчают условия выполнения испытания, изменяя требования раздела «Аномальная токсичность», а именно — снижая скорость введения до 0,1 мл за 3–6 с, или уменьшая тест-дозу. Выполнение испытания в таких условиях нецелесообразно, т.к. независимо от каче-

ства субстанции ЛС выдерживает испытание, в то время как проведение теста в стандартных условиях позволяет выявить субстанции более низкого качества.

ВАЛИДАЦИЯ

Оценку правильности выбора условий испытаний по биологическим показателям и достаточности уровня норм качества фармацевтического продукта, с учетом всех возможных факторов влияния на достоверность результатов, следует проводить на основании анализа экспериментальных данных, полученных в рамках валидационных испытаний. Для фармакопейных биологических методов валидация как таковая была выполнена ранее при разработке метода, поэтому валидационные испытания должны подтверждать возможность проведения испытания испытуемого ЛС в выбранных условиях.

Для теста «Бактериальные эндотоксины» описание валидационных процедур приведено в тексте ОФС, которые приведены в разделах «Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива» и «Тест ингибирования/потенцирования».

В первом случае подтверждаются: работоспособность лабораторного оборудования, программного и аппаратного обеспечения; правильность выполнения аналитиком процедуры тестирования; чувствительность лизата или линейность стандартной кривой и др. Во втором случае — возможность образования геля при взаимодействии испытуемого образца и ЛАЛ-реактива. В дальнейшем валидацию рабочих разведений следует выполнять не менее чем на трех сериях продукта, желательно на конце срока годности. Процедуру выполняют в соответствии с разделом «Мешающие факторы». В результате испытаний не должно наблюдаться ни ингибирования, ни потенцирования реакции гелеобразования.

Для теста «Аномальная токсичность» под валидационными испытаниями следует понимать подтверждение адекватности условий его выполнения. Это предполагает экспериментальное определение переносимости доз — т.н. «раститровку» ЛС в выбранных условиях с целью определения максимальной переносимой дозы или максимальной возможной (в случае наличия технических ограничений в выполнении теста) [7].

Поскольку валидация тест-объекта, в качестве которого выступают животные, невозможна, а дополнительная постановка положительного и отрицательного контролей противоречит принципам гуманного обращения с животными, используется подтверждение приемлемости условий испытаний. Для этого выполняется стандартизация как самого тест-объекта, так и условий содержания животных — температура и влажность, кратность воздухообмена, режим кормления, санитарное состояние и др. Кроме того, ежедневно контролируются условия выполнения испытаний, которые могут оказать влияние на достоверность результатов: работоспособность лабораторного оборудования, правильность выполнения аналитиком процедуры разведения испытуемого препарата, тестирования и др.

В случае исследования новых классов препаратов, например биоаналогов, моноклональных антител, конъюгатов, для которых еще не накоплен большой опыт производства и применения в клинической практике, очень важно помнить: «Чем полнее будет проведен опыт на животных, тем менее часто больным придется быть в положении опытного объекта со

всеми печальными последствиями» (И. П. Павлов). Поэтому для новых оригинальных препаратов необходимо проводить особенно тщательно установление норм качества и условий испытания ЛС [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ основных ошибок и недочетов, встречающихся в тексте разделов НД на отечественные и зарубежные ЛС по показателям «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», на основании чего разъяснены требования для выбора адекватных условий проведения испытаний, а также подходы к выбору надлежащего уровня норм качества ЛС. Поскольку в настоящее время не существует технологий, способных полностью заменить тесты на животных, соблюдение данных рекомендаций позволит повысить надежность контроля качества ЛС по биологическим показателям и обеспечить необходимый уровень безопасности ЛС.

Следует отметить, что в связи с гуманизацией общества, внедрением принципов GMP и GLP и Директивы 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» в Европе в последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению количества биологических испытаний с использованием экспериментальных животных. Данная тенденция, однако, отразилась преимущественно на доклинических исследованиях. В отношении контроля качества ЛС с применением фармакопейных биологических методов ситуация достаточно стабильна.

В России вклад биологических методов в контроль качества ЛС сохраняется еще на достаточно высоком уровне, что связано с отсутствием необходимой нормативно-законодательной базы, медленным переходом к системному обеспечению качества ЛС и большим количеством производителей и дистрибьюторов. В то же время не отрицается и общемировая тенденция к индивидуальному подходу оценки безопасности ЛС с использованием альтернативных методов контроля, которые должны быть специфичны, чувствительны и отработаны на стадии доклинических исследований. «Необходимо прямое сравнение безопасности лекарств в тестах на животных с батареями тестов, основанных на биологических основах человека» [18].

ЛИТЕРАТУРА

- Северцев ВА, Машковский МД, Багирова ВЛ. и др. Методические рекомендации по введению раздела «Испытание на пирогенность» в НТД для вновь разрабатываемых инъекционных лекарственных средств, а также воды и других жидкостей, используемых при их изготовлении, и изделий, с которыми соприкасаются или в которых содержатся растворы для инъекций. Методические рекомендации. М.; 1990.
- Юргель НВ, Косенко ВВ, Давыдова КС, Буданов СВ, Багирова ВЛ, Ковалева ЕЛ. и др. Правила составления, изложения и

оформления стандартов качества на фармацевтические субстанции. Методические рекомендации. М.; 2009.

- Государственный реестр лекарственных средств. Том II, ч. 1, 2. М.: Официальное издание; 2009.
- Шаповалова ОВ, Долгова ГВ, Неугодова НП. Особенности проведения разработки раздела «Бактериальные эндотоксины» для субстанций антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(11–12): 34–58.
- Шаповалова ОВ, Долгова ГВ, Неугодова НП, Сапожникова ГА. Методические подходы к разработке показателя «Бактериальные эндотоксины» в фармацевтических субстанциях. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (2): 47–50.
- Шаповалова ОВ, Неугодова НП, Долгова ГВ, Сапожникова ГА. Использование органических растворителей для определения показателя «Бактериальные эндотоксины» в фармацевтических субстанциях, нерастворимых в воде. Антибиотики и химиотерапия 2013; (9): 41–4.
- Меркулова ЮВ, Долгова ГВ, Неугодова НП, Чайка ЛА, Гомон ОН, Шаповалова ОВ. Особенности проведения испытания на бактериальные эндотоксины лекарственных средств в виде масляных растворов. Фармаком 2008; (1): 67–73.
- Першин ГН. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина; 1971.
- Крылов ЮФ, Кивман ГЯ. Биологический контроль безопасности лекарственных средств М.: Медицина; 1985.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Хайретдинова МН, Померанцева ТЯ, Сапожникова ГА, Верстакова ОЛ. Процедура выполнения фармакопейного показателя «Аномальная токсичность» на примере антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(7–8): 19–26.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Сапожникова ГА, Лутцева АИ. Подходы к оценке безопасности биоаналогов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 32–4.
- Шаройкина МВ, Ковалева ЕЛ, Неугодова НП. Методические подходы к оценке аномальной токсичности антибиотиков цефалоспоринового ряда. Сеченовский вестник 2014; 16(2): 111.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Померанцева ТЯ, Хайретдинова МН, Сапожникова ГА. Влияние параметра «Скорость введения» при выполнении теста «Испытание на токсичность». Антибиотики и химиотерапия 2009; (1): 53–5.
- Шаройкина МВ, Рябцева МС, Ковалева ЕЛ, Неугодова НП. Влияние параметра «Скорость введения» при выполнении теста «Аномальная токсичность» на обеспечение качества антибиотика группы цефалоспоринов — цефтриаксона. Антибиотики и химиотерапия 2015; (1–2): 35–8.
- Карпищенко НН, Грачева СВ. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010.
- The Triptofan Incident. European Federation of Biotechnology. Fact Sheet 1. Available from: <http://www.quackwatch.com/01Quackery-RelatedTopics/DSH/trypito.html>.
- U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/default.htm>.
- Гарбе ЙХО, Озборн С, Бергс К, Болст М, Йос А, Киташова АА, и др. Исключение теста на аномальную токсичность в качестве теста контроля качества: исторический анализ данных и научные знания. Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; 2(11): 184–92.
- Карпищенко НН. Альтернативы биомедицины. М.: Межнакадемическое издательство ВПК; 2010.

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.
 Неугодова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Рябцева Мария Сергеевна. Эксперт 2-й категории лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Сапожникова Галина Алексеевна. Ведущий эксперт лаборатории фармакологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Неугодова Наталья Петровна; neugodova@expmed.ru

BASIC REQUIREMENTS FOR BIOLOGICAL CRITERIA IN DRUG QUALITY EVALUATION. VALIDATION OF BIOLOGICAL CONTROL METHODS

N. P. Neugodova, M. S. Ryabtseva, G. A. Sapozhnikova

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: Drug quality evaluation and control involve extensive use of biological methods in addition to chemical, physico-chemical and microbiological ones in order to ensure drug identity, purity and safety. Basic requirements for biological testing criteria are stated in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, however some aspects of testing are not described in sufficient detail and depend on the nature of a medicine to be tested. The present article describes basic requirements for introducing «Bacterial endotoxins» and «Abnormal toxicity» parameters to normative documentation. It also outlines basic aspects of test conditions validation and determination of an adequate level of drug quality standards.

Key words: quality control; biological criteria; abnormal toxicity; bacterial endotoxins; test conditions; validation.

For citation: Neugodova NP, Ryabtseva MS, Sapozhnikova GA. Basic requirements for biological criteria in drug quality evaluation. Validation of biological control methods. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 3–8.

REFERENCES

- Severtsev VA, Mashkovskiy MD, Bagirova VL, et al. Guidelines for the introduction of the section «pyrogen test» in the technical documentation for the newly developed injectable drugs, as well as water and other fluids used in their manufacture, and articles, which touch or that contain solutions for injection. Guidelines. Moscow; 1990 (in Russian).
- Yurgel NV, Kosenko VV, Davydova KS, Budanov SV, Bagirova VL, Kovaleva EL, et al. Rules of compilation, presentation and design quality standards for pharmaceutical substances. Guidelines. Moscow; 2009 (in Russian).
- State register of medicines. V. II, parts 1 and 2. Moscow: Official publication; 2009 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP. Features of the development of section «Bacterial endotoxins» for antibiotic substances. Antibiotiki i himioterapiya 2008; 53(11–12): 34–58 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA. Methodological approaches to the elaboration of «Bacterial endotoxins» index in the pharmaceutical substances. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (2): 47–50 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA. The use of organic solvents to determine of «Bacterial endotoxins» index in the water-insoluble pharmaceutical substances. Antibiotiki i himioterapiya 2013; (9): 41–4 (in Russian).
- Merkulova YuV, Dolgova GV, Neugodova NP, Chayka LA, Gomon ON, Shapovalova OV. Properties of the test to bacterial endotoxins of medicines in the form of oily solutions. Farmakom 2008; (1): 67–73 (in Russian).
- Pershin GN. Methods of experimental chemotherapy. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian).
- Krylov YuF, Kivman GYa. Biological control of drug safety. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Hayretdinova MN, Pomerantseva TYa, Sapozhnikova GA, Verstakova OL. The procedure of the implementation of pharmaceutical index «Abnormal Toxicity» by the example of antibiotics. Antibiotiki i himioterapiya 2008; 53(7–8): 19–26 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Sapozhnikova GA, Lutseva AI. Approaches to the assessment of biosimilars safety. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (3): 32–4 (in Russian).
- Sharoykina MV, Kovaleva EL, Neugodova NP. Methodical approaches to the estimation of abnormal toxicity cephalosporin antibiotics. Sec-henovskiy vestnik 2014; 16(2): 111 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Pomerantseva TYa, Hayretdinova MN, Sapozhnikova GA. Effect of parameter «Injection rate» during the test «The test for toxicity». Antibiotiki i himioterapiya 2009; (1): 53–5 (in Russian).
- Sharoykina MV, Ryabtseva MS, Kovaleva EL, Neugodova NP. Effect of parameter «Injection rate» during the test «Abnormal Toxicity» to ensure the quality of the antibiotic cephalosporin group — ceftriaxone. Antibiotiki i himioterapiya 2015; (1–2): 35–8 (in Russian).
- Karkischenko NN, Grachev SV. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profile-2C; 2010 (in Russian).
- The Triptofan Incident. European Federation of Biotechnology. Fact Sheet 1. Available from: <http://www.quackwatch.com/01Quackery-RelatedTopics/DSH/trypito.html>.
- U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/default.htm>.
- Garbe YHO, Osborne C, Beggs K, Bopst M, Jos A, Kitashova AA, et al. Exclusion of test for abnormal toxicity as a quality control test: a historical analysis of the data and scientific knowledge. Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2015; 2(11): 184–92 (in Russian).
- Karkischenko NN. Alternatives of biomedicine. Moscow: Mezhdemicheskoe izdatelstvo VPK; 2010 (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.

Neugodova NP. Head of the Laboratory of pharmacology. Candidate of Biological Sciences.

Ryabtseva MS. 2nd professional category expert of the Laboratory of pharmacology. Candidate of Biological Sciences.

Sapozhnikova GA. Leading expert of the Laboratory of pharmacology.

Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения, рациональность формирования

М. Н. Лякина¹, Е. Л. Ковалева¹, О. Б. Николаева¹,
Н. М. Крутикова¹, Н. Г. Оленина¹, Л. А. Колганов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 109028, Москва, Россия

Статья поступила 23.03.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Рассмотрен вопрос о значении международного непатентованного наименования и группировочного наименования в создании отраслевых информационных стандартов в связи с созданием рынка ЕврАзЭС и формированием единого информационного пространства. Введение в Федеральный закон № 61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств» требования указания группировочного наименования при отсутствии международного непатентованного наименования в государственном реестре лекарственных средств, в маркировке лекарственных средств обусловило необходимость определения правил формирования группировочного наименования для лекарственных средств растительного происхождения. Статья посвящена вопросу разработки методического подхода к установлению группировочных наименований для данной группы лекарственных средств.

Ключевые слова: международное непатентованное наименование; группировочное наименование; лекарственные растительные средства; рациональность.

Библиографическое описание: Лякина МН, Ковалева ЕЛ, Николаева ОБ, Крутикова НМ, Оленина НГ, Колганов ЛА. Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения, рациональность формирования. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 9–11.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано и находится в обращении свыше 10 тысяч лекарственных препаратов из более чем 80 стран мира.

В условиях постоянно меняющейся и растущей номенклатуры становится особенно важной роль единых отраслевых информационных стандартов. Главным элементом информации о фармацевтическом препарате является международное непатентованное наименование (International Nonproprietary Name), МНН (INN). МНН вводится Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для фармацевтических субстанций с установленной структурой в качестве общественной собственности без всяких ограничений, поскольку никто не является владельцем прав на их применение. Рекомендованные МНН публикуются в журнале «WHO Drug Information» [1] и в специальном международном справочнике ВОЗ «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List» [2].

Использование МНН дает возможность врачам, провизорам и другим специалистам в сфере обращения ЛС ориентироваться в постоянно увеличивающемся ассортименте фармацевтической продукции, облегчает процесс выбора лекарственных препаратов и проведение фармакоэкономических и маркетинговых исследований в целях закупки лекарственных препаратов медицинскими учреждениями [3].

С 1 июля 2013 года в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 г. № 1175н назначение и выписывание лекарственных препаратов должно осуществляться медицинским работником по МНН, а при его отсутствии — группировочному наименованию. В случае отсутствия международного непатентованного наименования и группировочного наименова-

ния, лекарственный препарат назначается и выписывается по торговому наименованию [4].

В соответствии с Федеральным законом от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» включен целый ряд поправок, касающихся группировочного наименования. Так, в статье 4 определено понятие «группировочное наименование»: наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ». Согласно статье 33 в Государственном реестре лекарственных средств должно быть приведено МНН или группировочное наименование лекарственного средства. Статья 46 «Маркировка лекарственных средств» предусматривает для лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, поступающих в обращение, на вторичной (потребительской) упаковке препаратов и на первичной упаковке фармацевтических субстанций указание МНН либо группировочного или химического наименования лекарственного средства.

Нормативно-правовые акты Евразийского экономического союза также предусматривают использование группировочного наименования при отсутствии МНН (проекты «Требования к маркировке лекарственных средств», «Правила регистрации лекарственных средств для медицинского применения» и т.д.) [7].

МНН, в основном, выбираются только для вполне определенных веществ, которые могут быть однозначно определены по структурной формуле и химическому названию. Всемирная организация здравоохранения не устанавливает МНН для смесей

различных веществ, а также для веществ из растительного сырья (растительных лекарственных средств) и гомеопатических средств [3, 5], поэтому статус «не применимо присвоение МНН» имеют компоненты гомеопатических препаратов, лекарственные растения и компоненты растительного происхождения (измельченные части лекарственных растений; экстракты; настойки; комплексы веществ, выделенных из растений, такие как сангвиритрин, силимарин, эскулин, танасехол и т.д.) [3].

Как следует из приведенного выше, вопрос о присвоении группировочных наименований лекарственным средствам растительного происхождения является особенно актуальным.

Для лекарственных растительных препаратов, произведенных из лекарственного растения или его частей одного рода (монокомпонентные), может быть предложен следующий вариант формирования группировочного наименования. Для группировочного наименования рекомендуется использование родового и видового наименования производящего растения на русском языке в сочетании с названием морфологической группы. Например, для лекарственного растительного препарата с торговым наименованием «Ноготков цветки» в качестве группировочного наименования целесообразно указание «календулы лекарственной цветки» как единого производящего растения. В случае возможности использования включенных в фармакопейную статью нескольких видов растений, относящихся к одному роду, при производстве препарата с одним торговым наименованием, например, «Боярышника плоды», целесообразно указывать группировочное наименование, используя родовое наименование («боярышника плоды»).

В тех случаях, когда использование другого вида лекарственного растения, относящегося к одному и тому же роду, обуславливает получение лекарственного растительного препарата с иным спектром фармакологического действия, в группировочное наименование, помимо родового, должно быть включено и видовое наименование производящего растения. Например, растительный препарат с торговым наименованием «Горца перечного (Водяного перца) трава» обладает гемостатическим действием, а растительный препарат «Горца птичьего (Спорыша) трава» обладает диуретическим действием. В первом случае в качестве группировочного наименования целесообразно указывать «горца перечного трава», а во втором — «горца птичьего трава».

Для многокомпонентных препаратов растительного происхождения группировочное наименование составляется из группировочных наименований отдельных компонентов, расположенных по алфавиту, с символом «+», например: для препарата «Витаминный сбор № 2», состоящего из измельченных плодов кустарников различных видов шиповника и цельных плодов рябины, группировочное наименование будет «рябины обыкновенной плоды + шиповника плоды»; для препарата «Грудной сбор № 1», состоящего из корней алтея лекарственного и алтея армянского, листьев мать-и-мачехи и травы душицы, группировочное наименование — «алтея корни + душицы обыкновенной трава + мать-и-мачехи обыкновенной листья» и т.д.

Для лекарственных препаратов, представляющих собой настойки или экстракты, группировочное наименование формируется с использованием родового и, при необходимости, видового наименования производящего растения на русском языке в сочетании с названием морфологической группы и наименованием лекарственной формы. Например, для препарата «Валерианы настойка» группировочное на-

именование будет «валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка»; для фармацевтической субстанции «Ромашки экстракт жидкий» группировочным наименованием будет «ромашки аптечной цветков экстракт».

Для многокомпонентных лекарственных препаратов растительного происхождения на основе фармацевтических субстанций группировочное наименование составляется из группировочных (МНН) наименований фармацевтических субстанций, расположенных в алфавитном порядке со знаком «+». При этом, если в качестве фармацевтической субстанции используется настойка, экстракт, сок и т.п., то для такой субстанции группировочное наименование должно состоять из родового названия лекарственного растения (указанного на русском языке) в сочетании с названием «полученного продукта» (настойка, экстракт, сок и др.). Так, например, для лекарственного препарата Пертуссин сироп, в состав которого входят чабреца экстракт и калия бромид, группировочным наименованием будет служить сочетание «калия бромид + тимьяна ползучего травы экстракт». В состав лекарственного препарата «Ландышево-валериановые капли», капли для приема внутрь, состоящего из ландыша настойки и валерианы настойки, группировочное наименование будет формироваться по наименованию активных компонентов — «валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + ландыша травы настойка».

Для многокомпонентных препаратов растительного происхождения на основе фармацевтических субстанций растительного происхождения, содержащих в своем составе 4 и более компонентов [6] (многокомпонентные лекарственные растительные препараты (сборы), препараты в лекарственной форме «эликсир», а также препараты, созданные на основе традиционных медицинских систем стран Юго-Восточной Азии), указание группировочных наименований нецелесообразно. В соответствующих информационных полях регистрационного досье таких лекарственных препаратов также следует указывать «не применимо» или «не присвоено».

Установление правил формирования группировочного наименования для препаратов растительного происхождения необходимо для корректной идентификации препаратов и внесения их в соответствующую рубрику Государственного реестра лекарственных средств, их безопасного назначения и отпуска пациентам, а также для обмена информацией между специалистами, работающими в сфере здравоохранения, что особенно актуально в связи с созданием единого рынка ЕвразЭС и формирования единого информационного пространства.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Drug Information. WHO. Geneva.
2. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List 2007; 12. WHO. Geneva.
3. Лошаков ЛА. Система международных и национальных непатентованных названий лекарственных средств. Вестник Росздравнадзора 2008; (6): 31–3.
4. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения. Приказ Министерства здравоохранения России № 1175н от 20.12.2012.
5. Guidelines on the Use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. 1997. WHO/PHARM S/NOM 1570.
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJL 311, 28.11.2001, p. 67).
7. Available from: <https://yadi.sk/d/euzr-wosnqEcw>.

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.
Лякина Марина Николаевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Николаева Ольга Борисовна. Зам. начальника управления экспертизы № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук.
Крутикова Наталия Макарьевна. Зам. начальника управления экспертизы № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. биол. наук.
Оленина Надежда Геннадьевна. Ведущий эксперт управления экспертизы № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 109028, Москва, Хохловский пер., 10, стр. 5.
Колганов Лев Александрович. Начальник информационного отдела.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Лякина Марина Николаевна; Ljakina@expmed.ru

GROUP NAMES FOR HERBAL MEDICINES: THE NEED FOR INTRODUCTION AND RATIONALE FOR ESTABLISHING

M. N. Lyakina¹, E. L. Kovaleva¹, O. B. Nikolaeva¹,
N. M. Krutikova¹, N. G. Olenina¹, L. A. Kolganov²

¹ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution
«Centre for Expert Evaluation and Quality Control of Medical Care»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 109028, Moscow, Russia

Abstract: The article considers the importance of International Nonproprietary Names (INNs) and group names in the development of common information standards for the industry in the light of creation of the EurAsEC market and shared information space. The necessity to define the rules for assigning group names to herbal drugs results from the requirement introduced to Federal Law No. 61-FZ «On circulation of medicines», making it obligatory to specify group names on drug labels in the absence of INNs in the State Register of pharmaceutical products. The article covers the development of the methodological approach to establishing group names for the mentioned group of medicinal products.

Key words: international nonproprietary name; generic name; herbal medicines; rationality.

For citation: Lyakina MN, Kovaleva EL, Nikolaeva OB, Krutikova NM, Olenina NG, Kolganov LA. Group names for herbal medicines: the need for introduction and rationale for establishing. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 9–11.

REFERENCES

1. WHO Drug Information. WHO. Geneva.
2. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List 2007; 12. WHO. Geneva.
3. Loshakov LA. The system of national and international nonproprietary names of medicines. Vestnik Roszdravnadzora 2008; (6): 31–3 (in Russian).
4. On approval of the appointment and prescribing drugs, as well as forms of prescription for drugs, procedures for obtaining these forms, their recording and storage. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 1175n, 20.12.2012 (in Russian).
5. Guidelines on the Use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. 1997. WHO/PHARM S/NOM 1570.
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJL 311, 28.11.2001, p. 67).
7. Available from: <https://yadi.sk/d/euzr-wosnqEcw>.

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.
Lyakina MN. Deputy Head of Evaluation Office № 3 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
Kovaleva EL. Deputy Director of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
Nikolaeva OB. Deputy Head of Evaluation Office № 4 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Candidate of Pharmaceutical Sciences.
Krutikova NM. Deputy Head of Evaluation Office № 4 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Candidate of Biological Sciences.
Olenina NG. Leading expert of Evaluation Office № 4 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products.
Federal State Budgetary Institution «Centre for Expert Evaluation and Quality Control of Medical Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Hohlovsky lane 10, bld. 5, Moscow 109028, Russian Federation.
Kolganov LA. Head of the Information Department..

Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины

А. А. Здорик¹, Л. П. Савченко¹, В. А. Георгиянц¹, А. И. Гризодуб²

¹ Национальный фармацевтический университет, 61002, Харьков, Украина

² Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 61085, Харьков, Украина

Статья поступила 22.01.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Сегодня вопросы разработки стандартов приготовления и контроля качества лекарственных средств аптечного приготовления, создания системы обеспечения качества лекарственных средств аптечного приготовления с целью реализации государственной политики являются актуальными. Одним из путей решения является внедрение в государственную фармакопею общих и частных фармакопейных статей. В состав Государственной фармакопеи Украины II издания вошли пять общих фармакопейных статей на лекарственные средства, приготовленные в аптеках. Следующим этапом работ является формирование фармакопейной концепции по разработке частных фармакопейных статей на официальные прописи и их включение в национальную часть фармакопеи. Для реализации данной задачи предварительно должны быть утверждены подходы к оценке качества экстенпоральных лекарственных средств, разработаны и валидированы методики контроля качества, осуществлена валидация технологического процесса, изучены стабильность и сроки годности. В статье рассмотрены алгоритм и этапы разработки частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления, предложена структура частных статей, приведены примеры формирования статей на внутриаптечные заготовки и концентрированные растворы.

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного приготовления; стандартизация; показатели качества; Государственная фармакопея Украины; частная фармакопейная статья.

Библиографическое описание: Здорик АА, Савченко ЛП, Георгиянц ВА, Гризодуб АИ. Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 12–15.

На сегодняшний день вопросы пересмотра стандартов приготовления и контроля качества лекарственных средств (ЛС) в условиях аптеки являются актуальными во всем мире. Основой системы стандартизации ЛС аптечного приготовления и инструментом реализации государственной политики в области качества ЛС является разработка общих фармакопейных статей (ОФС) и частных фармакопейных статей (ЧФС) и внедрение их в государственную фармакопею. Согласно терминологии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), которая гармонизирована с Европейской фармакопеей, ЧФС называются монографиями. С 1 января 2016 года в Украине введено в действие II издание ГФУ, в состав которой вошли пять ОФС на ЛС, приготовленные в аптеках [1]: «Нестерильные лекарственные средства, приготовленные в аптеках», «Мягкие лекарственные средства, приготовленные в аптеках», «Порошки, приготовленные в аптеках», «Расчеты при приготовлении лекарственных средств в условиях аптеки», «Суппозитории и пессарии, приготовленные в аптеках». При разработке ОФС на ЛС аптечного приготовления были широко применены действующие материалы Фармакопеи США [2] и Британской фармакопеи [3]. Это стало возможным благодаря двусторонним соглашениям между этими фармакопеями и Государственным предприятием «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Научные исследования по разработке стандартов для ЛС аптечного приготовления проводятся совместно с коллективом Национального фармацевтического университета (НФаУ). Исследования фундаментального и прикладного характера проводятся по направлениям: стандартизация подходов к оцен-

ке качества экстенпоральных лекарственных средств (ЭЛС), разработка и валидация методик контроля качества [4, 5], валидация технологического процесса [6], изучение стабильности ЛС аптечного приготовления [7–11]. В соответствии с этими научными направлениями с 2006 года в НФаУ проводятся исследования по стандартизации ЭЛС, разработке проектов ОФС.

Следующим этапом была намечена работа по формированию фармакопейной концепции разработки ЧФС на официальные прописи и их включение в национальную часть ГФУ. В ходе разработки и пересмотра стандартов качества ЛС аптечного приготовления был предложен следующий алгоритм разработки ЧФС состоящий из нескольких этапов (табл. 1).

Структура монографий на ЛС аптечного приготовления в разных фармакопеях отражает национальную специфику, наиболее обобщенной можно считать структуру Международной фармакопеи, разработанной при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12]. В результате проведенных информационно-аналитических исследований для ЧФС ГФУ на ЛС аптечного приготовления предложены следующие разделы: название монографии, состав, допуски содержания, технология приготовления, ссылка на соответствие требованиям общей статьи фармакопеи, свойства (описание), идентификация, испытания, количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения, ссылка на регуляторные документы, меры предосторожности [13, 14]. Разработка проекта ЧФС может быть инициирована и проводится профильными ведомствами, ВУЗ, НИИ и фармацевтическими предпри-

тиями, с привлечением специалистов-практиков работающих в производственных аптеках Украины. На данный момент на этапе разработки находятся

ЧФС на внутриаптечные заготовки и концентрированные растворы, наименования, состав и показатели качества приведены в таблице 2.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ЧФС НА ЛС АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

№	Этап	Содержание
1.	Обоснование выбора объекта исследования	Определение распространенности прописи, частоты выписывания, приготовления. Обоснование необходимости введения в ГФУ. Согласование плана проведения исследований с ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».
2.	Проведение информационно-аналитических исследований	1. Изучение данных научной литературы, в том числе фармакопейных монографий на субстанции, входящие в состав, методических рекомендаций, технологических инструкций и др. Анализ структуры документов, подходов к стандартизации, оценка структуры ЧФС, определение показателей качества. 2. Определение основных стадий технологии приготовления. 3. Анализ методов контроля качества, которые могут быть использованы при проведении внутриаптечного контроля и анализа в условиях лабораторий по контролю качества ЛС.
3.	Экспериментальные исследования	Для приготовления ЛС используют действующие и вспомогательные вещества, отвечающие требованиям ГФУ. Исследования проводят не менее, чем на трех сериях ЛС, приготовленных в соответствии с определенной технологией. 1. Апробация методик (альтернативных в том числе), при необходимости разработка и валидация методик для проведения анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества ЛС, анализ доступности, токсичности реактивов. 2. Заключение о соответствии исследуемого ЛС требованиям. 3. Оформление и предоставление первичной документации на каждое испытание отдельно. 4. Составление протоколов валидации методик идентификации и количественного определения. 5. Изучение стабильности ЛС аптечного приготовления, определение срока годности и условий хранения.
4.	Апробация материалов информационно-аналитических и экспериментальных исследований	Публикация материалов исследований, обсуждение полученных результатов на различных уровнях — научно-практических конференциях, семинарах, симпозиумах.
5.	Разработка проекта ЧФС	Обязательным требованием является соблюдение формата ГФУ и стиля изложения статей. Наличие пояснительной записки к проекту, содержащей обоснование включения каждого показателя качества и предлагаемых норм, выбранного метода исследований, сравнительных таблиц показателей качества, предлагаемых в проекте.
6.	Направление документов в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».	
7.	Обсуждение проекта	Размещение проекта на официальном сайте ГФУ, в журнале «Фармаком».
8.	Рецензирование	Работа над проектом, устранение замечаний, внесение предложений рецензентов.
9.	Подготовка окончательного варианта ЧФС, направление проекта в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» для рассмотрения в установленном порядке.	

Таблица 2

РАЗРАБОТКА ЧФС НА ВНУТРИАПТЕЧНЫЕ ЗАГОТОВКИ

Название/состав	Показатели качества
<i>Рибофлавина 0.02 % раствор внутриаптечная заготовка</i> Состав: Рибофлавин 0.2 г Вода очищенная 1000 мл	Допуски содержания, технология приготовления, описание, идентификация, испытания (рН раствора), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.
<i>Концентрированные растворы:</i> Раствор кальция хлорида 50 %; Раствор кальция хлорида 20 %; Раствор натрия бромид 20 %; Раствор калия бромид 20 %; Раствор калия йодида 20 %.	Допуски содержания, технология приготовления, описание (прозрачность, цветность), идентификация, испытания (рН раствора), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.
<i>Внутриаптечная заготовка комбинированной мази с гидрокортизона бутиратом</i> Состав: Фурацилин 0,02 Новокаин 0,1 Мазь гидрокортизона 1 % 10,0	Допуски содержания, технология приготовления, описание, идентификация, испытания (контроль однородности), количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения.

При формировании ЧФС на ЛС аптечного приготовления одним из ключевых моментов является приведение состава и технологии приготовления, которая должна содержать основные стадии технологического процесса и соответствовать общепринятым правилам приготовления ЭЛС и требованиям ОФС ГФУ для ЛС аптечного приготовления. При указании допусков содержания важным является учет не только ошибки приготовления лекарственной формы, но и ошибки методов количественного определения, с учетом неопределенности пробоподготовки, определения конечной аналитической операции, установленных в результате валидации аналитических методик. При необходимости дополнительного контроля свойств лекарственных форм в ЧФС могут приводиться определенные испытания. Так, для мазей это проведение контроля однородности, для жидких лекарственных форм — определение кислотности среды. Учитывая опыт организации и проведения внутриаптечного контроля качества, сформированного во времена СССР, в разделах «Идентификация» и «Количественное определение» могут приводиться несколько методик для воспроизведения в условиях производственных аптек и лабораторий контроля качества ЛС.

Минимальные сроки годности нестерильных ЛС аптечного приготовления установлены требованиями ОФС ГФУ, которые, как правило, не превышают 10-дневный период. В случае необходимости для расширения сроков годности необходимо проведение экспериментальных исследований и доказательство физической, химической и микробиологической стабильности ЛС. Особое внимание рекомендуется уделить маркировке и условиям хранения (с учетом типа контейнера, степени его заполнения, укупорочных материалов, температурного режима) ЛС аптечного приготовления, поскольку несоблюдение данных параметров может привести к утрате стабильности.

Сегодня в Украине вопросы и подходы к изучению стабильности ЛС аптечного приготовления, в том числе внутриаптечной заготовки, являются в полной мере неосвоенными. Путем решения данной проблемы является сбор и обобщение исследований, проведенных в СССР и за рубежом. До последнего времени изучение стабильности ЛС аптечного приготовления ограничивалось констатацией качественных изменений в препарате, которыми могут быть появление окраски раствора, выпадение осадка, приобретение чуждого запаха. Поэтому было принято решение проводить изучение стабильности ЛС аптечного приготовления в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Министерства здравоохранения Украины № 42 — 3.3:2004 [15], разработанном на основании рекомендаций ВОЗ. Данным руководством определено количество серий, условия хранения, требования к упаковке. Срок изучения стабильности устанавливается исходя из длительности лечения, длительности хранения ЛС в условиях аптеки (внутриаптечная заготовка, концентраты и т.д.). При изучении стабильности ЛС аптечного приготовления немаловажную роль играет изучение микробиологической чистоты (стерильности, контроль пирогенно-

сти, бактериальных эндотоксинов), которые рекомендовано изучать в соответствии с общими требованиями ГФУ для данной лекарственной формы.

Результаты информационно-аналитических и экспериментальных исследований опубликованы в журналах «Фармаком», «Фармация», «Химико-фармацевтический журнал», «Научные ведомости Белгородского государственного университета», «International Journal of Pharmaceutical Compounding», «Фармацевтический журнал», «Вестник фармации», «Управление, экономика и обеспечение качества в фармации», «Клиническая фармация», «Украинский биофармацевтический журнал», «Анналы Мечниковского института», «Медицинская химия», материалах конференций и съездов и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. В 3-х томах. 2-е вид. Том 3. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014.
2. USP Compounding Standards & Resources. The U. S. Pharmacopoeial Convention. Available from: <http://www.usp.org/usp-health-care-professionals/compounding>.
3. British Pharmacopoeia 2012. Available from: <http://bp2012.info-star.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>.
4. Євтіфєєва ОА. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації 2010; (1): 19–24.
5. Євтіфєєва ОА, Георгіянце ВА. Стандартизована процедура валидації методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптек і лабораторій по контролю якості. Фармаком 2007; (1): 69–81.
6. Євтіфєєва ОА, Савченко ЛП, Георгіянце ВА. Вивчення однорідності маси простих порошків, виготовлених в умовах аптеки, на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України. Фармаком 2009; (2): 64–78.
7. Zdoryk OA, Khokhlova KO, Georgiyants VA, Vyshnevskaya LI. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbs. IJPC 2014; 18(3): 248–52.
8. Штрїмайтіс ОВ, Здорик ОА, Стрілець ОП, Георгіянце ВА. Визначення мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів неорганічних солей аптечного виготовлення. Анналі Мечниківського інституту 2014; (2): 40–3.
9. Штрїмайтіс ОВ, Здорик ОА, Георгіянце ВА. Вивчення стабільності концентрованого розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені Шупика 2013; 22(4): 323–8.
10. Валиев АХ, Здорик АА, Георгіянце ВА. Изучение химической стабильности суспензии азитромицина аптечного изготовления. Вестник Таджикского национального университета 2014; 1/3(134): 214–8.
11. Валиев АХ, Здорик АА, Георгіянце ВА. Изучение химической стабильности глазных капель цефазолина натрия аптечного приготовления. Химико-фармацевтический журнал 2014; 48(11): 78–80.
12. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.). Available from: <http://go.ggl/aeUdXN>.
13. Здорик ОА, Георгіянце ВА. Світовий досвід розроблення монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення. Фармацевтичний журнал 2014; (1): 22–7.
14. Здорик ОА, Георгіянце ВА, Гризодуб ОІ. Формування підходу до розроблення монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Фармацевтичний журнал 2015; (3): 69–77.
15. Георгиевский В. Руководство по качеству. Лекарственные препараты. Испытания стабильности. Руководство 42 — 3.3. Киев: Министерство здравоохранения Украины; 2004.

ОБ АВТОРАХ

Национальный фармацевтический университет. Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53.

Здорик Александр Анатольевич. Доцент, канд. фарм. наук.

Савченко Леся Петровна. Доцент, канд. фарм. наук.

Георгіянце Виктория Аполловна. Проф., д-р фарм. наук.

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

THE DEVELOPMENT OF THE MONOGRAPHS FOR COMPOUNDED PREPARATIONS FOR THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

A. A. Zdoryk¹, L. P. Savchenko¹, V. A. Georgiyants¹, A. I. Gryzodub²

¹ National University of Pharmacy, 61002, Kharkov, Ukraine

² State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», 61085, Kharkov, Ukraine

Abstract: At present, there are certain topical issues related to the development of the standards for preparation and quality control of compounded medicines, the elaboration of quality assurance system for compounded preparations under the state policy implementation principles. One of the appropriate solutions is the introduction of general chapters and monographs to the State Pharmacopoeia. The structure of the Second Edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine includes five general pharmacopoeia chapters for compounded preparations. The next work step is the development of the pharmacopoeia concept for the elaboration of pharmacopoeia monographs for officinal prescriptions and their introduction to the national part of the pharmacopoeia. In order to fulfill the mentioned task, the approaches for assessing the quality of extemporaneous preparations should be approved, the quality control methods should be developed and validated, the validation of technological process should be performed, and the stability and the expiration dates should be examined. The algorithm and the stages of the elaboration of pharmacopoeia monographs for compounded preparations are described in the article, the structure of monographs is proposed, the examples of monographs for intra pharmaceutical preparations and concentrated solutions are given.

Key words: compounded preparations; standardization; specifications; the State Pharmacopoeia of Ukraine; pharmacopoeia monograph.

For citation: Zdoryk AA, Savchenko LP, Georgiyants VA, Gryzodub AI. The development of the monographs for compounded preparations for the State Pharmacopoeia of Ukraine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 12–15.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd ed. Vol. 3. Kharkov: SE «Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality»; 2014 (in Ukrainian).
2. USP Compounding Standards & Resources. The U. S. Pharmacopoeial Convention. Available from: <http://www.usp.org/usp-health-care-professionals/compounding>.
3. British Pharmacopoeia 2012. Available from: <http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>.
4. Yevtifeyeva OA. Standardization of approaches to an estimation chemical methods identification of substances, those enter into the composition of extemporaneous preparation. Management, economy and quality assurance in pharmacy 2010; (1): 19–24 (in Ukrainian).
5. Yevtifeyeva OA, Georgiyants VA. Standardized validation procedure of methods of extemporaneous preparations quantitative determination in conditions of pharmacies and quality control laboratories. Pharmacom 2007; (1): 69–81 (in Russian).
6. Yevtifeyeva OA, Savchenko LP, Georgiyants VA. The study of the uniformity of mass of extemporal single-dose powders for the correspondence to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Pharmacom 2009; (2): 64–78 (in Ukrainian).
7. Zdoryk OA, Khokhlova KO, Georgiyants VA, Vyshnevskaya LI. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbs. IJPC 2014; 18(3): 248–52.
8. Shtrimaitis OV, Zdoryk OA, Strilets OP, Georgiyants VA. Microbiological purity determination of concentrated solutions of inorganic salts pharmaceutical preparation. Annals of Mechnikov Institute 2014; (2): 40–3 (in Ukrainian).
9. Shtrimaitis OV, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Stability study of the compounding preparation calcium chloride concentrated solution. Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE 2013; 22(4): 323–8 (in Ukrainian).
10. Valiev AK, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Chemical stability study of the azithromycin suspension of the pharmacy preparation. Vestnik Tadzhihskogo natsionalnogo universiteta 2014; 1/3(134): 214–8 (in Russian).
11. Valiev AK, Zdoryk OA, Georgiyants VA. Chemical Stability of Pharmacy-Compounded Cefazolin Sodium Eye Drops. Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal 2014; 48(11): 78–80 (in Russian).
12. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.). Available from: <http://googl/aeUdXN>.
13. Zdoryk OA, Georgiyants VA. World experience of the monograph development for compounding preparations. Farmatsevtichnyi zhurnal 2014; (1): 22–7 (in Ukrainian).
14. Zdoryk OA, Georgiyants VA, Gryzodub AI. Approach formation for the development of compounding preparation monographs. Farmatsevtichnyi zhurnal 2015; (3): 69–77 (in Ukrainian).
15. Georgiyevsky VP. Note for guidance. Medications. Stability testing. Guide 42 – 3.3. Kiev: Ministry of Health of Ukraine; 2004 (in Russian).

AUTHORS

National University of Pharmacy, Pushkinskaya street 53, Kharkov 61002, Ukraine.

Zdoryk AA. Docent, Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Savchenko LP. Docent, Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Georgiyants VA. Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences.

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.

Современные требования к стандартизации гомеопатического сырья и субстанций

Н. С. Терёшина¹, И. А. Самылина¹, Ю. В. Цуканов¹, А. В. Патудин²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

² Российское гомеопатическое общество, 117587, Москва, Россия

Статья поступила 29.01.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Рассмотрены современные требования к стандартизации гомеопатического сырья и субстанций. Приведен анализ номенклатуры сырья растительного, животного, минерального и химического происхождения, которое используется для получения гомеопатических субстанций. Показаны основные методы обработки сырья для получения гомеопатических субстанций и основные принципы контроля качества сырья в разных странах. Показано наличие разночтений в составе субстанций, использующихся под одинаковыми названиями, а также в методах приготовления гомеопатических субстанций. Сформулированы основные подходы к стандартизации гомеопатического сырья, использованные при подготовке проектов фармакопейных статей на гомеопатические лекарственные средства для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Ключевые слова: сырье растительного, животного, минерального и химического происхождения; стандартизация; гомеопатическая субстанция.

Библиографическое описание: Терёшина НС, Самылина ИА, Цуканов ЮВ, Патудин АВ. Современные требования к стандартизации гомеопатического сырья и субстанций. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 16–20.

Основой для производства и контроля качества препаратов, в том числе гомеопатических, являются фармакопеи. В мировой практике в настоящее время используются свыше 2500 наименований гомеопатического сырья растительного, животного и минерального происхождения, фактически число субстанций много больше. Анализ данных литературы позволил изучить номенклатуру сырья, используемого в производстве гомеопатических препаратов [1]. На основании изучения мирового опыта и собственных исследований, проводимых в течение ряда лет в Научно-исследовательском институте фармации, сформулированы основные требования к стандартизации гомеопатического сырья для включения их в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) широко используется для изготовления настоек гомеопатических матричных, настоев, отваров и других гомеопатических лекарственных форм. Ведущие гомеопатические фармакопеи Германии (ГФГ), Франции (ФФ), США (ГФСША), Индии (ГФИ), а также Европейская фармакопея (ЕФ) содержат общие статьи, регламентирующие требования к ЛРС для гомеопатических препаратов [2–7]. В целом общие статьи нормируют используемые части растений, сроки сбора, правила сбора и первичной обработки сырья. ГФГ и ГФСША для свежего сырья предусматривают немедленную переработку, в ФФ срок хранения свежего сырья не нормируется. Поскольку свежее ЛРС для гомеопатических препаратов не подлежит хранению, ГФГ и ЕФ предусмотрены 2 способа консервации: замораживание и хранение в спирте этиловом, которые также приведены в проекте ОФС. В России также рядом исследований на примерах ЛРС сырья различных видов (плодов, травы) подтверждена возможность консервации методом замо-

раживания [8, 9]. Гомеопатические субстанции (настойки из ЛРС), упоминаемые в разных фармакопеях под одним названием, могут иметь различный состав. Это может относиться как к исходному ЛРС, так и к методу получения настойки. Со времени С. Ганемана изменились субстанции и способы их получения. Например, настойка Bryonia первоначально готовилась из сока растения и винного спирта. В настоящее время настойка производится не только по другим технологиям, но и отличается видами используемого сырья (вид растения, время заготовки, используемая часть растения, высушенное или свежее). Способы получения настоек также отличаются по разным фармакопеям. В таблице 1 представлены методы получения настоек брионии по Ганеману и зарубежным гомеопатическим фармакопеям. Рассматривая гомеопатические субстанции из растительного сырья, следует отметить, что в фармакопеях и монографиях указывается используемая часть растения (корни, цветки, плоды, листья и т.д. или растение целиком), время заготовки, метод получения настойки.

Проиллюстрируем это на примере настойки календулы. Согласно ГФГ настойка получается из всей свежей цветущей надземной части растения, по ФФ — из свежих листьев, по монографии ГФСША настойку готовят из соцветий. В ряде случаев свежее сырье заменяется сухим, например, Московская фармацевтическая фабрика выпускает настойку гомеопатическую календулы из высушенного сырья. Также различаются и способы получения. По ГФГ настойку календулы готовят с использованием спирта этилового 86 % (по массе) в соотношении сырье — экстрагент (1:1,2), условно считая потерю в массе при высушивании сырья 60 %. По ФФ настойка готовится в соотношении соответственно 1:10, считая на сухое сырье (или 1:4 — на свежее). Матричная настойка из

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ МАТРИЧНЫХ НАСТОЕК BRYONIA

Метод по:	Растение	Используемое сырье	Способ получения
С. Ганеману	Bryonia alba	Сок, выжатый из свежего, вырытого перед цветением корня	Смешение равных частей сока и винного спирта
ГФГ	Bryonia alba L., Bryonia cretica L.	Свежие, собранные в период цветения корни	Мацерация измельченного сырья (метод 2а ГФГ)
ФФ	Bryonia alba L., Bryonia cretica L.	Свежие подземные органы (собранные в конце вегетационного периода)	Мацерация измельченного сырья (метод ФФ)
ГФСША	Bryonia alba L. Bryonia dioica Jacq.	Корни	Мацерация (или перколяция) измельченного сырья
ГФИ	Bryonia alba	Сухие корни	Мацерация сырья в соотношении сырье — экстрагент (1:10)

сухого сырья готовится на спирте этиловом 62 % (по массе) в соотношении 1:10. Все вышеназванные настойки под одним названием *Calendula* имеют разный качественный и количественный компонентный состав биологически активных веществ (БАВ). Различия в состоянии исходного сырья и технологии получения обуславливают возможные отличия состава гомеопатических настоек и, как следствие, терапевтического действия. Разработанный проект ОФС гармонизирован с монографией ЕФ по растительному сырью для гомеопатических препаратов «Herbal Drugs for Homeopathic preparations», которая в случае необходимости допускает введение таких показателей качества сырья, как нормы по пестицидам, афлатоксинам, тяжелым металлам и радионуклидам. В проекте ОФС «Лекарственное растительное сырье для гомеопатических препаратов» приведена следующая информация: *что включает лекарственное растительное сырье*: наряду с растениями включены водоросли, грибы, лишайники; кроме общих указаний (целое растение, надземные или подземные части растения) приведены более подробно используемые части растения; *используемые части растения и рекомендуемые сроки сбора*: в зависимости от используемой части растения, наличия смол, вида растения (одно-, двух или многолетние); *правила сбора и первичной обработки сырья*: приведены места сбора, рекомендации на погодные условия, требования к качеству растений, включая загрязнения, заболевания, повреждения и т.д.; *сроки хранения и способы возможной консервации сырья*; *методы испытаний*. В нормативной документации на конкретные виды ЛРС должны быть приведены следующие разделы: «Описание (внешние признаки)», «Подлинность» (микроскопия, качественные реакции, метод ТСХ), «Числовые показатели», «Количественное определение» (при наличии методик), «Тесты на возможную фальсификацию», «Микробиологическая чистота», «Радиологический контроль», «Предельное содержание афлатоксинов», «Пестициды», «Тяжелые металлы», «Хранение».

Наряду с ЛРС в мировой практике используются около 900 субстанций химического и минерального происхождения, примерно пятую часть составляют органические соединения. Сырье минерального и химического происхождения для гомеопатических лекарственных препаратов включает: минералы; металлы и их соли; неметаллы и их соединения, а также газы; горные породы; уголь и зола растений или животных, а также их частей, включая их совместный обжиг (прокаливание) с другими неорганическими

соединениями; химические соединения. Металлы, используемые в гомеопатии, могут быть получены путем возгонки руды или путем осаждения из соответствующих солей. Металлы могут подвергаться дополнительно дистилляции (возгонке) для получения металлического зеркала. Как и для матричных гомеопатических настоек, различные фармакопии и фирмы используют под одним и тем же названием разные вещества. Различия в составе субстанций могут относиться как к качественной, так и к количественной характеристике, в том числе: соли кислые или основные (названию *Calcium phosphoricum* отвечает как кальция фосфат, так и кальция гидрофосфат), а также использование соединений металлов, имеющих различную валентность, например *Ferrum phosphoricum* — это в одном случае железа (III) фосфат, в другом как железа (II), так и железа (III) фосфат. Субстанции могут содержать различные количества кристаллизационной воды (что отражается на содержании активного компонента при приготовлении гомеопатических разведений). Например, в Гомеопатической фармакопее США используется эскулин безводный ($C_{15}H_{16}O_9$), а в Гомеопатической фармакопее Германии — с содержанием кристаллизационной воды ($C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1,5H_2O$). Также используются субстанции с разным содержанием активного компонента, например для *Acidum hydrochloricum* в качестве активной субстанции используется в одном случае кислота 9,5–10,5 %, в другом — 36,5–38,0 %; или смеси веществ разного состава, например *Chininum arsenicosum* соответствуют или смеси хинина и мышьяка (III) оксида, или хинина и мышьяковистой кислоты [1]. Это необходимо учитывать, так как в одном случае это может привести к различному содержанию активного компонента в препарате, а в другом, что более существенно, к иному терапевтическому эффекту.

Минералы могут представлять собой или практически индивидуальные вещества, такие, например, как графит и алмаз (модификации чистого углерода), или смеси соединений, в которых наряду с преобладающим веществом присутствует еще большое число соединений. Примером подобных минералов, содержащих не менее 95 % основного вещества, служат природные сульфиды: сурьмы (*Antimonit* — антимонит), серебра (*Argenit* — аргенит), свинца (*Galenit* — галенит). Для минералов, используемых в качестве сырья для получения гомеопатических препаратов, важным является учет не только доминирующего химического соединения, но и других компонентов, которые также вносят свой вклад в фармакологическую

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Содержание разделов	ГФГ	ФФ	ГФСША	ЕФ	Проект ОФС
Определение	Приводится	Приводится	Приводится	Приводится	Приводится
Возраст животных (или фаза развития)	Приводится для отдельных объектов	Животные, достигшие определенной стадии развития	Не приводится	Не приводится	Не приводится
Состояние здоровья животного	Животные должны быть здоровы; должна быть обеспечена проверка на передачу возбудителя губчатой энцефалопатии	Животные должны быть здоровы	Животные должны быть здоровы	Животные должны быть здоровы; должна быть обеспечена проверка на передачу возбудителя губчатой энцефалопатии	Животные должны быть здоровы; должна быть обеспечена проверка на передачу возбудителя губчатой энцефалопатии
Гигиеническое состояние и возможные примеси	Приводится	Не приводится	Приводится	Животные должны находиться в безупречном состоянии	Приводится
Условия воздействия ядохимикатов и лекарственных средств	Приводится	Не приводится	Не приводится	Не приводится	Приводится
Возможность консервации*	Не приводится	Не приводится	Не приводится	Глубокая заморозка	Не приводится
Условия умерщвления животных	Приводится	Не приводится	Не приводится	Не приводится	Приводится
Методы приготовления гомеопатических субстанций	Приведены ссылки на методы	Не приводится	Не приводится	Не приводится	Приведены ссылки на методы
Условия хранения	Не приводится	Не приводится	Животные материалы (до переработки) должны быть защищены от света, воздуха и влаги	Не приводится	Приводится

* Для свежего сырья.

активность. Например, для минерала Barytine (Баритин) основной химический компонент — бария сульфат $BaSO_4$, содержит 65,7 % BaO и 34,3 % SO_3 , а в качестве примесей отмечаются стронций, свинец и кальций.

При разработке ОФС были учтены требования к получению, качеству и способам обработки сырья минерального и химического происхождения для гомеопатических препаратов, приведенные в зарубежных гомеопатических фармакопеях, Европейской фармакопее. Лекарственное сырье минерального и химического происхождения широко используется для изготовления гомеопатических препаратов, методы получения из данного вида сырья регламентируются общими фармакопейными статьями: «Растворы и жидкие разведения гомеопатические» и «Тритурации гомеопатические». В проект ОФС на гомеопатическое сырье минерального и химического происхождения введены следующие показатели качества: источник получения (природное или синтетическое), описание, подлинность, метод получения гомеопатической субстанции и ее показатели качества. Некоторые показатели должны быть указаны, если они применимы, в том числе: химическая формула, молекулярная масса, количественное определение, испытание на чистоту или допустимые примеси. Для минералов в разделе «Описание», информация

по «Степени твердости по Моосу» имеет информативный характер.

Для получения гомеопатических препаратов используются также субстанции животного происхождения, доля которых в номенклатуре составляет около 30 %. В качестве источников сырья используются животные из различных классов: млекопитающие (например, свинья, кролик и т.д.); птицы (например, обыкновенный канюк); пресмыкающиеся (сырьем служат, в основном, яды змей и ящериц); земноводные (используют в основном жабы и саламандры); костные рыбы (например, атлантическая треска); паукообразные (например, черный паук-крестовик); насекомые (подкласс открыточелюстные, или настоящие насекомые) (например, тля, пчела медоносная); головоногие моллюски (например, каракатица аптечная); ракообразные (например, рак речной); коралловые полипы (например, коралл красный и др. [1, 10]. Сырьем могут быть препараты из целого животного или его части, а также выделения животных: яды и секреты. Гомеопатическими фирмами активно используются также субстанции из органов и тканей животных (в основном крупного рогатого скота и свиней), а также из бактериальных культур. Сырье животного происхождения должно соответствовать законодательным требованиям относительно здоровья животных. Животные должны быть здоровы и содержаться в безупречном гигиеническом состоя-

нии. Они не должны подвергаться воздействию средств борьбы с вредителями и средств защиты растений. После использования лекарственных средств у животных должны соблюдаться сроки выдержки перед получением из них животного сырья. При переработке живых животных необходимо учитывать соблюдения порядка усыпления: непосредственно перед переработкой низшие животные должны быть помещены в равное количество спирта этилового 94 % (по массе) или умерщвлены в открытом сосуде посредством введения двуокси углерода, высшие животные должны быть оглушены эфиром или хлороформом. Переработка органов и тканей теплокровных животных производится непосредственно после убоя или умерщвления. Требования к данному виду сырья изложены в проекте ОФС «Сырье животного происхождения для гомеопатических препаратов». При разработке ОФС были учтены требования к получению, качеству и способам обработки сырья животного происхождения для гомеопатических препаратов, приведенные в зарубежных гомеопатических фармакопеях, Европейской фармакопее (табл. 2), а также рекомендации ВОЗ [2–7, 11]. В проект ОФС не включены требования к гомеопатическому сырью человеческого происхождения и для получения нозодов.

Таким образом, разработаны требования к стандартизации для всех видов гомеопатического сырья, которые оформлены в виде проектов общих фармакопейных статей для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации. Это позволит создать отечественную нормативную базу по гомео-

патическим препаратам и выпускать препараты из субстанций отечественного производства [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Патудин АВ, Терешина НС, Мищенко ВС, Губанов ИА. Мировые ресурсы гомеопатического лекарственного сырья. М.: 2006.
2. British Homoeopathic pharmacopoeia (B. Hom. P.). 1993.
3. Homöopathisches Arzneibuch. 2014.
4. Homoeopathic pharmacopoeia of India (H. P. I.). Vol. 1, 1971; vol. 2, 1974; vol. 3, 1978; vol. 4, 1984; vol. 5, 1987; vol. 6, 1990.
5. Pharmacopée française. 11^{ème} édition. Preparations homeopathiques.
6. The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States. 1989, 1990.
7. European Pharmacopoeia, 6th edition.
8. Аврач АС, Сергунова ЕВ, Самылина ИА. Перспективы использования замороженного лекарственного растительного сырья в аллопатической медицине и гомеопатии. В кн.: Инновационные процессы в лекарствоведении: сборник научных трудов. Ярославль; 2012. С. 27–30.
9. Терешина НС. Методы консервации свежего лекарственного растительного сырья. В кн.: Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. Научные труды. М: МГМУ им. И. М. Сеченова; 2012. С. 35–40.
10. Агеева ТК. Гомеопатические лекарственные средства животного происхождения. М.: Гомеопатическая медицина; 2001.
11. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf>.
12. Терешина НС, Цуканов ЮВ, Самылина ИА. Создание отечественных субстанций растительного происхождения для гомеопатических лекарственных препаратов. Правовые, экономические, технические аспекты импортозамещения в современных условиях. Сборник статей. М.: ЭкОУнис; 2015.

ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

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

Терешина Наталья Сергеевна. Заведующий лабораторией стандартизации Научно-исследовательского института фармации, д-р фарм. наук.

Самылина Ирина Александровна. Заведующий кафедрой фармакогнозии фармацевтического факультета, д-р фарм. наук, проф., член-корр. РАН.

Цуканов Юрий Васильевич. Ведущий научный сотрудник лаборатории стандартизации Научно-исследовательского института фармации, канд. фарм. наук.

Российское гомеопатическое общество. Российская Федерация, 117587, Москва, Варшавское шоссе, 126/268.

Патудин Александр Васильевич. Вице-президент, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Терешина Наталья Сергеевна; teryoshinan@mail.ru

CURRENT REQUIREMENTS FOR STANDARDIZATION OF HOMEOPATHIC RAW MATERIALS AND SUBSTANCES

N. S. Teryoshina¹, I. A. Samylina¹, Yu. V. Tsukanov¹, A. V. Patudin²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

² Russian Homeopathic Society, 117587, Moscow, Russia

Abstract: The article considers modern requirements for standardization of homeopathic raw material and substances. The study included the analysis of a range of raw materials of plant, animal, mineral and chemical origin, which are used for the production of homeopathic substances. The article describes basic ways of processing raw material for producing homeopathic substances and basic principles of the quality control of raw materials in different countries. It was revealed that there was a difference in the composition of substances used under the same name, as well as in methods of preparation of homeopathic substances. The authors formulated the main approaches to standardization of homeopathic raw material that were used in the elaboration of monographs on homeopathic products for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: raw material of plant, animal, mineral and chemical origin; standardization; homeopathic substances.

For citation: Teryoshina NS, Samylina IA, Tsukanov YuV, Patudin AV. Current requirements for standardization of homeopathic raw materials and substances. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 16–20.

REFERENCES

1. Patudin AV, Teryoshina NS, Mishchenko VS, Gubanov IA. World resources homeopathic medicinal raw materials. Moscow; 2006 (in Russian).
2. British Homoeopathic pharmacopoeia (B. Hom. P.). 1993.
3. Homöopathisches Arzneibuch. 2014.
4. Homoeopathic pharmacopoeia of India (H. P. I.). Vol. 1, 1971; vol. 2, 1974; vol. 3, 1978; vol. 4, 1984; vol. 5, 1987; vol. 6, 1990.
5. Pharmacopée française. 11^{ème} édition. Preparations homeopathiques.
6. The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States. 1989, 1990.
7. European Pharmacopoeia, 6th edition.
8. Avrach AS, Sergunova EV, Samyлина IA. Prospects for the use of frozen medicinal plants in allopathic medicine and homeopathy. In: Innovation in pharmacology: Proceedings. Yaroslavl; 2012. P. 27–30 (in Russian).
9. Teryoshina NS. Preservation methods of fresh medicinal vegetative raw materials. In: Problems of ecology, health, pharmacies and parasitology. Research papers. Moscow; MG MU im. I. M. Sechenova; 2012. P. 35–40 (in Russian).
10. Ageeva TK. Homeopathic medicines of animal origin. Moscow: Gomeopaticheskaya meditsina; 2001 (in Russian).
11. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf>.
12. Teryoshina NS, Samyлина IA, Tsukanov YuV. The creation of the domestic substances of plant origin for homeopathic medicines. Legal, economic, technical aspects of import substitution in modern conditions. A collection of articles. M.: EcOOnis; 2015.

AUTHORS

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Teryoshina NS. Head of the Laboratory of standardization of Research Institute of Pharmacy. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Samyлина IA. Head of the Department of Pharmacognosy of the Pharmaceutical faculty. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences.

Tsukanov YuV. Leading researcher of the Laboratory of standardization of Research Institute of Pharmacy. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Russian Homeopathic Society, Varshavskoe highway 126/128, Moscow 117587, Russian Federation.

Patudin AV. Vice-president. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Гармонизация и обновление как основные принципы развития Государственной фармакопеи Республики Казахстан

С. Р. Мусинов, А. У. Тулегенова

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

Статья поступила 12.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Рис. 1. Обновление I тома ГФ РК 2.0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мусинов Серикбол Рахимканович; farm@dari.kz

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

S. R. Musinov, A. U. Tulegenova

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

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

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

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

REFERENCES

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

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.

Указание условий хранения лекарственных средств в нормативной документации и на макетах упаковки. Актуальные вопросы

И. А. Прокопов, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина, А. В. Пичугин

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

Статья поступила 25.03.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Рассмотрены вопросы, касающиеся указания условий хранения лекарственных средств: описаны подходы к указанию температурного режима, к интерпретации термина «сухое место». Даны рекомендации по установлению условий хранения стерильных лекарственных препаратов после разведения. Сделано заключение, что унификация и стандартизация формулировок, используемых для обозначения условий хранения, указание необходимых предупредительных надписей на упаковке в конечном итоге позволит сохранить качество и гарантировать должный терапевтический эффект и безопасность продукта в течение всего срока годности.

Ключевые слова: условия хранения; сухое место; упаковка; маркировка.

Библиографическое описание: Прокопов ИА, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Пичугин АВ. Указание условий хранения лекарственных средств в нормативной документации и на макетах упаковки. Актуальные вопросы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 26–30.

Способность лекарственного средства сохранять свои свойства в установленных нормативной документацией пределах и таким образом обеспечивать надлежащую эффективность и безопасность медицинского применения в течение всего срока годности зависит от многих факторов: природы действующего и вспомогательных веществ, лекарственной формы, вида упаковки и упаковочных материалов, температурного режима хранения и т.д. В процессе исследования стабильности лекарственных средств изучается совокупное влияние всех таких факторов, что позволяет установить срок годности и предложить оптимальные условия хранения лекарственного средства. При этом под оптимальными условиями хранения понимаются условия, при которых лекарственное средство максимально стабильно и которые, в то же время, являются удобными и понятными для потребителя, и возможность обеспечения которых, на всех этапах обращения лекарственного средства, не затруднена (при безусловном сохранении потребительских свойств). Требования к указанию условий хранения лекарственных средств, выносимые на упаковку и приведенные в инструкции по применению и в нормативной документации, должны быть стандартизованными, понятными для специалистов в сфере обращения лекарственных средств и потребителям.

В частных и общих статьях на препараты в Государственной фармакопее X изд. (ГФ X) [1] температурные условия хранения либо указывались с использованием общей терминологии, например, «хранить в сухом, прохладном, защищенном от света месте» (например, фармакопейная статья (ФС) на таблетки аскорбиновой кислоты), либо не указывались вообще, например «Список Б» (например, ФС на таблетки апрессина). ГФ X [1] и Государственная фармакопее XI изд. (ГФ XI) [2] предлагали общие термины для обозначения температуры, при этом под «холодной», «прохладной» подразумевалась температура от

12 до 15 °С, под «комнатной» — от 18 до 20 °С, при этом уточнений относительно сферы применения данных терминов дано не было. Очевидно, что обеспечение указанных температурных режимов вне специализированных учреждений представляет определенные трудности.

Изданная в 2007 году Государственная фармакопее XII изд. (ГФ XII) [3] также включает термины «холодное» и «прохладное» место, «комнатная» температура, однако значение некоторых понятий было пересмотрено, а перечень терминов дополнен. Включен термин «в холодильнике», соответствующий температуре от 2 до 8 °С, и термин «глубокое охлаждение», соответствующий температуре ниже минус 15 °С. Согласно ГФ XII, «холодному» или «прохладному» месту эквивалентна температура от 8 до 15 °С, а под «комнатной» температурой подразумевается интервал от 15 до 25 °С. При этом ГФ XII не предусматривает использование указанных терминов для определения условий хранения, так как температурный режим хранения должен указываться в числовом выражении в градусах Цельсия.

В соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4] в ГФ XII включена таблица, в которой приведена расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения ЛС (табл. 1).

Таким образом, в ГФ XII впервые приведены указания на формулировки температурных условий хранения лекарственных средств.

Введение в действие ГФ XII, в целом гармонизированной с зарубежной нормативно-правовой базой, позволило во многом упорядочить и стандартизовать требования к указаниям условий хранения в нормативной документации, инструкции по применению и на макетах упаковки. Однако, некоторые вопросы по-прежнему остаются дискуссионными и требующими обсуждения.

Актуальным является вопрос о необходимости указания как верхнего, так и нижнего значения температурного режима хранения в градусах Цельсия. Указание только одного значения (например, «Хранить при температуре не выше 8 °C») не несет для потребителя, не владеющего используемой в Государственной фармакопее терминологией, полной информации, необходимой для обеспечения надлежащего режима хранения лекарственного средства. В связи с этим, при необходимости условия хранения должны дополняться предупредительными указаниями (например, «Не замораживать»).

Требования ГФ XII и ГФ XIII во многом гармонизированы с зарубежными подходами. В частности, используемые температурные интервалы и соответствующие им термины соответствуют принятым в руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА) [5] и ВОЗ [4], являющихся основополагающими руководящими документами в странах Европейского Союза (ЕС). Однако существует ряд принципиальных различий, одно из которых заключается в том, что в странах ЕС условия хранения, которые наносятся на упаковку и приводятся в инструкции по применению, зависят от объема представленных данных по изучению стабильности.

Согласно руководству ЕМА [5] и руководству Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) «Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use» (Испытания стабильности новых лекарственных субстанций и препаратов) [6], исследование стабильности лекарственных средств проводят в трех режимах: долгосрочного хранения ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$), промежуточного ($30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\% \text{ОВ}$) и ускоренного ($40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ОВ}$), при этом для регистрации новых фармацевтических субстанций и содержащих их лекарственных препаратов должны быть проведены, как минимум, долгосрочные и ускоренные испытания, указанные в таблице 2.

Если при проведении ускоренных испытаний обнаруживаются значительные изменения, то проводят дополнительные испытания в промежуточных условиях, например, при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $65 \pm 5\%$ в течение 6 мес.

Так, за рубежом при наличии данных, подтверждающих стабильность лекарственного средства в условиях долгосрочных ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$ или $30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) и ускоренных испытаний, производитель лекарственного средства вправе не указывать никаких требований о хранении на потребительской упаковке, а в инструкции по применению в этом случае указывают «специальных условий хранения не требуется». При наличии данных, подтверждающих стабильность лекарственного средства в условиях долгосрочных ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) и промежуточных ($30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) испытаний, производитель вправе установить верхний температурный режим, равный 30°C , даже если исследовали не весь срок годности.

В Российской Федерации принят принципиально иной подход как к исследованию стабильности лекарственных средств (различия подробно рассматривались в [7–9]), так и к установлению их сроков годности и условий хранения. Так, согласно «Руковод-

Таблица 1

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТЕМПЕРАТУРНЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ЛС

Рекомендуемые условия	Расшифровка рекомендуемых условий
Хранить при температуре не выше 30°C	От 2 до 30°C
Хранить при температуре не выше 25°C	От 2 до 25°C
Хранить при температуре не выше 15°C	От 2 до 15°C
Хранить при температуре не выше 8°C	От 2 до 8°C
Хранить при температуре не ниже 8°C	От 8 до 25°C

Таблица 2

УСЛОВИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИСПЫТАНИЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС

Испытания	Условия испытаний		Минимальная продолжительность, мес.
	Температура, $^\circ\text{C}$	Относительная влажность, %	
Долгосрочные*	25 ± 2	60 ± 5	12
Ускоренные	40 ± 2	75 ± 5	6

* Заявитель вправе выбрать один из двух вариантов условий проведения долгосрочных исследований: $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$ или $30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$

дству по экспертизе лекарственных средств» [9], при изучении стабильности лекарственных средств в Российской Федерации долгосрочные исследования должны проводиться при постоянной (наиболее высокой) температуре заявленного режима хранения в течение всего срока годности. Таким образом, для лекарственных средств, регистрируемых в России, не может быть установлена верхняя граница температурного режима хранения, превышающая температуру, при которой проводилось изучение их стабильности.

Упомянутая выше фраза «специальных условий хранения не требуется», в ряде случаев используемая вместо указания условий хранения за рубежом, в силу своей субъективности и неоднозначности при регистрации лекарственных средств в Российской Федерации не применяется, обязательным требованием является указание условий хранения в градусах Цельсия.

Также к важному вопросу, требующему обсуждения, относится указание о хранении лекарственного средства в «сухом месте». Введенное в ГФ XII понятие «сухое место с требованием к относительной влажности не более 40 % вызвало ряд сложностей в обеспечении таких условий участниками обращения тех лекарственных средств, условиями хранения которых ранее было предусмотрено хранение в «сухом месте».

Начиная с момента выхода ГФ XII, заявители исключали из условий хранения указание о необходимости хранения в сухом месте, в том числе исходя из наличия данных, демонстрирующих стабильность ЛС при относительной влажности 60 %.

Согласно ОФС «Хранение лекарственных средств» во вступившей в действие с 1 января 2016 г. ГФ XIII [10], указание «Хранить в сухом месте» предусмотрено в маркировке влагочувствительных ле-

карственных средств. При хранении таких лекарственных средств необходимо создать условия, чтобы относительная влажность воздуха не превышала 50 % при комнатной температуре (при нормальных условиях) или эквивалентном давлении паров при другой температуре [11].

При этом важно понимать, что хранение лекарственного средства при неконтролируемой высокой влажности (75 % и выше) не гарантирует качество и безопасность препарата. Поэтому в общем случае хранение лекарственных средств рекомендуется осуществлять при относительной влажности 60 ± 5 %, если специальные условия хранения не указаны в нормативной документации.

Для обеспечения указанных условий руководство ВОЗ «Guide to good storage practices for pharmaceuticals» («Руководство по надлежащей практике хранения лекарственных средств») [4] рекомендует указывать фразу «Protect from moisture» («Защищать от влаги»), означающую, что препарат не следует хранить при относительной влажности более 60 %, и препарат следует хранить в контейнере, защищающем от воздействия влаги.

Согласно документу ЕМА «Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances» («Руководство по декларированию условий хранения для лекарственных препаратов в информации для медицинских препаратов и активных субстанций») [5], лекарственные препараты следует упаковывать в тару, которая обеспечивает стабильность и защищает конечный продукт от порчи/ухудшения. Условия хранения не должны быть использованы для компенсации некачественной/несоответствующей упаковки. В том случае, если препарат чувствителен к воздействию влаги, в зависимости от упаковки возможны следующие указания.

А) «Keep the container tightly closed» — «Хранить в плотно закупоренном контейнере» (в Европейской фармакопее (ЕФ 8.2) [12] в «General Notices» используется термин «In an airtight container» — «в герметичном контейнере»).

Б) «Store in the original package» — «Хранить в оригинальной упаковке».

Примечание: при использовании вышеуказанных формулировок должно быть добавлено пояснение, что препарат чувствителен к воздействию влаги и/или света.

Таким образом, выходом из описанной выше ситуации стало использование вместо фразы «в сухом месте», указания «в защищенном от влаги месте» (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) [4]) или «Хранить в плотно закупоренной таре», «Хранить в оригинальной упаковке» (в соответствии с требованиями ЕМА [5] и Европейской фармакопеи [12]).

Согласно ОФС «Хранение лекарственных средств» ГФ XIII [10], лекарственные средства с гигроскопическими свойствами необходимо хранить при относительной влажности не более 50 % в упаковке, представляющей собой стеклянную тару для лекарственных средств, герметично закупоренную, или в упаковке с дополнительной защитой, например в мешке из полиэтиленовой пленки, в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации. Для поддержания низкого содер-

жания влаги при хранении лекарственных средств в некоторых случаях используют осушающие вещества при условии исключения их прямого контакта с лекарственным средством.

В Фармакопее США [13] в монографии «Package and Storage Requirements» термин «сухое место» означает место, в котором относительная влажность не превышает 40 % при температуре 20 °С или эквивалентом давлению водяного пара при других температурах. Хранение в контейнере, валидированном/подтвержденном для защиты лекарственных средств от паров влаги, считается хранением в «сухом месте».

В Индийской фармакопее [14] предусмотрено хранение в защищенном от света и влаги месте «Store protected from light and moisture» (при отсутствии указания температурного режима) и хранение в сухом, хорошо вентилируемом месте «Store in a dry, well-ventilated place...» (в случае указания не превышать температуру 30 °С).

В Республике Казахстан для лекарственных средств, легко гидролизующихся под воздействием влаги воздуха, принято использовать фразу «Хранить в сухом месте» [15]. Хранение в сухом месте рекомендуется для большинства ЛС и предусматривает относительную влажность от 40 до 60 %.

Таким образом, очевидна необходимость учета локальных трактовок при использовании термина «сухое место» не только в России, но и в других странах.

Что касается светочувствительных лекарственных средств, то их маркировка, как правило, содержит указание «Хранить в защищенном от света месте». Защита от действия света обеспечивается либо хранением в упаковке из светозащитных материалов, либо в темном помещении или в шкафах.

Актуальной проблемой является правильное и доступное для понимания потребителей указание условий хранения парентеральных лекарственных препаратов, для которых требуется предварительное восстановление и/или разведение перед применением (например, лиофилизаты, порошки, концентраты для приготовления раствора для инфузий/инъекций).

Парентеральные препараты должны быть стерильными. В соответствии с подходом, принятым за рубежом, в частности, согласно требованиям руководства ЕМА «Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution» («Максимальный срок хранения стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия или восстановления») [16], распространяющемуся на стерильные препараты, которые перед применением требуют предварительного восстановления/разведения/разбавления, рекомендуется включать особые указания в инструкцию по применению и на макеты упаковки, а также дополнительную информацию в зависимости от того, является ли препарат инъекционным/инфузионным или нет, а также в зависимости от наличия в составе компонентов, обладающих свойствами консервантов.

Так, в руководстве ЕМА [16] для препаратов, не содержащих компонентов, обладающих противомикробным действием, рекомендуется указание следующих фраз.

А) «С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда способ вскрытия и (или) восстановления и (или) разведения исключает риск микробиологического загрязнения, лекарственный препарат следует использовать незамедлительно».

Б) В случае, если лекарственный препарат не был использован незамедлительно, ответственность за соблюдение сроков и условий хранения после вскрытия несет потребитель; при этом для инъекционных и инфузионных препаратов время до применения не должно превышать 24 часа при температуре 2–8 °С, за исключением случаев, когда способ вскрытия и/или восстановления и/или разведения исключает риск микробиологического загрязнения.

В) Химическая и физическая стабильность во время применения сохранялась в течение X часов/дней при температуре Y °С (наличие данной формулировки должно быть обосновано результатами по исследованию стабильности).

Для инъекционных и инфузионных препаратов на водной основе, содержащих противомикробные консерванты или обладающих свойствами консерванта, предусмотрены следующие указания.

А) С микробиологической точки зрения, после вскрытия препарат может храниться в течение не более z дней при температуре t °С. Ответственность за другие сроки и условия хранения несет потребитель.

Б) Химическая и физическая стабильность во время применения сохранялась в течение x часов/дней при температуре y °С.

Заявитель должен предоставить обоснование значений z и t по каждому отдельному случаю; как правило, z не должно превышать 28 дней.

Использование подобных указаний, разделяющих качество препаратов на «физико-химическую» и «микробиологическую» составляющие, на наш взгляд не оправдано, поскольку в 61-ФЗ качество лекарственного препарата определено как соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо, в случае ее отсутствия, нормативной документации [17].

Таким образом, поскольку нельзя говорить о качестве лекарственного средства в контексте отдельных показателей, в России принят подход, аналогичный приведенному в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [9], согласно которому стерильные ЛП на водной основе, не содержащие консервантов, должны вводиться сразу после приготовления. При наличии особых указаний в инструкции по применению, например об асептическом способе разведения/восстановления, может допускаться определенный период хранения указанных препаратов, при этом он должен быть обоснован предоставлением соответствующих данных по стабильности, которые обязательно должны включать в себя контроль на стерильность или микробиологическую чистоту. Указанный подход минимизирует риски, связанные с применением лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование аналитических методов контроля, внедрение современных наукоемких технологий производства, оптимизация государственного регулирования — важнейшие составляющие обеспе-

чения качества лекарственных средств. Однако совокупный эффект всех факторов может быть нивелирован, если на этапе обращения лекарственного средства были допущены нарушения требуемых условий хранения. Негативными предпосылками к подобного рода нарушениям могут являться как неоднозначность и расплывчатость формулировок, так и физическая невозможность обеспечения и поддержания заявленных в нормативной документации, инструкции по применению и на упаковке условий хранения. Унификация и стандартизация формулировок, используемых для обозначения условий хранения, указание необходимых предупредительных надписей на упаковке прежде всего ставит перед собой задачу донести до потребителя информацию о надлежащем хранении лекарственного средства, что в конечном итоге позволит сохранить качество и гарантировать должный терапевтический эффект и безопасность продукта в течение всего срока годности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Выпуск 2. М.: Медицина; 1989.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: НЦЭСМП; 2007.
4. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://goo.gl/tuZKN1>.
5. Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: <http://goo.gl/L76OKp>.
6. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://goo.gl/igxjya>.
7. Прокопов ИА, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Шаназаров КС. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; 4(9): 198–201.
8. Сакаева ИВ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Саканян ЕИ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА, Шелехина ЕС, Митькина ЮВ. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (3): 8–11.
9. Миронов АН, Сакаева ИВ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА, Шелехина ЕС, Митькина ЮВ. Изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 3. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2014. С. 224–41.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/femb>.
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 706н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил хранения лекарственных средств».
12. European Pharmacopeia. 8th ed. Supplement 8.2.
13. The United States Pharmacopeia. USP 38/NF 32. The USP Convention; 2016. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
14. Indian Pharmacopeia. 6th ed. Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission; 2010.
15. Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и периода переконтроля лекарственных средств. Методические рекомендации. Астана; 2006.
16. Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution (EMA CPMP/QWP/159/96 corr). Available from: <http://goo.gl/k2Vn6E>.
17. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

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.
Прокопов Илья Алексеевич. Главный эксперт управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Митькина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Пичугин Алексей Викторович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Прокопов Илья Алексеевич; Prokopov@expmed.ru

RELEVANT ISSUES OF INDICATING DRUGS STORAGE CONDITIONS IN NORMATIVE DOCUMENTATION AND DRUG PACKAGE DESIGN

I. A. Prokopov, E. L. Kovaleva, L. I. Mit'kina, A. V. Pichugin

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 highlights the issues related to indication of drug storage conditions. It describes the approaches to indicating temperature requirements and to interpretation of the term «dry place». The article also provides the recommendations on setting the storage conditions for sterile drugs after dilution. It was concluded that the harmonization and standardization of the definitions related to storage conditions, as well as indication of the required warnings on packages, eventually help to ensure the quality, proper therapeutic effect and safety of the product during the shelf life.

Key words: storage conditions; dry place; package; labelling.

For citation: Prokopov IA, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Pichugin AV. Relevant issues of indicating drugs storage conditions in normative documentation and drug package design. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 26–30.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Issue 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
4. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>
5. Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: <http://goo.gl/L76OKp>.
6. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://goo.gl/igxjya>.
7. Prokopov IA, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Shanazarov KS. Questions stability of drugs, the relationship with the primary packaging. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2014; 4(9): 198–201 (in Russian).
8. Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Sakanyan EI, Mit'kina LI, Prokopov IA, Shelekhina ES, Mit'kina YuV. Basic approaches drug stability studies: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (3): 8–11 (in Russian).
9. Mironov AN, Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Prokopov IA, Shelekhina ES, Mit'kina YuV. Study of stability and setting of expiration date of medicines. In: Guidelines for the examination of drugs. V. 3. Moscow: FGBU «NCESMP»; 2014. P. 224–41 (in Russian).
10. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
11. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 706n, 23.08.2010 «On approval of the rules of storage of medicines» (in Russian).
12. European Pharmacopoeia. 8th ed. Supplement 8.2.
13. The United States Pharmacopoeia. USP 38/NF 32. The USP Convention; 2016. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
14. Indian Pharmacopoeia. 6th ed. Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission; 2010.
15. Conducting stability tests and setting of expiration date and control period of medicines. Guidelines. Astana; 2006 (in Russian).
16. Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution (EMA CPMP/QWP/159/96 corr). Available from: <http://goo.gl/k2Vn6E>.
17. Federal Law of the Russian Federation № 61 -FZ, 12.04.2010 «On Circulation of Medicines» (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.

Prokopov IA. Chief expert of Evaluation Office № 3 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Kovaleva EL. Deputy Director of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Mit'kina LI. Head of Evaluation Office № 2 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Pichugin AV. 1st professional category expert of Evaluation Office № 3 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products.

О возможности применения лазерного метода для контроля качества высоких разведений жидких лекарственных средств

А. В. Сыроешкин¹, Т. В. Плетенева¹, М. А. Морозова¹, Е. В. Успенская¹,
О. В. Титорович¹, Е. В. Лесников², В. И. Добровольский²

¹ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, 117198, Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений,
141570, п. Менделеево, Московская обл., Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Технологическая обработка антител к интерферону-гамма, заключающаяся в градуальном снижении концентрации, индуцирует образование дейтерий-стабилизированных гигантских гетерофазных кластеров воды, характеризующихся специфическим размерным спектром и кинетикой формирования/распада. Исследование кинетики формирования/распада гигантских гетерофазных кластеров воды методом двумерного светорассеяния лазерного света с применением формализованной топологической свертки интерференционной картины в индексы позволяет обнаружить отличия различных разведений белковых наночастиц, а именно антител к интерферону-гамма, от приготовленных аналогичным образом разведений глицинового буфера (контроль). Обсуждается возможность аналитического контроля высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств. Метод потенциально может применяться при производственном экспресс-анализе качества препаратов высоких разведений.

Ключевые слова: сверхвысокие разведения лекарственных средств; антитела к интерферону-гамма; гигантские гетерофазные кластеры воды; рассеяние лазерного света.

Библиографическое описание: Сыроешкин АВ, Плетенева ТВ, Морозова МА, Успенская ЕВ, Титорович ОВ, Лесников ЕВ, Добровольский ВИ. Лазерный метод контроля качества сверхвысоких разведений лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 31–36.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные вещества растительного или животного происхождения, изготовленные по специальной технологии, содержание которых в лекарственном препарате было снижено путем многократного разведения в водном или водно-спиртовом растворе или путем тритураций, выделяются в Европейской фармакопее и в Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в отдельную группу гомеопатических лекарственных средств по способу приготовления [1]. Рандомизированные клинические испытания высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств демонстрируют высокие показатели по терапевтическому эффекту, ничем не уступающие аллопатическим средствам [2, 13]. В отечественной практике технология многократного разведения растворов, содержащих аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека и к гистамину, была успешно применена для разработки оригинальных лекарственных средств [2]. Отличительной особенностью данной группы лекарственных средств является проявление ими активности, ассоциированной с растворителем в процессе многократного уменьшения содержания действующего вещества. Применение указанной технологии сопровождается структурными изменениями растворителя и, как следствие, проявлением модифицированных физико-химических и биологических свойств исходного вещества. В отличие от гомеопатических препаратов, клиническую эффективность которых доказывают на здоровых добровольцах, эффективность сверхвысоких разведений лекарственных средств, обладающих модифицирующей активностью, была доказана в результате клини-

ческих исследований в соответствии со всеми требованиями к испытаниям аллопатических препаратов [2, 3].

Необходимым условием для контроля качества сверхвысоких разведений лекарственных средств, обладающих модифицирующей активностью, являлась разработка методики физико-химического анализа. В исследовании использован разработанный нами ранее метод контроля качества водных растворов лекарственных веществ [4], основанный на анализе двумерного (2D) рассеяния света и представлениях о структуре водных растворов как гетерогенных средах [5].

Задача работы состояла в сравнении сотенных разведений препаратов антител с контрольными образцами – аналогично приготовленными разведениями буферного раствора в диапазоне от C10 до C50.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Высокоомную воду (18 МОм·см при 25 °С) готовили путем очистки дистиллированной апиогенной воды системы Milli-Q (фирма «Millipore», Великобритания). Для снижения «шума» собственного светорассеяния воды для приготовления разведений применяли воду, обедненную по содержанию дейтерия (DDW – deuterium depleted water) [6]. DDW была получена на предприятии ОАО «Алмаз» методом вакуумной ректификации. Содержание дейтерия (D) в легкой воде составляло D/H = 4 ppm, тяжелого изотопа кислорода (O¹⁸) O¹⁸/O¹⁶ = 750 ppm в отличие от деионизованной воды, в которой D/H = 140 ppm и O¹⁸/O¹⁶ = 1966 ppm.

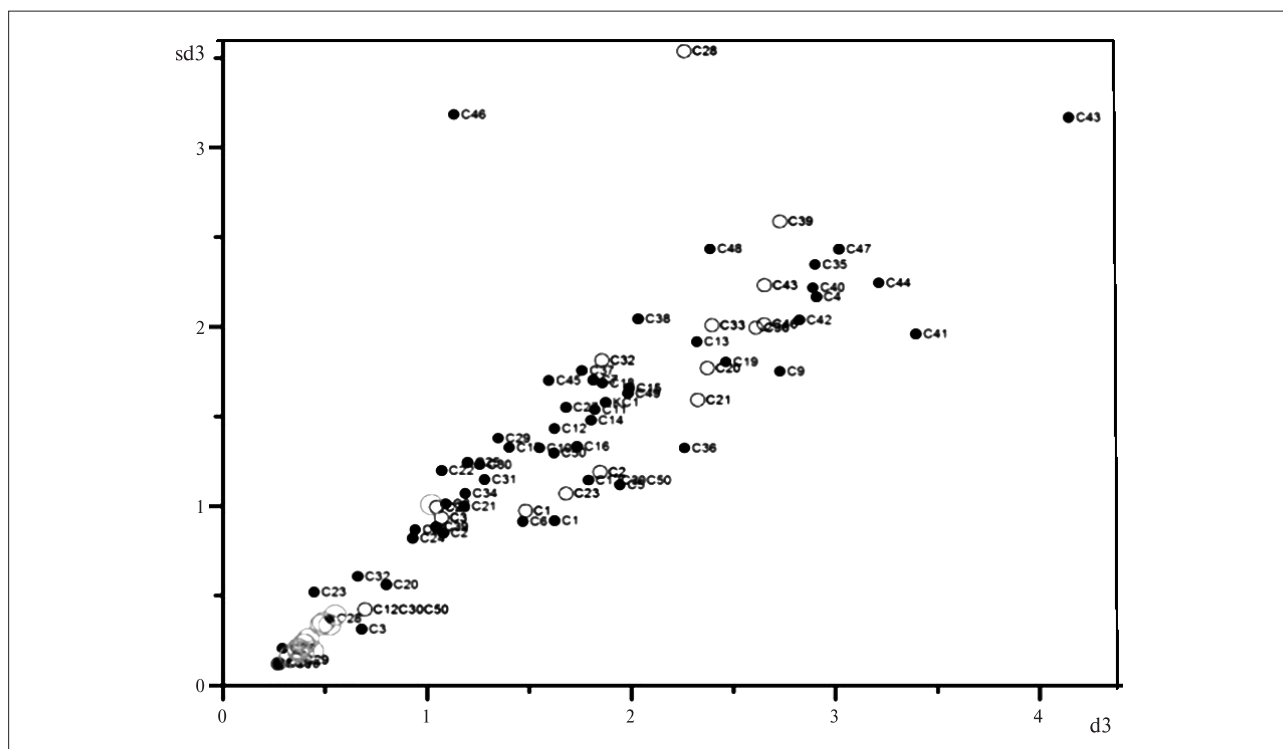


Рис. 1. Диаграмма зависимости вариальности sd_3 от значения дескриптора d_3 (средние данные из 361 повтор). Черные кружки — разведения антител к интерферону-гамма; полые кружки — контрольные разведения глицинового буфера (100 мМ, pH = 7,2). Текстовая маркировка соответствует номеру разведения

В качестве исходной субстанции использовались кроличьи поликлональные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека в глициновом буфере (100 мМ, pH = 7,2) (производство Angel Biotechnology Holdings Plc, Великобритания) в концентрации 2,36 мг/мл. Чистоту (более 95 %) и подлинность антител определяли электрофоретически в полиакриламидном геле с использованием додецилсульфата натрия, а также методом эксклюзионной высокоэффективной хроматографии и иммуноферментным анализом.

В качестве контроля к разведениям антител к интерферону-гамма исследовали соответствующие разведения глицинового буфера (100 мМ, pH = 7,2).

При пробоподготовке всех образцов (разведений антител и глицинового буфера) из соответствующего исходного раствора последовательно готовили линейку сотенных разведений в легкой воде C1–C50. Исходный и каждый стоковый раствор последовательно подвергали сотенному разведению с последующим анализом [7, 8]. Разведения C1–C50 соответствовали интервалу расчетных концентраций антител к интерферону-гамма ($2,36 \cdot 10^{-2} - 2,36 \cdot 10^{-100}$) мг/мл.

Дисперсионный анализ образцов буферных и белковых растворов проводили с применением методов малоуглового рассеяния лазерного излучения (LALLS) и динамического рассеяния света (DLS) (фотонная корреляционная спектроскопия) на приборах Master Sizer 2000 и ZetaSizer NanoZS производства фирмы MALVERN Instruments [9, 10].

Для изучения кинетики мерцания гигантских гетерофазных кластеров (ГГК) воды применяли метод лазерного 2D-рассеяния света, основанный на рассеянии монохроматического света и анализе динамики полученных интерференционных картин [4]. Ма-

тематическую обработку проводили с помощью топологических дескрипторов d_1 , d_2 , d_3 (критериев динамики различия 2D-распределения интенсивности лазерного света, программное обеспечение «Vidan»), аналогично QSAR подходам к анализу органических соединений [11, 12]. Конечные результаты представляли в виде диаграмм зависимости вариальности $sd_i(t)$ от значения дескриптора $d_i(t)$, где t — время измерения. В настоящей работе для каждого тестируемого раствора производили не менее 350 измерений при $T = +22$ °C. В специальных контрольных экспериментах на растворах с различной ионной силой показали, что зависимость дескрипторов от температуры в интервале 20–24 °C незначительна. Всего использовали десять дескрипторов: измеряемые d_1 , d_2 , d_3 , sd_1 , sd_2 , sd_3 и расчетные R_1 , R_2 , R_3 , R ($R_i = sd_i/d_i$ и $R = (R_1 - R_2)/R_3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью поставленной задачи является тот факт, что при контроле растворов высоких разведений отсутствует возможность их анализа с привлечением известных аналитических методов в связи с недостаточными пределами обнаружения и количественного определения действующего вещества. Формулируя положения об участии в передаче биологически активного «сигнала» супрамолекулярных структур [2] мы предположили, что антитела к интерферону-гамма индуцируют дейтерий-стабилизированные ГГК воды [14] со специфическим размерным спектром. Действительно, этот индукционный эффект проявили и белковые наночастицы, аналогично стандартизованным латексным наночастицам [6]. Методом DLS (предел обнаружения 2 мкг/мл) нами

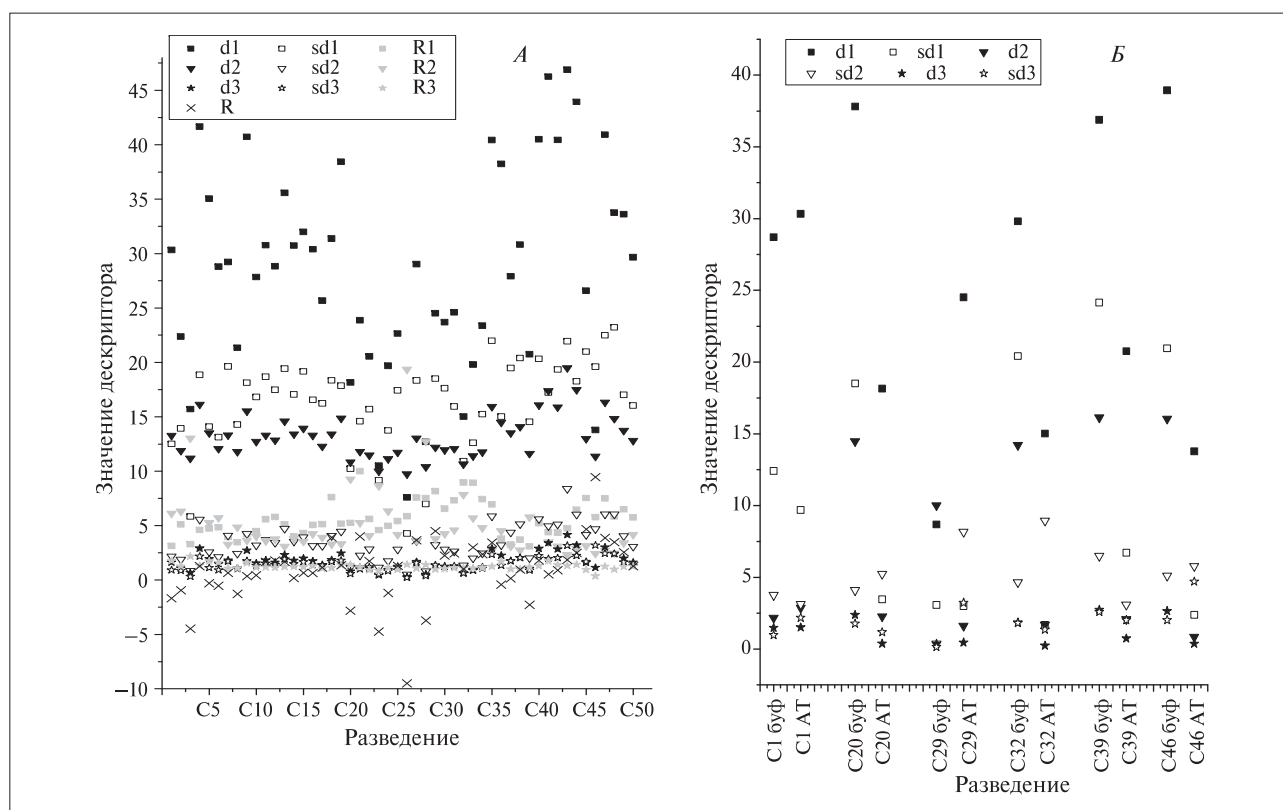


Рис. 2. Распределение дескрипторов в разведениях диапазона C1–C50 антител к интерферону-гамма (А). Сравнение распределений дескрипторов в разведениях антител (АТ) и глицинового буфера (буф) (В)

обнаружены максимумы (10 и 130 нм) в размерном спектре ГГК воды раствора 0,02 мг/мл антител к интерферону-гамма, что отражает диаметр молекулы антитела [15] и, по-видимому, кажущийся диаметр антител и их олигомеров [16]. Методом LALLS удалось обнаружить в размерном спектре разведений антител C1–C10 дополнительно максимумы при 20 и 100 мкм, которые отражают наличие белок-индуцированных субмиллиметровых кластеров в исследуемых растворах. При исследовании кинетики формирования/распада подобных кластеров методом лазерного 2D-рассеяния света обнаружено неожиданное свойство: при последовательном разбавлении вплоть до аналитического отсутствия белковых наночастиц релаксация к исходному состоянию воды была крайне замедлена — значимые изменения отсутствовали в течение 4 ч при комнатной температуре. На рис. 1 представлена бинарная диаграмма дескрипторов, иллюстрирующая кинетику формирования/распада плотностных неоднородностей в разведениях антител и глицинового буфера в интервале C1–C50; каждая точка получена при измерении не менее 350 раз.

Диаграмма sd3-d3 демонстрирует различия в координатах расположения точек в разных областях диаграммы, что соответствует различиям в разведении антител от аналогично приготовленных разведений глицинового буфера. Это дает возможность использования диаграммы sd3-d3 в качестве аналога классической калибровки.

Мы предположили, что явление адсорбции наночастиц на межфазной границе вода–воздух, опубликованное в [17], может быть также реализовано на своеобразной межфазной границе дейтерий-стаби-

лизированных субмиллиметровых плотностных неоднородностей, увеличивая их время релаксации.

Применение мультидескрипторного анализа (аналогично фингерпринту в молекулярной биологии) позволяет наглядно проиллюстрировать топологию лазерного 2D-рассеяния для серий разведений (рис. 2).

Сравнение различных разведений антител к интерферону-гамма показывает, что мультидескрипторный набор является индивидуальным для каждого C_i разведения в заданном интервале разведений (см. рис. 2А). Видно, что мультидескрипторный набор, характерный для разведений антител и разведений глицинового буфера, различаются для многих разведений C_i в интервале i от 1 до 50 (см. рис. 2В). Следовательно, сравнивая значение каждого дескриптора неизвестного разведения антител к интерферону-гамма C_x со значениями соответствующих дескрипторов каждого из разведений из интервала C1–C50 калибровки, можно определять C_x . Для анализа неизвестной концентрации антител к интерферону-гамма нами было разработано следующее аналитическое правило:

«Неизвестное разведение C_x считают равным C_i , если для разведения C_{x+1} , разница $|(x+1)dj(Cj)) - (i+1)dj(Cj))|^{i+1}dj(Cj)) \cdot 100\% < 15\%$ не менее, чем для 6 дескрипторов из 10, где $x+1)dj(Cj)$ — значение дескриптора j (d1, d2, d3, sd1, sd2, sd3, R1, R2, R3, R) для разведения C_{x+1} ; $i+1)dj(Cj)$ — значение дескриптора j (d1, d2, d3, sd1, sd2, sd3, R1, R2, R3, R) для калибровочного разведения C_i+1 ».

Реализация аналитического правила была проведена в специальном эксперименте: был приготовлен калибровочный набор из десяти разведений в интер-

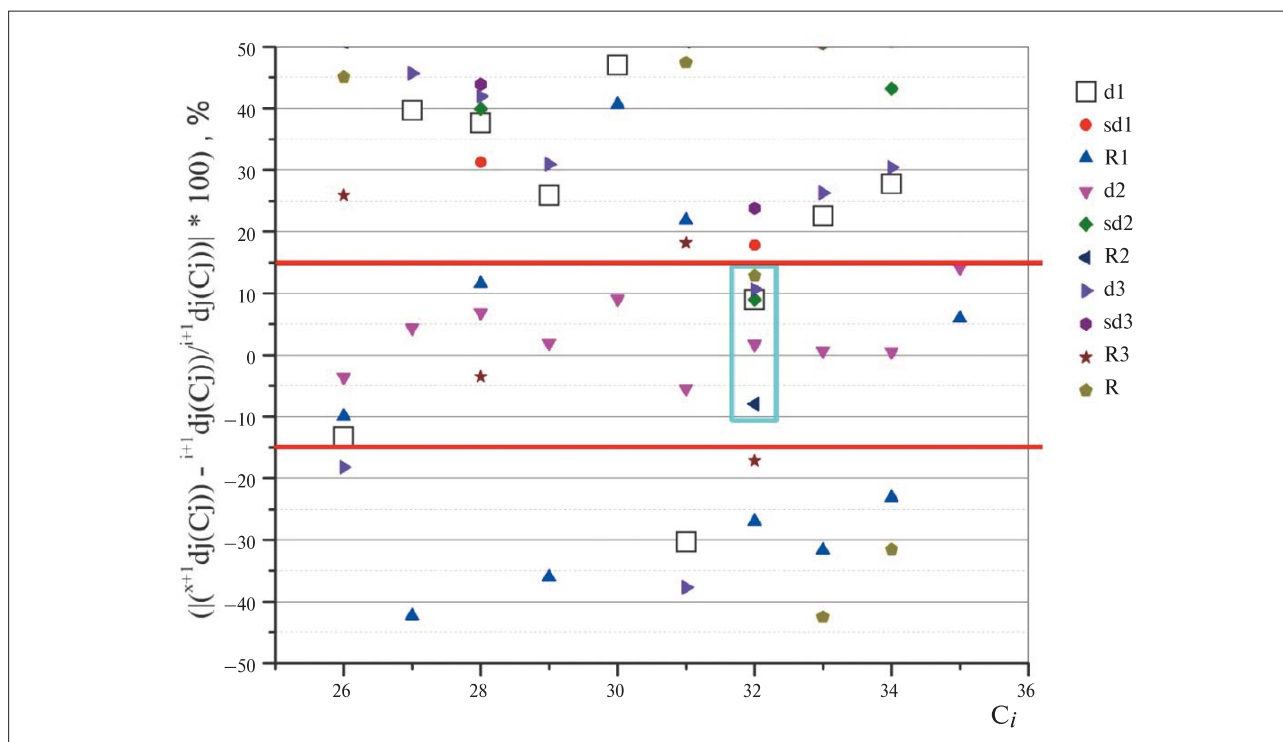


Рис. 3. Разница между калибровочным значением дескриптора и значением соответствующего дескриптора искомого разведения интерферона-гамма неизвестного (C_{x+1}). На вставке указаны соответствия графического значка каждому дескриптору

вале C26–35, для каждого из полученных растворов были определены по десять дескрипторов (рис. 3). После этого протестировано разведение с неизвестным номером (C_x), приготовленное и зашифрованное сторонней группой экспериментаторов в рамках нашей лаборатории. Из предоставленного нам стокового раствора C_x мы приготовили разведение для измерения C_{x+1} , для которого определили десять дескрипторов (рис. 3).

Шесть из десяти дескрипторов (рис. 3) укладываются в 15 % интервал, допустимый аналитическим правилом различий, для разведения C32, следовательно C_{x+1} представляет собой разведение C32 с погрешностью до 15 %. Это соответствует разведению антител к интерферону-гамма C31, что соответствовало дешифровке пробы.

Взаимно-однозначное соответствие между номером разведения и кинетикой двумерного светорассеяния на гигантских гетерофазных кластерах воды, полученное в настоящей работе, возможно только при эффекте «самокопирования» индуцированных кластеров при очередном разведении, уже не содержащем (после $\sim C_{10}$ разведения, т.е. при расчетной концентрации антител ниже $2,36 \cdot 10^{-20}$ мг/мл, что составляет менее 10^{-24} М) белковых наночастиц. Такое «самокопирование» в коллоидных системах возможно, по-видимому, за счет специфического спектра электромагнитного излучения при дисперсионных взаимодействиях. Другая возможность — за счет сложной кинетики комбинации обратимых процессов сборки субмиллиметровых плотностных неоднородностей из более мелких «вихрей» и/или дробление уже сформированных гигантских кластеров, как ранее отмечалось нами [6, 18]. Порядок размеров субмиллиметровых плотностных неоднородностей воды не случайно совпадает с колмогоровским масштабом перехода кинетической энергии в тепловую (для

воды — 0,1 мм): в воде уже существует структура, обеспечивающая сопряжение этих процессов. Так, сохранение аналитического сигнала возможно при модели своеобразного размножения субмиллиметровых плотностных неоднородностей, подобно коацерватам Опарина [19]. Примененный в настоящей работе аналитический подход может быть реализован для контроля качества высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств, приготовленных путем последовательного многократного уменьшения концентрации исходного вещества [20].

ВЫВОД

Сравнение сотенных разведений препаратов антител с контрольными образцами в диапазоне от C10 до C50 методом лазерного 2D-рассеяния света на основании мультидескрипторного анализа показало существование различий между разведениями антител и разведениями глицинового буфера, обусловленные с дейтерий-стабилизированными субмиллиметровыми плотностными неоднородностями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом лазерного 2D-рассеяния света показано, что разведения раствора антител к интерферону-гамма в глициновом буфере имеют кинетику формирования/распада гигантских гетерофазных кластеров воды, отличную от разведения глицинового буфера. Установлено, что кинетика формирования/распада кластеров специфична для каждого номера разведения (в диапазоне C1–C50, что соответствует расчетному диапазону концентраций $2,36 \cdot 10^{-2}$ мг/мл — $2,36 \cdot 10^{-100}$ мг/мл). Предложена методика на основе мультидескрипторного анализа данных, позволяющая идентифицировать неизвест-

ный номер разведения антител к интерферону-гамма. Разработанная методика может применяться при производственном контроле качества лекарственных препаратов высоких и сверхвысоких разведений.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM; 2014 [cited 2015 January 14]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Эпштейн ОИ. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук 2013; 44(3): 54–76.
3. Васильев АН, Сергеева СА, Качанова МВ. и др. Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в лечении и профилактики вирусных инфекций. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(3–4): 32–5.
4. Ульяновцев АС, Успенская ЕВ, Плетенева ТВ. и др. Экспресс-метод определения подлинности водных растворов лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал 2009; 43(12): 47–51.
5. Сыроешкин АВ, Смирнов АН, Гончарук ВВ. и др. Вода как гетерогенная структура. Электронный журнал «Исследовано в России» 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf>.
6. Goncharuk VV, Lapshin VB, Burdeinaya TN, et al. Physicochemical properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes. J Water Chem Technol. 2011; 33(1): 8–13.
7. Epshtein OI, Shtark MB, Kolyadko TM. Method of treating a pathological syndrome and a pharmaceutical agent. US Patent, № 8535664 B2; 2013.
8. Эпштейн ОИ, Колядко ТМ, Штark МБ. Способ лечения патологического синдрома и лекарственное средство. Патент Российской Федерации, № 2181297 RU; 2002.
9. Сыроешкин АВ, Смирнов АН, Гончарук ВВ. и др. Вода как гетерогенная структура. Электронный журнал «Исследовано в России» 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf>.
10. Syroeshkin AV, Popov PI, Grebennikova TV, et al. Laser diffraction for standardization of heterogeneous pharmaceutical preparations. J Pharm Biomed Anal. 2005; 37(5): 927–30.
11. Попов ПИ, Сыроешкин АВ. Видан. Свидетельство РФ об официальной регистрации программы для ЭВМ, № 2005612135; 2005.
12. Syroeshkin AV, Stepanova NA, Popov PI, et al. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method. Forensic Med Exam 2009; (4): 210–7.
13. Эпштейн ОИ. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: ПАМН; 2008.
14. Успенская ЕВ, Сыроешкин АВ, Смирнов АН. и др. Структура воды и лазерные экспресс-методы определения подлинности. Фармация 2007; (5): 21–3.
15. Малюченко НВ, Тоневский АГ, Савватеев МН. и др. Исследование структурных особенностей белков прерывисто-контактным способом атомно-силовой микроскопии. Биофизика 2003; 48(5): 830–6.
16. Bhattacharya A, Prajapati R, Chatterjee S, et al. Concentration-dependent reversible self-oligomerization of serum albumins through intermolecular β -sheet formation. Langmuir 2014; 30(49): 14894–904.
17. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, et al. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. Langmuir 2012; 28: 15864–75.
18. Смирнов АН, Сыроешкин АВ. Супранадмолекулярные комплексы воды. Российский химический журнал 2004; 48(2): 125–35.
19. Kurihara K, Tamura M, Shohda K, et al. Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA. Nature Chemistry 2011; (3): 775–81.
20. Черников ФР, Сорокин ВН, Оленев АЛ. и др. Способ определения качества гомеопатических лекарственных средств и устройств для его реализации. Патент Российской Федерации, № 2112976 RU; 1998.

ОБ АВТОРАХ

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
 Сыроешкин Антон Владимирович. Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р биол. наук, проф.
 Плетенева Татьяна Вадимовна. Профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, д-р хим. наук.
 Морозова Мария Андреевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.
 Успенская Елена Валерьевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.
 Титорович Ольга Валерьевна. Ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений.
 Российская Федерация, 141570, п. Менделеево, Московская обл.
 Лесников Евгений Васильевич. Ведущий научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук.
 Добровольский Владимир Иванович. Начальник Центра испытаний и поверки средств измерений.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Успенская Елена Валерьевна; uspenskaya75@mail.ru

THE POSSIBILITY OF USING LASER METHODS FOR THE QUALITY CONTROL OF HIGHLY DILUTED LIQUID PHARMACEUTICALS

A. V. Syroeshkin¹, T. V. Pleteneva¹, M. A. Morozova¹, E. V. Uspenskaya¹, O. V. Titorovich¹,
 E. V. Lesnikov², V. I. Dobrovolsky²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russia

² Russian Metrological Institute of Technical Physics and Radio Engineering, 141570, Mendeleevo, Moscow region, Russia

Abstract: Processing of interferon gamma antibodies, which involves gradual reduction of the concentration, induces the formation of deuterium-stabilized giant heterophase clusters (GHCs) of water characterized by the specific size spectrum and kinetics of formation/decay. An investigation into the formation/decay kinetics of GHCs of water by a 2D light scattering method using topological descriptors allows distinction between various dilutions of protein nanoparticles, in particular interferon gamma antibodies, and similar dilutions of glycine buffer (control). The possibility of analytical control of highly diluted pharmaceuticals is currently under discussion. The method may therefore find potential applications in the manufacturing control of ultrahighly diluted pharmaceuticals and express quality analysis.

Key words: highly diluted pharmaceuticals; interferon gamma antibodies; giant heterogeneous clusters of water; laser light scattering.

For citation: Syroeshkin AV, Pleteneva TV, Morozova MA, Uspenskaya EV, Titorovich OV, Lesnikov EV, Dobrovolsky VI. The possibility of using laser methods for the quality control of highly diluted liquid pharmaceuticals. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 31–36.

REFERENCES

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM; 2014 [cited 2015 January 14]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Epshtein OI. Phenomenon of release activity and the hypothesis of «spatial» homeostasis. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(3): 54–76 (in Russian).
3. Vasiliev AN, Sergeeva SA, Kachanova MV, et al. Application of ultrafine doses of antibodies to gamma-interferon in the treatment and prevention of viral infections. *Antibiotiki i himioterapiya* 2008; 53(3–4): 32–5 (in Russian).
4. Ulyantsev AS, Uspenskaya EV, Pleteneva TV, et al. Rapid method of determining the authenticity of aqueous solutions of drugs. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2009; 43(12): 47–51 (in Russian).
5. Syroeshkin AV, Smirnov AN, Goncharuk VV, et al. Water as a heterogeneous structure. *Electronic journal «Issledovano v Rossii»* 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf> (in Russian).
6. Goncharuk VV, Lapshin VB, Burdeinaya TN, et al. Physicochemical properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes. *J Water Chem Technol*. 2011; 33(1): 8–13.
7. Epshtein OI, Shtark MB, Kolyadko TM. Method of treating a pathological syndrome and a pharmaceutical agent. US Patent, № 8535664 B2; 2013.
8. Epshtein OI, Kolyadko TM, Shtark MB. A method of treating a pathological syndrome and drug. Patent RF, № 2181297 RU; 2002 (in Russian).
9. Syroeshkin AV, Smirnov AN, Goncharuk VV, et al. Water as a heterogeneous structure. *Electronic journal «Issledovano v Rossii»* 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf> (in Russian).
10. Syroeshkin AV, Popov PI, Grebennikova TV, et al. Laser diffraction for standardization of heterogeneous pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomed Anal*. 2005; 37(5): 927–30.
11. Popov PI, Syroeshkin AV, Vidan. RF Certificate of official registration of the computer program, № 2005612135; 2005 (in Russian).
12. Syroeshkin AV, Stepanova NA, Popov PI, et al. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method. *Forensic Med Exam* 2009; (4): 210–7.
13. Epshtein OI. Extremely small doses (history of research). Moscow: RAMN; 2008 (in Russian).
14. Uspenskaya EV, Syroeshkin AV, Smirnov AN, et al. The structure of water and laser rapid methods for determining authenticity. *Farmatsiya* 2007; (5): 21–3 (in Russian).
15. Malyuchenko NV, Tonevitsky AG, Savvateev MN, et al. The study of the structural features of proteins intermittent-contact method of atomic force microscopy. *Biofizika* 2003; 48(5): 830–6 (in Russian).
16. Bhattacharya A, Prajapati R, Chatterjee S, et al. Concentration-dependent reversible self-oligomerization of serum albumins through intermolecular β -sheet formation. *Langmuir* 2014; 30(49): 14894–904.
17. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, et al. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir* 2012; 28: 15864–75.
18. Smirnov AN, Syroeshkin AV. Supramolecular water complexes. *Rossiyskiy himicheskiy zhurnal* 2004; 48(2): 125–35 (in Russian).
19. Kurihara K, Tamura M, Shohda K, et al. Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA. *Nature Chemistry* 2011; (3): 775–81.
20. Chernikov FR, Sorokin VN, Olenov AL, et al. The method for determining the quality of homeopathic medicinal products and devices for its implementation. Patent RF, № 2112976 RU; 1998 (in Russian).

AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Miklukho-Maklaya street 8, Moscow 117198, Russian Federation.
Syroeshkin AV. Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Biological Sciences.
Pleteneva TV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Chemical Sciences, professor.
Morozova MA. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.
Uspenskaya EV. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.
Titorovich OV. Assistant of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Russian Metrological Institute of Technical Physics and Radio Engineering, Mendeleevo, Moscow region, 141570, Russian Federation.
Lesnikov EV. Leading researcher. Candidate of Physical and Mathematical Sciences.
Dobrovolsky VI. Head of the Center for testing and verification of measuring instruments.

Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций (оценка количественного содержания)

Т. Н. Боковикова¹, Е. П. Герникова¹, Л. А. Стронова¹, М. В. Агапкина¹,
О. А. Батурина¹, С. А. Немыкина¹, О. А. Матвеева¹, Н. П. Садчикова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Первый Московский государственный медицинский университет

им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 05.04.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Общие проблемные вопросы, возникающие при экспертизе качества фармацевтических субстанций по показателю «Количественное определение», связаны с соответствием фактически полученных величин предусмотренным нормам количественного содержания, а также уровнем подготовки представленных нормативных документов (полнота, правильность изложения методик анализа) и соответствием условий проведения испытаний с валидационными материалами по данному разделу нормативной документации. Показано, что объективность оценки количественного содержания действующего вещества в фармацевтической субстанции синтетического или минерального происхождения во многом определяется выбором метода анализа, приведением соответствующих методик с учетом материалов, включенных в фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации и монографии ведущих зарубежных фармакопей.

Ключевые слова: экспертиза качества фармацевтических субстанций; методы оценки количественного содержания; типичные недостатки методик анализа.

Библиографическое описание: Боковикова ТН, Герникова ЕП, Стронова ЛА, Агапкина МВ, Батурина ОА, Немыкина СА, Матвеева ОА, Садчикова НП. Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций (оценка количественного содержания). Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 37–41.

В Российской Федерации, в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», для производства лекарственных средств (ЛС) должны использоваться фармацевтические субстанции (ФС), включенные в государственный реестр лекарственных средств. С целью включения в государственный реестр лекарственных средств ФС, произведенная для реализации, должна пройти экспертизу качества.

Важным этапом экспертизы качества субстанций является установление соответствия количественного содержания (КС) действующего вещества требованиям нормативной документации (НД), а также оценка полноты и правильности изложения методики раздела «Количественное определение» НД, которая должна быть основана на современных селективных методах анализа, содержать объективные требования и нормы. Возможность использования выбранного метода и конкретной методики определения должна быть подтверждена валидационными материалами, содержащими теоретическое обоснование и результаты экспериментальных исследований [1].

Общие недостатки методик разделов «Количественное определение» проектов НД, которые выявляются при экспертизе качества ЛС и могут быть сформулированы следующим образом:

— не полностью или некорректно приведены условия проведения испытания, описание пробоподготовки растворов ФС, названия растворов и используемых реактивов;

— предусмотрено использование стандартного образца (СО) без декларированного КС, либо ненадлежащей квалификации (вторичного СО);

— несоответствие концентраций испытуемого и стандартного растворов, при отсутствии в регистрационном досье данных по валидации, подтверждающих линейность методики в заявленной области;

— нормативные требования к пересчету содержания действующего вещества («в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество» или «пересчет на сухое вещество») не согласуются с методиками контроля, включенными в НД, или соответствующий пересчет не предусмотрен в расчетных формулах;

— не приведены условия хранения растворов (температурный режим, срок годности), в случае светочувствительных веществ (использование посуды темного стекла, наличие соответствующего указания); в валидационных материалах, как правило, отсутствуют данные по стабильности растворов;

— ошибки в расчетных формулах, технические неточности и опечатки.

Оценка содержания действующего вещества в ФС синтетического или минерального происхождения, как правило, проводится с использованием различных химических и физико-химических методов анализа. Выбор метода количественного определения (КО) базируется на химических свойствах субстанций, структурных особенностях органических веществ и характере функциональных групп, а также возможности оценки содержания действующих веществ по физиологически активной части молекулы.

Часто используются титриметрические методы, которые основаны на разнообразных химических реакциях и позволяют с высокой степенью точности определять вещества, учитывая их свойства и строение:

- кислотно-основное титрование (метод нейтрализации);
- окислительно-восстановительное титрование;
- комплексонометрия (прямое и обратное титрование);
- нитритометрия;
- осадительное титрование.

Главными преимуществами титриметрических методов являются минимальная ошибка определения и отсутствие необходимости в использовании СО.

В случае включения титриметрических методик в раздел «Количественное определение» НД, должно быть указано:

- величина точной навески субстанции, взятой для анализа;
- растворитель;
- необходимые операции по пробоподготовке испытуемого раствора;
- титрант и способ установления конечной точки титрования (используемый индикатор в случае визуальной оценки, применяемые электроды при потенциометрическом титровании);
- содержание анализируемого вещества в мг, эквивалентное 1 мл точно указанной молярной концентрации титранта.

Типичные недостатки и неточности изложения титриметрических методик, как правило, сводятся к следующему:

- неверно или не полностью описаны условия определения (отсутствие какого-либо параметра: температуры, времени перемешивания, pH среды, величины навески, индикатора и перехода его окраски, электрода — при потенциометрическом титровании);
- некорректно указаны концентрация титрованного раствора и количество вещества (мг), соответствующее 1 мл титранта (на всю молекулу субстанции или только на ее активную часть), не учитываются выражения концентраций титрованных растворов или особенности методик их приготовления, приведенные в разных изданиях государственной фармакопеи (ГФ);
- не приведено указание о необходимости проведения контрольного опыта (или наоборот — предусмотрено его проведение, когда в этом нет необходимости);
- отсутствуют методики приготовления титрованных растворов, не описанных в ГФ;
- не указан или некорректно сформулирован способ определения точки эквивалентности (например, «...прибавляют раствор индикатора ... и титруют потенциометрически...»).

Другим широко используемым для оценки КС действующего вещества в ФС является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В зависимости от механизма разделения веществ различают адсорбционную, распределительную, ионообменную и другие виды ВЭЖХ, в качестве подвижной фазы (ПФ) могут использоваться разнообразные индивидуальные растворители и смеси [2].

В нормально-фазовой хроматографии обычно применяются жидкие углеводороды (гексан, циклогексан, гептан) и другие относительно неполярные растворители с небольшими добавками полярных ор-

ганических соединений, которые регулируют элюирующую силу ПФ.

В обращенно-фазовой хроматографии в состав ПФ входят полярные органические растворители (обычно ацетонитрил и метанол) и вода. Для оптимизации условий проведения испытаний часто используют водные растворы с определенным значением pH, в частности, буферные растворы; применяют добавки неорганических и органических кислот, оснований, солей и другие соединения [2].

На хроматографический анализ большое влияние оказывает степень чистоты ПФ, поэтому предпочтительно применять растворители, выпущенные специально для жидкостной хроматографии (включая воду). В случае использования УФ-спектрофотометрического детектора ПФ не должна иметь выраженного поглощения при выбранной для детектирования длине волны (предел прозрачности или оптическая плотность при определенной длине волны растворителя конкретного изготовителя часто указывается на упаковке).

В НД должны быть подробно описаны условия хроматографирования:

- марка хроматографа и хроматографической колонки с обязательным указанием геометрических параметров, торгового названия, материала, из которого изготовлена колонка, сорбента (например, Waters Symmetry C 18; 3,0×150 мм, 3,5 мкм или аналогичная; целесообразно указывать марки «аналогичных» колонок, в этом случае в валидационных материалах должны быть приведены соответствующие данные и хроматограммы);
- температура колонки;
- тип детектора и его характеристики (УФ с указанием длины волны, рефрактометрический, диодно-матричный, флуориметрический, электрохимический и др.);
- ПФ (с описанием приготовления вспомогательных растворов, входящих в состав ПФ, и соотношение компонентов);
- в случае использования градиентного режима элюирования следует приводить запись в виде таблицы с обозначением времени и состава подвижной фазы;
- скорость потока (например, 1 мл/мин);
- объем вводимой пробы (например, 10, 20 мкл).

Раздел «Количественное определение» должен содержать описание методики определения пригодности хроматографической системы и требования к параметрам, характеризующим:

- форму пика (эффективность хроматографической колонки и фактор асимметрии);
- воспроизводимость (относительное стандартное отклонение площадей пиков стандартных растворов) [3–5].

Параметры пригодности хроматографической системы необходимо оценивать по пику (пикам) стандартного раствора, используемому для расчета содержания действующего вещества в ФС.

Кроме того, при необходимости указывают:

- как могут быть изменены условия хроматографирования для достижения критериев пригодности хроматографической системы;
- каким образом должна быть кондиционирована колонка;
- каким растворителем промывается колонка после использования и как она консервируется, если эти специальные требования необходимы для ста-

бильной работы колонки, а также другие уточнения, которые могут облегчить проведение испытаний в процессе контроля качества субстанции и предотвратить нежелательный контакт колонки с компонентами подвижной фазы или пробы.

Типичные недостатки и неточности описания методики ВЭЖХ:

- не указано торговое название хроматографической колонки (производитель, каталожный номер), размер частиц хроматографической колонки (предколонки);

- ориентировочное время удерживания определяемого вещества не совпадает со временем удерживания, приведенным в проекте НД и валидационных материалах;

- несоответствие условий пробоподготовки и условий определения в проекте НД и валидационных материалах; кроме того, не полностью приведены условия приготовления стандартного и испытуемого растворов (возможность нагревания, использования ультразвука, время, температура);

- в формуле расчета не учитывается размерность заявленной нормы;

- отсутствие какого-либо параметра пригодности хроматографической системы;

- не приведены или приведены некорректно требования к значениям относительного стандартного отклонения площади пика действующего вещества, эффективности колонки и фактора асимметрии по хроматограмме стандартного раствора.

Значительно реже для КО действующего вещества в субстанции используются спектроскопические методы в следующих диапазонах длин волн: ультрафиолетовый (190–380 нм), видимый (380–780 нм), инфракрасный (0,78–400 мкм) [2, 6, 7].

Фотометрические методы (спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области спектра) базируются на измерении собственного поглощения ФС, обусловленного наличием в них хромофорных групп, либо поглощения продуктов реакции ФС с определенными реактивами.

Использование фотометрических методов зависит от природы вещества и растворителя, концентрации вещества в растворе, диапазона длин волн. В основе большинства фотометрических методов лежит закон светопоглощения Бугера–Ламберта–Бера [2, 6, 7].

В фотометрических методиках указывают: используемый прибор; описание приготовления испытуемого и при необходимости стандартного растворов; длину волны в максимуме поглощения; толщину слоя кюветы (длину оптического пути), материал, из которого она изготовлена (чаще кварцевая); раствор сравнения.

Основные ошибки фотометрических методик, как правило, связаны с отклонениями от закона Бугера–Ламберта–Бера на стадии разработки методик определения:

- нелинейная зависимость показаний прибора от интенсивности светового потока; монохроматичность используемого светового потока;

- непостоянство температуры в процессе измерений;

- кислотно-основное взаимодействие, диссоциация, ассоциация, полимеризация, изменение рН среды с изменением концентрации определяемой ФС и другие процессы, происходящие в анализируемой системе.

Другие недостатки фотометрических методик раздела «Количественное определение» являются общими и приведены выше.

ИК-спектроскопия, атомно-эмиссионная и атомно-адсорбционная спектроскопия (АЭС и ААС, например, АЭС с индуктивно-связанной плазмой ИСП, ААС с электротермической атомизацией), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) используются для КО фармацевтических субстанций, как правило, в качестве альтернативных методик или в тех случаях, когда другие методы для КО неприменимы [2].

В настоящем разделе чаще включают в НД методики количественного элементного анализа:

- метод Кьельдаля, основанный на сочетании минерализации органического вещества с последующим применением кислотно-основного титрования (используется для определения азота в органических соединениях, содержащих аминный, амидный и гетероциклический азот);

- метод сжигания в колбе с кислородом, основанный на разрушении органического вещества, содержащего галогены, серу, фосфор и др., растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости и последующем определении элементов, находящихся в растворе в виде ионов, одним из химических или физико-химических методов [8, 9].

Недостатки изложения вышеуказанных методик количественного определения те же, что для титриметрических или других используемых методик анализа, включая особенности методик проведения пробоподготовки образца.

При анализе ФС следует использовать фармакопейные СО, аттестованные уполномоченным фармакопейным органом (например, EP CRS, BP CRS, USP RS и др.), с декларированным содержанием действующего вещества в образце. В случае их отсутствия для оценки содержания действующего вещества используют первичные СО, которые должны быть соответствующим образом охарактеризованы, т.е. должна быть подтверждена их структура с помощью методов без использования эталонов (сравнения с другим СО) [10, 11]. Например, методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии или рентгеноструктурным анализом и др., при этом содержание действующего вещества в СО должно быть рассчитано методом баланса масс (100 %, минус все примеси).

В тех случаях, когда производство ФС соответствует требованиям GMP и на предприятии действует система обеспечения качества по аттестации и использованию СО, для проведения текущих анализов на предприятии допускается использование вторичных СО, аттестованных по фармакопейным (или международным) СО.

В методиках разделов должны быть указаны химические названия, квалификация, производитель СО.

Надежность и сопоставимость результатов испытания зависит от качества используемых реактивов, поэтому в НД должно быть указано: квалификация реактивов, фирма-производитель, каталожный номер (с указанием «или аналогичного качества»).

В случае, если предусмотрено использование растворов реактивов, которые не описаны в ГФ (или нет ссылки на возможность использования реактивов ГФ), методики их приготовления и стандартизации должны быть приведены в НД.

Таким образом, объективность оценки количественного содержания действующего вещества в ФС синтетического или минерального происхождения во многом определяется выбором химического или фи-

зико-химического метода анализа, полнотой и правдивостью изложения соответствующих методик с учетом материалов, включенных в фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации и монографии на ФС ведущих зарубежных фармакопей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мионов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.
2. Государственная фармакопея РФ. 13-е изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/>.
3. European Pharmacopoeia. 8th ed. Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
4. British Pharmacopoeia. 2015. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
5. United States Pharmacopeia. 38th edition. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
6. Государственная фармакопея РФ. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный Центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
7. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1989.
8. Беликов ВГ. Фармацевтическая химия: Учебник для фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов. М.: Высшая школа; 1993.
9. Харитонов СВ. Ионоселективные электроды для определения лекарственных веществ. Успехи химии 2007; **76**(4): 398–432.
10. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал 2016; **50**(4): 40–3.
11. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА, Бармин АВ. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал 2015; **49**(11): 54–6.

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.
 Боковикова Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р фарм. наук.
 Герникова Евгения Петровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Агапкина Маргарита Васильевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Батурина Ольга Анатольевна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Немыкина Светлана Анатольевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Матвеева Оксана Анатольевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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

Боковикова Татьяна Николаевна; Bokovikova@expmed.ru

MAJOR CHALLENGES IN EVALUATING THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES (THE ASSAY)

T. N. Bokovikova¹, E. P. Gernikova¹, L. A. Stronova¹, M. V. Agapkina¹,
 O. A. Baturina¹, S. A. Nemykina¹, O. A. Matveeva¹, N. P. Sadchikova²

¹ Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia
² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: Common topical issues of the quality assessment of pharmaceutical substances in terms of «Assay», are related to the compliance of actual test results to assay requirements as well as to the proper elaboration of normative documents (completeness, accuracy of the descriptions of analytical methods) and the appropriate test conditions validation with the materials in the scope of the mentioned regulatory documents. It was shown that an objective assessment of the quantitative content of an active ingredient in pharmaceutical substance of synthetic or mineral origin depends largely on the choice of the analytical method, use of the appropriate techniques considering the materials included in the monographs of the State Pharmacopoeia the Russian Federation and leading foreign pharmacopoeias.

Key words: quality expert evaluation of pharmaceutical substances; assay methods; typical disadvantages of analytical methods.

For citation: Bokovikova TN, Gernikova EP, Stronova LA, Agapkina MV, Baturina OA, Nemykina SA, Matveeva OA, Sadchikova NP. The main problems arising during the examination of the quality of pharmaceutical substances (quantitative assessment of the content). The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 37–41.

REFERENCES

1. Mironov AN, ed. Guidance on the examination of medicines. V. 2. Moscow: Grif i K; 2013.
2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
3. European Pharmacopoeia. 8th ed. Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
4. British Pharmacopoeia. 2015. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
5. United States Pharmacopoeia. 38th edition. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th edition. Part 1. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th edition. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
8. Belikov VG. Pharmaceutical Chemistry: Textbook for pharmaceutical institutes and pharmaceutical faculties. Moscow: Vysshaya shkola; 1993 (in Russian).
9. Haritonov SV. Ion-selective electrodes for determination of medicines. *Uspehi himii* 2007; **76**(4): 398–432 (in Russian).
10. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeial reference standards and their implementation in the national system of standardization of medicines. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2016; **50**(4): 40–3 (in Russian).
11. Merkulov VA, Sakanyan EI, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA, Barmin AB. Modern approaches to the development of standard models for assessing the quality of pharmaceutical substances. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2015; **49**(11): 54–6 (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.

Bokovikova TN. Head of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Gernikova EP. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Stronova LA. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Agapkina MV. 1st professional category expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Baturina OA. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Nemykina SA. 1st professional category expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center for Quality Expertise of Medicines.

Matveeva OA. Deputy head of expertise office № 2 of Center for expertise and control of finished pharmaceutical products.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Sadchikova NP. Professor of Department of pharmaceutical a toxicological chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Колоночная хроматография в очистке образца генотоксичной примеси субстанции иматиниба мезилат

В. И. Крылов, С. В. Моисеев, О. В. Князькина, 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 11.05.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В статье показан простой способ очистки N-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3-пиридил)-2-пиримидинамина для дальнейшего использования его в качестве стандарта при количественном определении генотоксичной примеси субстанции иматиниба мезилат. Экспериментально обоснован выбор сорбента, применяемого для очистки N-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3-пиридил)-2-пиримидинамина. Показано преимущество колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия перед кристаллизационными методами, представленными в литературных источниках. Приведены сравнительные хроматографические и спектральные характеристики N-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3-пиридил)-2-пиримидинамина до и после очистки. Методом ЯМР спектроскопии проведена оценка количественного содержания целевого вещества в очищенном образце.

Ключевые слова: N-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3-пиридил)-2-пиримидинамин; иматиниба мезилат; генотоксичная примесь; колоночная хроматография; нейтральный оксид алюминия; ВЭЖХ; спектроскопия ЯМР.

Библиографическое описание: Крылов В.И., Моисеев С.В., Князькина О.В., Яшкир В.А., Меркулов В.А. Колоночная хроматография в очистке образца генотоксичной примеси субстанции иматиниба мезилат. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 42–45.

ВВЕДЕНИЕ

Иматиниба мезилат (I) — противоопухолевый препарат, эффективно применяемый в направленной противораковой терапии при хроническом миелолейкозе [1]. Его синтез основан на взаимодействии N-(5-амино-2-метилфенил)-4-(3-пиридил)-2-пиримидинамина (II) и 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензойной кислоты или ее производных с дальнейшей обработкой образующегося амида метансульфокислотой и последующей перекристаллизацией полученной соли (рис. 1) [2–4]. Несмотря на проведенную очистку, фармацевтическая субстанция (I) может содержать некоторое количество исходных веществ (посторонних примесей), контроль присутствия которых осуществляется при оценке показателей качества субстанции.

Особое внимание при фармакопейном анализе качества субстанции (I) уделяется контролю остаточных количеств амина (II), который, как и большинство ароматических аминов, является генотоксичным соединением, способным вызывать онкологические заболевания [5, 6]. В соответствии с рекомендациями Европейского медицинского агентства (ЕМА), содержание соединения II в фармацевтической суб-

станции (I) не должно превышать 3 ppm [7]. В нашей стране требования к его содержанию варьируют от 0,001 до 1,0 % [8] в зависимости от фирмы-производителя. Для контроля содержания остаточных количеств II используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), который невозможен без наличия соответствующего стандарта. Можно сделать предположение, что у производителей фармацевтической субстанции отсутствует (или им не доступен) необходимый стандартный образец, что объясняет такую вариативность содержания исходного соединения (II) в субстанции. Характерным свойством стандартных образцов является их высокая химическая чистота, поэтому амин (II), используемый при синтезе субстанции (I) как стартовый материал, зачастую не может быть использован в качестве стандартного образца из-за содержания технологических примесей.

Целью данного исследования является разработка доступного способа очистки соединения (II) от присутствующих в нем технологических примесей, что позволит использовать его в качестве стандартного образца при фармакопейном анализе субстанции (I).

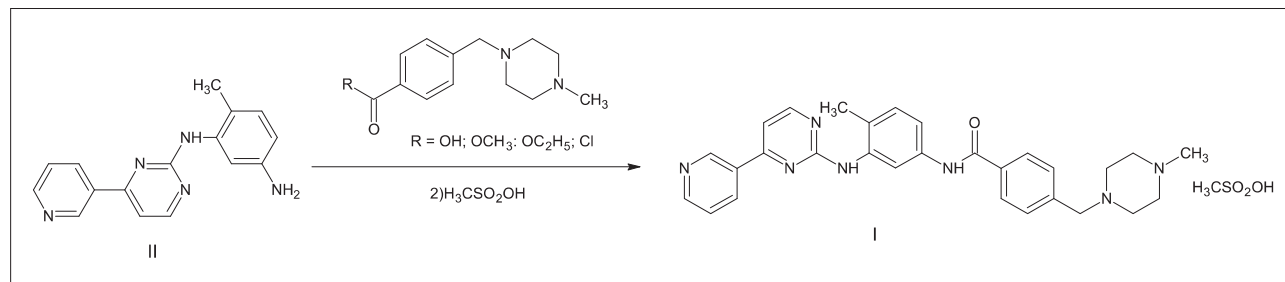


Рис. 1. Схема синтеза иматиниба мезилата

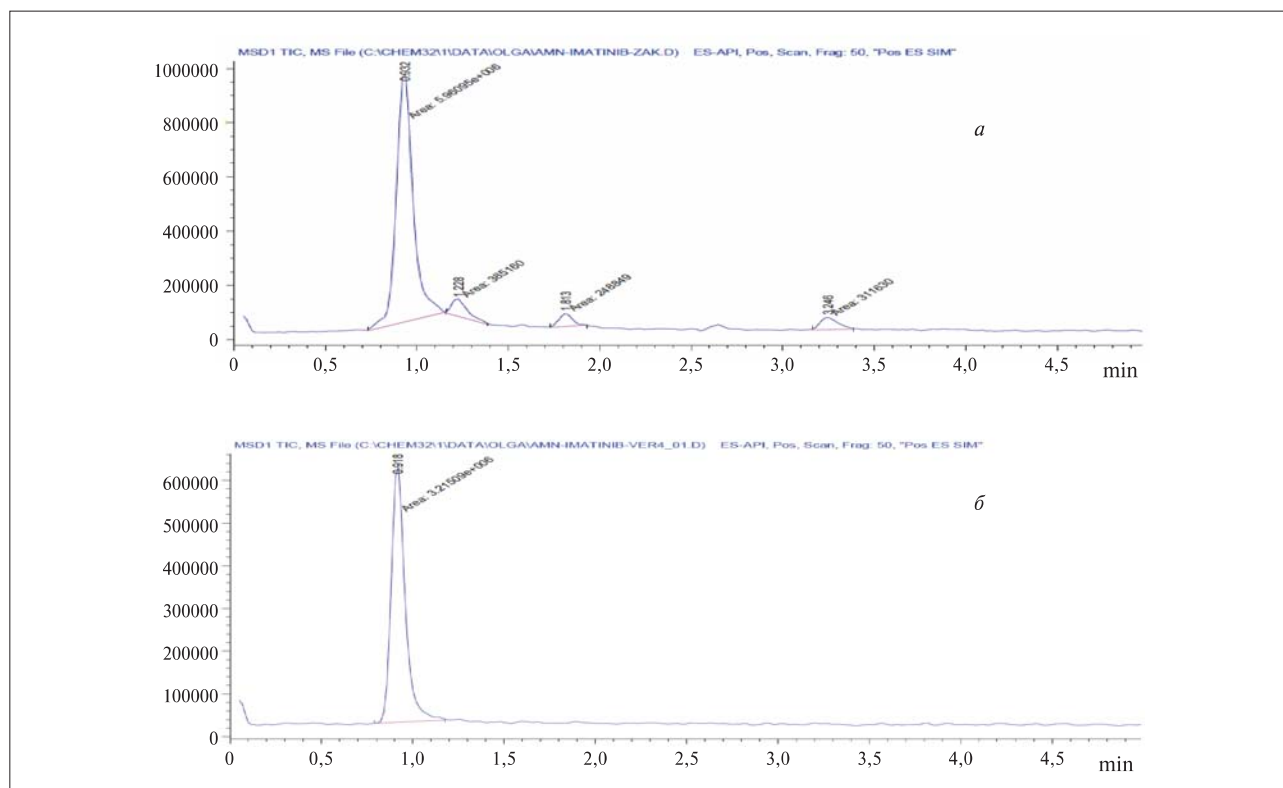


Рис. 2. Хроматограмма соединения (II): а — до очистки; б — после очистки методом колоночной хроматографии

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регистрацию спектров ЯМР ^1H производили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультядерным датчиком, оснащенным градиентной катушкой, при температуре 300 К. Анализируемые образцы в количестве 10 мг растворяли в 0,5 мл дейтерированного диметилсульфоксида (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.), шкалу химических сдвигов градуировали по отношению к сигналу дейтерированного растворителя. Содержание (II) в образце определяли методом количественной спектроскопии ЯМР с использованием внешнего стандарта по методике [9]. Эксперимент проводили при следующих условиях [10]: угол поворота намагниченности 90° , время релаксации 30 с, 1 накопление, число точек аналого-цифрового преобразования 64 к, экспоненциальное умножение 0,3 Гц, автоматическая коррекция базовой линии спектра, ручная настройка фазы в диапазоне спектра 0–10 м.д., диапазон интегрирования задавали вручную.

Масс-спектры получены на хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Quadropole 6130. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC C-18 50 мм $\times$ 4,6 мм $\times$ 2,7 мкм; температура колонки 26°C ; подвижная фаза — ацетонитрил-вода в соотношении 1:1 с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты; скорость потока — 0,400 мл/мин; объем пробы — 0,5 мкл; растворитель — ацетонитрил.

Синтезированный по методике [4] (II) в количестве 300 мг растворяли в 1 мл ацетонитрила и хроматографировали на колонке диаметром 35 мм через слой высотой 100 мм нейтрального окиси алюминия производства «Chemarol» марки L40/250. Контроль выхода необходимой фракции проводили по ВЭЖХ.

Элюат собирали и упаривали досуха. Светло-желтый маслянистый остаток охлаждали до 0°C , затем полученную кристаллическую массу растворяли при кипении в 2 мл хлористого метилена и выкристаллизовывали при 0°C . Выпавшие кристаллы фильтровали, промывали 1 мл ледяного хлористого метилена и высушивали. Выход составил 100 мг целевого продукта. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2,06 (с, 3H, CH_3), 4,84 (уш. с, 2H, NH_2), 6,33 (дд, J 8,0 Гц, J 2,0 Гц), 6,79 (д, J 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J 5,3 Гц, 1H), 7,54 (дд, J 8,0 Гц, J 4,8 Гц, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,46 (д, J 5,3 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H, NH), 8,69 (д, J 4,8 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов ВЭЖХ и ЯМР соединения (II), полученного по методике [4], показал присутствие значительного количества примесей: содержание основного компонента не превышает 92 % (рис. 2, а; 3, а). Метод очистки соединения (II) в рамках методики [4] предусматривает промывку полученного целевого продукта изопропанолом и метанолом. Следует отметить, что соединение (II) и его примеси обладают близкой растворимостью в данных растворителях, что осложняет получение (II) высокой степени чистоты. В качестве альтернативного метода очистки нами была рассмотрена возможность применения колоночной хроматографии как на силикагеле, так и на нейтральном оксиде алюминия.

Использование силикагеля в качестве сорбента вызывает значительную деструкцию очищаемого образца. Можно предположить, что наблюдаемое разложение соединения (II) связано с кислым характером содержащихся в силикагеле силанольных групп.

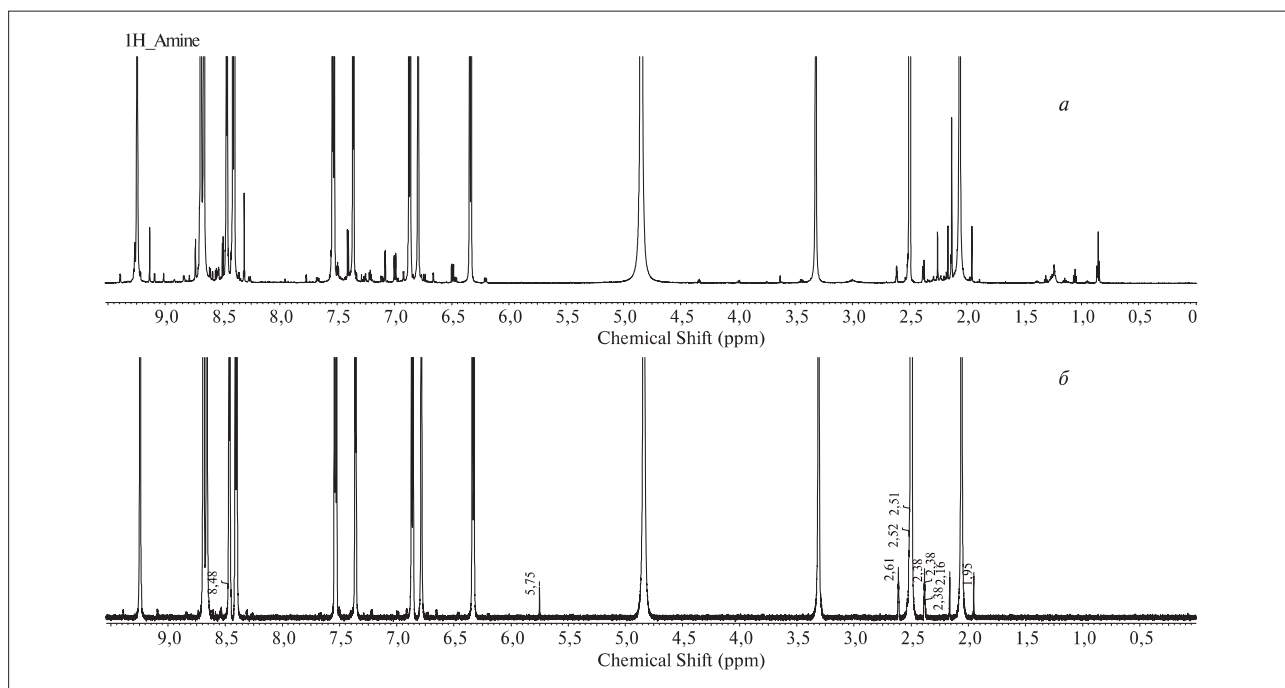


Рис. 3. Наличие примесей в спектре ЯМР ^1H соединения (II): а — до очистки; б — после очистки методом колоночной хроматографии

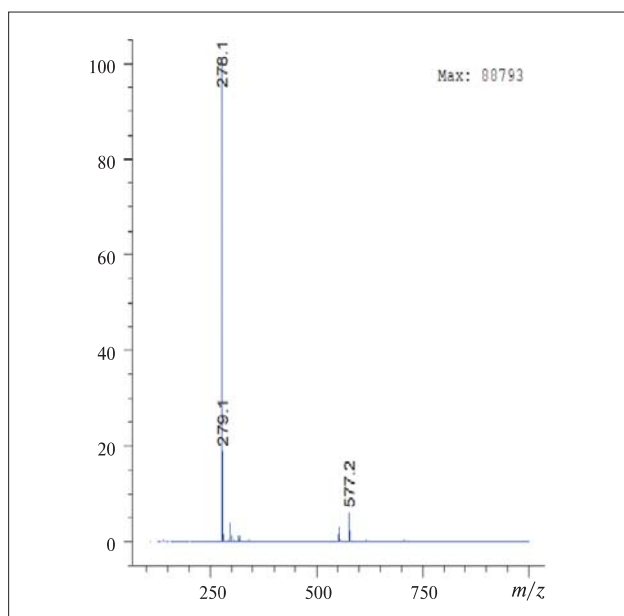


Рис. 4. Масс-спектр соединения (II)

Применение нейтрального оксида алюминия в качестве сорбента не приводит к деструкции и позволяет получить соединение (II) высокой степени чистоты: на хроматограмме (рис. 2, б) присутствует только его пик (время выхода 0,918 мин), в спектре ^1H ЯМР (рис. 3, б) наблюдаются сигналы только основного соединения, в масс-спектре присутствует ион с m/z 278,1 Да (рис. 4).

Методом количественной спектроскопии ^1H ЯМР с использованием внешнего стандарта [9] установлено, что содержание основного компонента в очищенном соединении (II) составляет $99,69 \pm 0,16$ %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия позволяет получить (II) с количественным содержанием основного компонента свыше 99 %, что дает возможность его использования в фармакопейном анализе в качестве отечественного стандартного образца для количественного определения генотоксичной канцерогенной примеси субстанции иматиниба мезилат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2012.
2. Патент PCT WO-2008/112722 A2 (2008). Available from: <http://goo.gl/NV9vVa>.
3. Патент PCT WO-2011/070588 A1 (2011). Available from: <http://goo.gl/9mniW1>.
4. Патент PCT WO-2004/099187 A1 (2004). Available from: <http://goo.gl/IJlv4m>.
5. Bhatt V, Prasad G, Bhatt H, Sharma A. Quantification of potential genotoxic impurity in imatinib mesylate by LC-MS/MS. Acta Chim Pharm Indica 2013; 3(2): 182–91.
6. Madireddy V, Babu SK, Narayanareddy P. Stability-indicative, validated, fast HPLC method for quantification of two genotoxic impurities in imatinib mesylate. Global J of Analit Chem. 2011; 2(5): 198–207.
7. Guideline on the limits of genotoxic impurities, CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. London; 2006. Available from: <http://goo.gl/CaQzef>.
8. Лутцева АИ, Боковикова ТН, Стронова ЛА, Агапкина МВ, Буна-тян НД. Актуальность разработки унифицированного подхода к стандартизации лекарственного средства — иматиниб. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (3): 9–12.
9. Crouch R, Russell D. Easy, Precise and Accurate Quantitative NMR Application note. Agilent Technologies Inc., USA; 2011. Available from: <http://goo.gl/6is1IW>.
10. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкин ВА, Меркулов ВА. Возможности метода ЯМР-спектроскопии при определении микрокомпонентов смесей. Журнал аналитической химии 2014; 69(11): 1152–60.

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.
 Крылов Владислав Игоревич. Ведущий инженер лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Моисеев Сергей Владимирович. Эксперт 1-й категории лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.
 Князькина Ольга Викторовна. Эксперт 2-й категории лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Крылов Владислав Игоревич; homechem@mail.ru

COLUMN CHROMATOGRAPHY USED IN PURIFICATION OF GENOTOXIC IMPURITY SAMPLE OF IMATINIB MESYLATE SUBSTANCE

V. I. Krylov, S. V. Moiseev, O. V. Knyazkina, 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 describes a simple method for purifying N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine for further use as a standard for quantitative determination of genotoxic impurities substance imatinib mesylate. Experimentally proved choice of sorbent used for purification of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine. The advantage of column chromatography on neutral alumina prior to crystallization methods presented in the literature. Comparative chromatographic and spectral characteristics of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine before and after purification. NMR spectroscopy evaluated quantitative content of the target substance in the purified sample.

Key words: N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine; imatinib mesylate; genotoxic impurity; column chromatography; neutral alumina; HPLC; NMR spectroscopy.

For citation: Krylov VI, Moiseev SV, Knyazkina OV, Yashkir VA, Merkulov VA. Column chromatography used in purification of genotoxic impurity sample of Imatinib Mesylate substance. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 42–45.

REFERENCES

1. Mashkovsky MD. Medicines. 16th ed. Moscow; 2012 (in Russian).
2. Patent WO-2008/112722 A2 (2008). Available from: <http://goo.gl/NV9vVa>.
3. Patent WO-2011/070588 A1 (2011). Available from: <http://goo.gl/9mniW1>.
4. Patent WO-2004/099187 A1 (2004); Available from: <http://goo.gl/JlV4m>.
5. Bhatt V, Prasad G, Bhatt H, Sharma A. Quantification of potential genotoxic impurity in imatinib mesylate by LC-MS/MS. Acta Chim Pharm Indica 2013; **3**(2): 182–91.
6. Madireddy V, Babu SK, Narayanareddy P. Stability-indicative, validated, fast HPLC method for quantification of two genotoxic impurities in imatinib mesylate. Global J of Analit Chem. 2011; **2**(5): 198–207.
7. Guideline on the limits of genotoxic impurities, CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. London; 2006. Available from: <http://goo.gl/CaQzef>.
8. Lutseva AI, Bokovikova TN, Stronova LA, Agapkina MV, Bunyatyan ND. The relevance of development of a unified approach to standardization of imatinib. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2014; (3): 9–12 (in Russian).
9. Crouch R, Russell D. Easy, Precise and Accurate Quantitative NMR Application note. Agilent Technologies Inc., USA; 2011. Available from: <http://goo.gl/6is1IW>.
10. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Possibilities of NMR spectrometry in determining trace components of mixtures. Zhurnal analiticheskoy himii 2014; **69**(11): 1052–60 (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.

Krylov VI. Leading engineer of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Moiseev SV. 1st professional category expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality. Candidate of Chemical Sciences.

Knyazkina OV. 2nd professional category expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Yashkir VA. Head of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality. Candidate of Chemical Sciences.

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

Государственная фармакопея в системе высшего профессионального образования

И. И. Краснюк, Н. Б. Дёмина

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Россия

Статья поступила 08.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В статье представлена краткая историческая справка изданий государственной фармакопеи России. Дана характеристика содержания Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания. Показано, что Государственная фармакопея, являясь обязательным элементом системы стандартизации лекарственных средств, несет важнейшую образовательную функцию. Стандарты качества и методы анализа, систематизация знаний, определений и классификаций, регламентируемые фармакопеей, не только формируют багаж знаний, но и определяют профессиональное мировоззрение будущих специалистов.

Ключевые слова: Государственная фармакопея; стандарты качества; общая фармакопейная статья; лекарственная форма; высшее профессиональное образование.

Библиографическое описание: Краснюк ИИ, Дёмина НБ. Государственная фармакопея в системе высшего профессионального образования. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 46–48.

Одним из основополагающих принципов успешной деятельности любой отрасли промышленности является наличие регуляторной базы, соответствующей современному уровню развития науки, состоянию производства в стране и в мире. В особенности это относится к фармацевтической отрасли, поскольку она производит особую продукцию, значение которой интегрирует социальные, стратегические и коммерческие аспекты.

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», основным законодательным документом для производителей лекарственных препаратов и контролирующих органов является Государственная фармакопея (ГФ), регламентирующая стандарты, методы и нормативы качества выпускаемой продукции [1].

История русской фармакопеи насчитывает 250 лет: в 1765 г. в Санкт-Петербурге была издана первая печатная Русская фармакопея – военная, «Pharmacopoea castrensis». Она касалась медикаментов для «воинских команд» и содержала наименования и описание лекарственных средств, находящихся в ящиках хирургов. Фармакопею 1765 г. принято считать первой русской официальной фармакопеей [2]. Фармакопеи, изданные в России до второй половины XVIII века, не являлись официальными руководствами. Сборниками обязательных **стандартов** лекарственных средств фармакопеи стали только с 1866 г. В фармакопею 1866 г., наряду с описанием лекарственных средств, впервые были включены не только органолептические, но и химические методы их анализа. От этой фармакопеи ведется счет российским фармакопеям и в настоящее время [3].

В конце XX и в начале XXI века на территории Российской Федерации действовали общие фармакопейные (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС) трех Государственных фармакопей: X (ГФ X), XI (ГФ XI) и XII (ГФ XII) изданий, которые из-за большого временного разрыва между публикациями далеко не во

всем успевали соответствовать быстро растущим требованиям времени. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII), согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771, вступила в действие с 1 января 2016 г. ГФ XIII должна способствовать решению накопившихся сложнейших задач в области регламентации, стандартизации качества лекарственных средств, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке страны, и гармонизации требований к ним.

ГФ XIII издана в трех томах [4]. Первый том содержит ОФС, в числе которых: «Фармацевтические субстанции», «Сроки годности лекарственных средств», «Ситовой анализ», «Стерилизация» и др. Впервые введены ОФС «Кристалличность», «Полиморфизм», значение которых трудно недооценить. В первом томе также даны основы фармакопейных методов анализа: физических, физико-химических, химических и биологических.

Во втором томе приведены 22 ОФС на лекарственные формы, в том числе ОФС «Лекарственные формы», регламентирующая основные термины, классификацию лекарственных форм, общие требования к их производству и оценке качества. Приведены современные монографии на многие лекарственные формы: аэрозоли, спреи, гранулы, капсулы, мази, пластыри медицинские, порошки, растворы, сиропы, суппозитории, суспензии, таблетки, трансдермальные пластыри, эмульсии. Даны стандарты на лекарственные формы из растительного сырья: настои и отвары, настойки, экстракты, сборы, гранулы резано-прессованные. Включены ОФС на «Глазные лекарственные формы», «Лекарственные формы для ингаляций», «Лекарственные формы для парентерального применения». Не менее важен раздел, содержащий методики и нормативы необходимых фармацевтико-технологических испытаний лекарственных форм. Многие из показателей качества введены

впервые и представлены в современной интерпретации.

Во второй том включены ОФС и ФС на:

- лекарственное растительное сырье, фармацевтические субстанции растительного происхождения, лекарственные растительные препараты, методы их анализа;
- группы и методы анализа иммунобиологических препаратов;
- лекарственные препараты из крови и плазмы человека и животных, а также методы анализа;
- радиофармацевтические лекарственные средства.

Третий том содержит ФС на фармацевтические субстанции, лекарственное растительное сырье, иммунобиологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы человека.

В приложении приведены алкоголетрические таблицы.

Таким образом, краткий обзор содержания ГФ XIII показывает существенную новизну и актуальность издания.

Конечно, в один шаг не преодолеть того разрыва в стандартах, который образовался за последние десятилетия: первый выпуск ГФ XI был издан в 1987 г., второй — в 1989 г.; первый выпуск ГФ XII — в 2008 г. и содержит только 45 ОФС и 77 ФС на фармацевтические субстанции [5]. А технологии и инструментальные методы анализа развиваются семимильными шагами! К сожалению, в ГФ XIII также раскрыты далеко не все вопросы, например, из 44 лекарственных форм приведены ОФС только на половину.

Номенклатура лекарственных форм претерпела существенные изменения за последние десятилетия. Если основных лекарственных форм насчитывается немногим более четырех десятков, то разновидностей по структуре дизайна и способам применения — множество! Определения лекарственных форм нуждаются в дополнении и приведении в соответствие с мировыми стандартами и существующей реальностью. Это — одна из важных и ответственных задач Государственной фармакопеи, которую планируется решать постепенно: ОФС на лекарственные формы и методы их анализа, не включенные в ГФ XIII, будут изданы дополнением к ней.

Несомненно, современные стандарты и методы будут способствовать поступлению на внутренний рынок только качественных, эффективных и безопасных отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, независимо от производителя и места производства. Соответствие отечественных лекарственных средств требованиям мировых стандартов, в свою очередь, является необходимым условием выхода на международный фармацевтический рынок, что крайне актуально в современных условиях.

Государственная фармакопея является обязательным элементом системы стандартизации лекарственных средств, ее важность и необходимость в обеспечении их качества очевидна. Но этим нельзя ограничить значение фармакопеи. Важнейшая функция ГФ — образовательная. Ее можно рассматривать в качестве главного учебника специалиста, который не только дает знания, но и, что крайне важно, формирует профессиональное мировоззрение будущих специалистов.

К числу профессиональных дисциплин высшего профессионального образования по специальности «Фармация» относятся в настоящее время: фармацевтическая химия, фармацевтическая технология,

фармакогнозия, биотехнология и управление и экономика фармации. Нужно отметить, что ГФ XIII станет важнейшим элементом образовательного процесса каждой из названных дисциплин.

Рассмотрим аспекты применения ГФ в образовательном процессе по дисциплине «Фармацевтическая технология». Именно в ГФ содержатся для студентов начальные знания о лекарственных формах, их классификации, характеристики, номенклатура и свойства фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Помимо технологии самих лекарственных форм и оборудования для их производства, обязательными разделами программы являются оценка качества и формирование у обучаемых соответствующих компетенций. Так, например, практические работы по фармацевтической технологии построены не только на получении лекарственной формы, но и на определении фармацевтико-технологических показателей.

Введение ОФС «Кристалличность», «Полиморфизм» подчеркивает актуальность дисциплины «Биофармация», тесно связанной с промышленным производством лекарственных средств. Одним из направлений биофармации является изучение влияния физико-химических свойств лекарственных субстанций на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, где вопросы кристалличности и полиморфизма субстанций имеют большое значение [6].

Более того, ГФ XIII может служить вектором развития учебного процесса, наполнения программ, создания контрольно-измерительных заданий. Несомненно, новые ОФС и ФС (например, на иммунобиологические лекарственные препараты и методы их испытаний, на группы лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека и животных, на методы их анализа) найдут свое отражение в учебных программах и учебных пособиях вузов.

Следует отметить еще один важный образовательный аспект ГФ. Огромное количество информации, ставшей доступной в последние десятилетия, в том числе иностранной, несущей свои, иногда отличающиеся от российских принципы классификаций и определений, а также вмешательство в процесс формирования профессиональных терминов переводчиков, не являющихся специалистами отрасли, часто приводят к недопониманию. Очевидно, что современная гармонизированная профессиональная терминология, как и систематизация знаний, определений и классификаций, крайне необходимы для взаимопонимания специалистов разных стран, и, что не менее важно, для формирования профессионального мировоззрения молодых российских специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с дополнениями и изменениями).
2. Лукьянов П.М. История химических промыслов и химической промышленности России до конца XIX века. Т. 5. М.: Изд-во АН СССР; 1961.
3. Натрадзе А.Г. Очерк развития химико-фармацевтической промышленности СССР. М.: Медицина; 1967.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Available from: <http://feml.scsml.rssi.ru/feml?1301862>.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: НЦЭСМП; 2008.
6. Краснюк ИИ, Демина НБ. Биофармация как учебная дисциплина фармацевтического вузов. Фармация 2016; (1): 45–7.

ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.
Краснюк Иван Иванович. Заведующий кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета, д-р фарм. наук, проф.
Дёмина Наталья Борисовна. Профессор кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Дёмина Наталья Борисовна; diomina.nb@yandex.ru

THE STATE PHARMACOPOEIA IN THE SYSTEM OF HIGHER EDUCATION

I. I. Krasnyuk, N. B. Demina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article provides with a brief historical background for the editions of the State Pharmacopoeia. It characterizes the Russian State Pharmacopoeia of the XIII edition. It was shown that the Russian State Pharmacopoeia, being an essential part of the drug standardization system, also carries an important educational function. Quality standards and methods of analysis, systematization of knowledge, definitions and classifications regulated by the Pharmacopoeia, not only form the knowledge base, but also define the scientific view for future experts.

Key words: State Pharmacopoeia; quality standards; higher education.

For citation: Krasnyuk II, Demina NB. The State Pharmacopoeia in the system of higher education. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 46–48.

REFERENCES

1. Federal Law of the Russian Federation № 61-FZ, 12.04.2010 «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. Lukyanov PM. The history of the chemical industry in Russia until the end of the XIX century. V. 5. Moscow: AN SSSR; 1961 (in Russian).
3. Natradze AG. Outline of development of chemical and pharmaceutical industry of the USSR. Moscow: Meditsina; 1967 (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Available from: <http://feml.scsml.rssi.ru/feml?1301862> (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Part 1. Moscow: NCESMP; 2008 (in Russian).
6. Krasnyuk II, Demina NB. Biopharmacy as an academic discipline of pharmaceutical universities. Farmatsiya 2016; (1): 45–7 (in Russian).

AUTHORS

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.
Krasnyuk II. Head of the Department of Pharmaceutical Technology of the Faculty of Pharmacy. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.
Demina NB. Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of the Faculty of Pharmacy. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Определение содержания алюминия в цветках ромашки аптечной методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой

В. М. Щукин, Е. Ю. Северинова, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир

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

Статья поступила 21.04.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В статье представлены результаты измерения содержания алюминия в цветках ромашки аптечной отечественных фирм-производителей. Проведен сравнительный анализ кумулятивной способности к алюминию различных лекарственных растений. Показано, что ромашка аптечная характеризуется повышенной устойчивостью к избыточным концентрациям алюминия по сравнению с другими видами лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: токсичность соединений алюминия; цветки ромашки аптечной; лекарственное растительное сырье; метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой.

Библиографическое описание: Щукин ВМ, Северинова ЕЮ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА. Определение содержания алюминия в цветках ромашки аптечной методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 49–52.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) является содержание в нем тяжелых металлов [1]. Принято считать, что основная причина токсического действия тяжелых металлов связана с блокированием определенных функциональных групп белков или же с вытеснением из некоторых ферментов ионов металлов [2]. Алюминий (Al), являясь легким металлом, не подлежит контролю при проведении фармакопейного анализа ЛРС. Однако Al, как и тяжелые металлы, относится к токсичным элементам и обладает сходной с ними биохимической моделью токсичности, которая во многом связана с его антагонизмом по отношению к кальцию, магнию, фосфору, цинку и меди, а также способностью образовывать соединения с белками [2–5]. Органами-мишенями при избыточных концентрациях Al в организме являются почки, центральная нервная система, кости, легкие, костный мозг, яичники, матка и молочные железы, поэтому интоксикация соединениями Al ведет к необратимым последствиям в организме и к сокращению жизни человека, установлена зависимость между усвоением человеком Al и болезни Альцгеймера [2–6]. В связи с этим в 2007 г. эксперты ВОЗ снизили дозу ориентировочно допустимого еженедельного потребления Al с 7 до 1 мг/кг [7].

Выявление широкого спектра биохимических изменений под действием соединений Al стимулирует экспериментальные исследования, направленные на ограничение его избыточного поступления в организм. Разновидностью таких исследований являются работы по определению содержания Al в пищевых продуктах и продовольственном сырье, которые активно проводятся начиная с 1980-х годов [3, 8–10]. В последнее десятилетие в литературе опубликованы данные по содержанию Al в различных видах ЛРС [11–19]. **Цель данной работы** — определить содержание алюминия в цветках ромашки аптечной

(*Matricaria chamomilla* L.), доступных российскому потребителю. В качестве метода исследования выбран метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП–АЭС), который относится к основным фармакопейным методам элементного анализа [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны ромашки цветки пяти различных ведущих отечественных производителей: образец производителя № 1, образец производителя № 2, образец производителя № 3, образец производителя № 4, образец производителя № 5, приобретенные в розничных аптечных сетях Москвы. Подготовку образцов для анализа проводили по методике ЕРА [21]. Все образцы сушили до постоянной массы при температуре 105 °С в течение двух часов, растирали в однородный порошок и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Образцы массой 1,0 г (точная навеска) помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 9,0 см³ азотной кислоты концентрированной (осч), 0,5 см³ соляной кислоты концентрированной (осч) и 2,0 см³ пероксида водорода 31 % (реактивы производства фирмы «Acros Organics»), перемешивали до полного смачивания и выдерживали 5–10 мин. Далее проводили разложение с помощью микроволновой системы Anton Paar Multiwave 3000. Программа разложения представлена в таблице 1. После охлаждения растворы в сосудах фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерные колбы объемом 25 см³, довели до метки деионизованной водой, очищенной на установке Milli-Q — Integral 3 фирмы «Millipore», Франция. Количественное определение Al осуществляли методом ИСП–АЭС, используя атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой Optima 8300 DV фирмы «Perkin Elmer», фиксируя интенсивности эмиссии на двух длинах волн (308,215 и 394,401 нм) для каждой пробы. Были установлены

Таблица 1

**ПРОГРАММА МИКРОВОЛНОВОГО РАЗЛОЖЕНИЯ
АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ**

Этап	Время, мин	Температура, °С	Мощность, Вт
1	3	0–80	0–230
2	2	80	230
3	10	80–165	230–680
4	30	165	680

следующие параметры прибора: мощность высокочастотного генератора плазмы — 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) — 10 л/мин, поток газа распылителя (аргон) — 0,5 л/мин, скорость подачи пробы — 1,10 мл/мин, обзор плазмы — аксиальный, количество реплик — 4. Измерение содержания Al проводили путем сравнения эмиссии испытуемых растворов с эмиссией стандартных растворов Al фирмы «Merck» (CRM) известной концентрации методом добавок. За результат принимали среднее значение концентраций, полученных по результатам четырех параллельных измерений по двум длинам волн. Правильность результата измерения по указанной методике контролировали, оценивая содержание Al в стандартном образце TEA LEAVES (INCT-TL-1) производства Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Poland (измеренное и сертифицированное значения Al составляют $0,229 \pm 0,014$ и $0,229 \pm 0,028$ % соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Токсичность водорастворимых соединений Al определяется наличием свободных ионов Al^{3+} , их способностью взаимодействовать с вне- и внутриклеточными веществами и проявляется уже при микромолярных концентрациях [22]. Несмотря на это, растения способны накапливать Al в больших количествах без видимых признаков угнетения ввиду наличия у них различных физиолого-биохимических защитных механизмов, повышающих устойчивость растений к Al. Установлено, что защитные механизмы основаны на различных способах детоксикации ионов Al^{3+} : подавлении проникновения свободных ионов через симплазму или апоплазму (соответственно внутренняя и внешняя детоксикация) [22]. Внешняя детоксикация связана с задержкой ионов Al^{3+} в стенке клеток корней, а внутренняя — с наличием в растениях органических кислот, белков или других органических лигандов, организованных в вакуоли и способных образовывать комплексные соединения с

Таблица 2

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ОПРЕДЕЛЕННОЕ
СОДЕРЖАНИЕ АЛЮМИНИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
ОБРАЗЦАХ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ ЦВЕТКОВ**

Производитель	Al, мг/кг
Образец производителя № 1	$665,0 \pm 4,9$
Образец производителя № 2	$116,0 \pm 5,4$
Образец производителя № 3	$454,6 \pm 9,1$
Образец производителя № 4	$802,6 \pm 19,2$
Образец производителя № 5	$35,3 \pm 1,2$

ионами Al^{3+} , а также синтезом высокоактивных алюмоустойчивых ферментов [22].

Информация о содержании Al в цветках ромашки аптечной позволяет судить об эффективности внутренней детоксикации ионов Al^{3+} этим видом ЛРС. Результаты измерения содержания Al в различных отечественных образцах ромашки аптечной представлены в таблице 2. Как следует из данных, представленных в таблице 2, диапазон содержания Al в изученных образцах ромашки цветков очень широк ($35,3$ – $802,6$ мг/кг), максимальное содержание превышает минимальное в 23 раза. Можно предположить, что такой разброс в значениях содержания Al обусловлен различным составом почв в местах сбора ромашки и влиянием антропогенных факторов. В целом полученные экспериментальные данные свидетельствуют о большой аккумулятивной способности ромашки аптечной к Al и ее устойчивости к повышенным содержаниям Al (алюмотолерантности).

Представляет интерес сравнить алюмотолерантность ромашки с другими видами ЛРС. В таблице 3 представлены данные литературы по изучению содержания Al в различных видах ЛРС, полученные исследователями России, Испании, Турции, Сербии, Румынии, Чехии, Словении, Бразилии. На основе этих данных можно выявить определенную тенденцию накопления Al отдельными морфологическими

Таблица 3

**СОДЕРЖАНИЕ АЛЮМИНИЯ
В РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЛРС**

ЛРС	Al, мг/кг
Ромашки аптечной цветки	$152 \pm 8,3$ [12]; 168 ± 10 [18]; 184 ± 3 [10]; $297,0 \pm 40,2$ [15]; 356 ± 23 [11]; 826 [17]; 1005 ± 287 [14]
Календулы цветки	$186 \pm 10,2$ [12]
Липы цветки	$72,6 \pm 3,3$ [12]; $87 \pm 9,2$ [11];
Крапивы листья	189 ± 19 [18]; $596 \pm 31,7$ [11]; $273,0 \pm 1089,0$ [19]
Мать-и-мачехи листья	$636,0 \pm 909,0$ [19]
Шалфея трава	$178 \pm 12,0$ [11]; 198 ± 21 [18];
Подорожника трава	278 ± 11 [18]; 1409 [17]
Базилика трава	378 ± 14 [18]; $474,0 \pm 71,4$ [15]; 622 ± 47 [13]
Мяты перечной трава	88 ± 2 [10]; $144 \pm 6,0$ [12]; 331 ± 13 [18]; $433,9 \pm 65,4$ [15]
Тысячелистника трава	$41,1 \pm 3,1$ [12]; 67 ± 10 [18]; $157,0 \pm 1360,0$ [19]
Душицы трава	49 ± 1 [18]; 456 ± 17 [13]
Чебреца трава	$267,0 \pm 1227,0$ [19]
Фенхеля плоды	16 ± 6 [18]; $158 \pm 5,7$ [11]; $278,9 \pm 31,5$ [15]
Боярышника плоды	$26,0 \pm 85,0$ [19]
Шиповника плоды	$13,0 \pm 72,0$ [19]; 105 ± 2 [10]; 157 ± 12 [11];
Калины плоды	$15,0 \pm 47,0$ [19]
Одуванчика корни	2096 [17]; $747,0 \pm 2213,0$ [19]
Солодки корни	$122,0 \pm 456,0$ [19]
Лопуха корни	$191,0 \pm 245,5$ [19]

группами ЛРС: наименьшие его количества характерны для плодов и цветков, более высокие — для трав и листьев, максимальные наблюдаются для корней. Следует отметить, что максимальное значение Al в ромашки цветках существенно превышает таковое в других представителях этой морфологической группы растений (цветках липы и цветках календулы) и сопоставимо с максимальным значением Al в листьях и травах. Это свидетельствует о том, что ромашка аптечная характеризуется повышенной алюмотолерантностью по сравнению с другими видами ЛРС. Представленный в литературе диапазон содержания Al в зарубежных образцах ромашки аптечной цветков (152–1005 мг/кг) хорошо согласуется с нашими экспериментальными данными, полученными на отечественных образцах. Это подтверждает достоверность сделанного нами вывода о высокой устойчивости ромашки аптечной к токсикации Al.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об активном функционировании у ромашки аптечной защитных механизмов, предотвращающих интоксикацию ионами Al³⁺ и обеспечивающих устойчивость этого растения к повышенным содержаниям Al. Следствием высокой алюмотолерантности ромашки аптечной, является большое колебание валового содержания Al в данном виде ЛРС. Это затрудняет использование величины среднего валового содержания Al для характеристики степени загрязнения цветков ромашки аптечной этим токсикантом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина НЕ, Шукин ВМ, Северинова ЕЮ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Изменение подходов к нормированию содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Химио-фармацевтический журнал 2015; **49**(7): 52–6.
2. Hodgson E, ed. A textbook of modern toxicology. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken; 2010.
3. Toxicological profile for aluminium. Atlanta: Public Health Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2008.
4. Golub MS, Domingo JL. What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. Journal of Toxicology and Environmental Health 1996; **48**(6): 585–97.
5. Шугалей ИВ, Гарабаджуи АВ, Илюшин МА, Сударинов АМ. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. Экологическая химия 2012; **21**(3): 172–86.

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.
Шукин Виктор Михайлович. Эксперт 2-й категории лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
Северинова Елена Юрьевна. Лаборант лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
Кузьмина Наталия Евгеньевна. Ведущий эксперт лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р хим. наук.
Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Яшкир Вадим Анатольевич; Yashkir@expmed.ru

6. Walton JR. Aluminum's involvement in the progression of Alzheimer's disease. J. of Alzheimer's disease 2013; **35**: 7–43.
7. Evaluation of certain food additives and contaminants. In: Sixty-seventh report of the joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 940. 2007. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/trs940.pdf>
8. Greger JL. Aluminium content of the American diet. Food technology 1985; **39**: 73–80.
9. Shu WS, Zhang ZQ, Lan CY, Wong MH. Fluoride and aluminum concentrations of tea plants and tea products from Sichuan Province, PR China. Chemosphere 2003; **52**: 1475–82.
10. Sčančar J, Stibilj V, Milačič R. Determination of aluminium in Slovenian foodstuffs and its leachability from aluminium-cookware. Food Chemistry 2004; **85**: 151–7.
11. Basgel S, Erdemoğlu SB. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusion consumed in Turkey. Science of the total environment 2006; **359**: 82–9.
12. Senila M, Drolc A, Pintar A, Senila L, Levei E. Validation and measurement uncertainty evaluation of the ICP-OES method for the multi-elemental determination of essential and nonessential elements from medicinal plants and their aqueous extracts. J. of Analytical Science and Technology 2014; **5**: 37.
13. Barin JS, Pereira JSF, Mello PA, Knorr CL, Moraes DP, Mesko MF, et al. Focused microwave-induced combustion for digestion of botanical samples and metals determination by ISP OES and ICP-MS. Talanta 2012; **94**: 308–14.
14. Malik J, Szakova J, Drabek O, Balík J, Kokoska L. Determination of certain micro and macroelements in plant stimulants and their infusions. Food Chem. 2008; **111**: 520–5.
15. Özcan MM, Akbulut M. Estimation of minerals, nitrate and nitrite contents of medicinal and aromatic plants used as spices, condiments and herbal tea. Food Chem. 2007; **106**: 852–8.
16. Leśniewicz A, Jaworska K, Żywnicki W. Macro- and micro-nutrients and their bioavailability in polish herbal medicaments. Food Chem. 2006; **99**: 670–9.
17. Queralt I, Ovejero M, Carvalho ML, Marques AF, Llabrés JM. Quantitative determination of essential and trace element content of medicinal plants and their infusions by XRF and ICP techniques. X-ray Spectrom. 2005; **34**: 213–7.
18. Ražić S, Onjia A, Đogo S, Slavković L, Popović A. Determination of metal content in some herbal drugs — Empirical and chemometric approach. Talanta 2005; **67**: 233–9.
19. Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП, Самылина ИА. Фармакогнозия. Экоотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
20. Elemental impurities — procedures. General chapter <233>, USP 37/NF32. 2014. Available from: <http://www.uspnf.com/>.
21. Environmental Protection Agency. Method 3052, SW-846, 1996.
22. Амосова НБ, Николаева ОН, Сынзыныс БИ. Механизмы алюмотолерантности у культурных растений. Сельскохозяйственная биология 2007; (1): 36–42.

DETERMINATION OF ALUMINIUM IN CHAMOMILE FLOWERS BY INDUCTIVELY COUPLED PLASMA-ATOMIC EMISSION SPECTROMETRY

V. M. Shchukin, E. Yu. Severinova, N. E. Kuzmina, V. A. Yashkir

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 presents the results of determining aluminum in Chamomile flowers by domestic manufacturers. A comparative analysis of the ability to accumulate aluminum for various medicinal plants has been performed. It has been shown that chamomile is defined by increased resistance to excessive concentrations of aluminum in comparison to other herbal substances.

Key words: aluminum compounds toxicity; Chamomile flowers; herbal substances; inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry.

For citation: Shchukin VM, Severinova EYu, Kuzmina NE, Yashkir VA. Determination of aluminium in Chamomile flowers by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 49–52.

REFERENCES

1. Kuzmina NE, Shchukin VM, Severinova EYu, Yashkir VA, Merkulov VA. Changing attitudes to the content of heavy metals in herbal drugs and herbal drug preparations. *Himiko-farmatsevticheskii zhurnal* 2015; **49**(7): 52–6 (in Russian).
2. Hodgson E, ed. A textbook of modern toxicology. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken; 2010.
3. Toxicological profile for aluminium. Atlanta: Public Health Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2008.
4. Golub MS, Domingo JL. What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1996; **48**(6): 585–97.
5. Shugaley IV, Garabadzhiu AV, Ilyushin MA, Sudarikov AM. Some aspects of the effect of aluminum and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya himiya* 2012; **21**(3): 172–86 (in Russian).
6. Walton JR. Aluminum's involvement in the progression of Alzheimer's disease. *J. of Alzheimer's disease* 2013; **35**: 7–43.
7. Evaluation of certain food additives and contaminants. In: Sixty-seventh report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 940. 2007. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/trs940.pdf>
8. Greger JL. Aluminium content of the American diet. *Food technology* 1985; **39**: 73–80.
9. Shu WS, Zhang ZQ, Lan CY, Wong MH. Fluoride and aluminum concentrations of tea plants and tea products from Sichuan Province, PR China. *Chemosphere* 2003; **52**: 1475–82.
10. Sčančar J, Stibilj V, Milačič R. Determination of aluminium in Slovenian foodstuffs and its leachability from aluminium-cookware. *Food Chemistry* 2004; **85**: 151–7.
11. Basgel S, Erdemoğlu SB. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusion consumed in Turkey. *Science of the total environment* 2006; **359**: 82–9.
12. Senila M, Drolc A, Pintar A, Senila L, Levei E. Validation and measurement uncertainty evaluation of the ICP-OES method for the multi-elemental determination of essential and nonessential elements from medicinal plants and their aqueous extracts. *J. of Analytical Science and Technology* 2014; **5**: 37.
13. Barin JS, Pereira JSF, Mello PA, Knorr CL, Moraes DP, Mesko MF, et al. Focused microwave-induced combustion for digestion of botanical samples and metals determination by ISP OES and ICP-MS. *Talanta* 2012; **94**: 308–14.
14. Malik J, Szakova J, Drabek O, Balik J, Kokoska L. Determination of certain micro and macroelements in plant stimulants and their infusions. *Food Chem.* 2008; **111**: 520–5.
15. Özcan MM, Akbulut M. Estimation of minerals, nitrate and nitrite contents of medicinal and aromatic plants used as spices, condiments and herbal tea. *Food Chem.* 2007; **106**: 852–8.
16. Leśniewicz A, Jaworska K, Żytnicki W. Macro- and micro-nutrients and their bioavailability in polish herbal medicaments. *Food Chem.* 2006; **99**: 670–9.
17. Queralt I, Ovejero M, Carvalho ML, Marques AF, Llabrés JM. Quantitative determination of essential and trace element content of medicinal plants and their infusions by XRF and ICP techniques. *X-ray Spectrom.* 2005; **34**: 213–7.
18. Razić S, Onjia A, Đogo S, Slavković L, Popović A. Determination of metal content in some herbal drugs — Empirical and chemometric approach. *Talanta* 2005; **67**: 233–9.
19. Gravel IV, Shoyhet YaN, Yakovlev GP, Samylina IA. Pharmacognosy. Ecotoxicants in medicinal herbs and phytopreparations. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
20. Elemental impurities — procedures. General chapter <233>, USP 37/NF32. 2014. Available from: <http://www.uspnf.com/>.
21. Environmental Protection Agency. Method 3052, SW-846, 1996.
22. Amosova NB, Nikolaeva ON, Syzynys BI. Mechanisms of aluminium tolerance in cultivated plants. *Selskohozyaistvennaya biologiya* 2007; (1): 36–42 (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.

Shchukin VM. 2nd professional category expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Severinova EYu. Assistant of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Kuzmina NE. Leading expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality. Doctor of Chemical Sciences.

Yashkir VA. Head of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality. Candidate of Chemical Sciences.

Оценка влияния автоматизации на вариабельность результатов теста «Растворение» на примере лекарственного препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг»

Г. Ф. Василенко¹, Н. С. Дубовик², И. Е. Шохин², Г. Н. Гильдеева²,
Г. В. Раменская², Л. А. Павлова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 16.11.2015 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В статье приведен анализ результатов теста «Растворение» на оборудовании с ручным и автоматическим отбором проб для препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг». По результатам подсчетов установлено, что данные, полученные при проведении теста на ручной системе, и данные, полученные при проведении теста на автоматической системе, статистически тождественны по среднему значению и дисперсии (на уровне значимости $\alpha = 0,05$), тем самым доказывая, что автоматизация теста «Растворение» не влияет на вариабельность результатов испытания.

Ключевые слова: тест «Растворение»; бетагистина дигидрохлорида таблетки; автоматизация; вариабельность результатов испытания.

Библиографическое описание: Василенко ГФ, Дубовик НС, Шохин ИЕ, Гильдеева ГН, Раменская ГВ, Павлова ЛА. Оценка влияния автоматизации на вариабельность результатов теста «Растворение» на примере лекарственного препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг». Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 53–57.

Главной задачей современной биофармации является изучение биодоступности лекарственных препаратов (ЛП) с целью повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм [1]. Ключевой этап этого процесса — поведение ЛП в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для моделирования такого процесса в условиях *in vitro* применяется тест «Растворение», являющийся незаменимым инструментом для разработки и анализа ЛП в твердых дозированных лекарственных формах, при помощи которого можно осуществлять подбор оптимального состава ЛП, оценивать поведение действующего вещества при проведении сравнительных исследований *in vitro*, контролировать изменения в процессе производства, определять качество готового препарата. Также тест «Растворение» играет важнейшую роль для оценки взаимозаменяемости ЛП, в связи с наличием на фармацевтическом рынке большого числа воспроизведенных ЛП [2–4].

Тест «Растворение» применяется на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства — как на различных этапах фармацевтической разработки, так и при пострегистрационных исследованиях.

Выполнение теста «Растворение» на современном автоматическом оборудовании, которое, по данным зарубежной литературы, является необходимым для выполнения высококачественных исследований в соответствии с GMP, позволит существенно сократить время и затраты. Однако для того, чтобы выполнять исследования на автоматическом оборудовании, необходимо проводить перенос методик теста с ранее используемого ручного оборудования с подтверждением того, что автоматизированный процесс не по-

влияет на вариабельность результатов высвобождения действующего вещества из ЛП [5–7].

Целью данной работы является оценка влияния автоматизации на вариабельность высвобождения действующих веществ *in vitro* из ЛП на примере препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования. Для исследования нами был выбран ЛП «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг», приобретенный в аптечной сети Москвы.

На основании базы данных отдела разработки лекарственных средств НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова и рекомендаций общей фармакопейной статьи Фармакопеи США 1092 «Разработка и валидация теста «Растворение», в которой указано, что величина относительного стандартного отклонения не должна превышать 20 % для первой временной точки и не превышать 10 % для последующих временных точек, ЛП «Бетагистина гидрохлорид» был отнесен к низковариабельным препаратам с точки зрения высвобождения [8].

Оборудование:

- Прибор для проведения теста «Растворение» Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus, США (система с ручным отбором проб)
- Прибор для проведения теста «Растворение» Erweka GmbH HADs (Half-automated dissolution system), Германия (система с автоматическим отбором проб)
- УФ-спектрофотометр Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis, США

- ВЭЖХ Agilent Technologies 1200 Series с диодно-матричным детектором, США
- Весы электронные OHAUS Discovery DV 214C, Швейцария
- Дозатор пипеточный одноканальный с переменным объемом «Ленпипет Блэк» ДПОП-1-500-5000
- Аппарат для фильтрации и дегазации растворов «Millipore», вакуумный насос XF54 230 50
- Портативный рН-метр 728 pH lab, «Metrohm AG», Швейцария
- Магнитная мешалка MSH-300i с подогревом, 100–1250 об/мин, платформа 160 мм, «Biosan».

Все используемые в работе средства измерения были зарегистрированы в Государственном реестре средств измерений [9] и имели действительные свидетельства о поверке.

Приготовление среды растворения. Фосфатный буферный раствор pH 6,8 готовили следующим образом: 11,790 г натрия фосфорнокислого 2-замещенного 12-водного и 4,609 г калия фосфата 2-замещенного вносили в мерный стакан вместимостью 1000 мл, прибавляли 400 мл воды, перемешивали с использованием магнитной мешалки в течение приблизительно 30 мин до полного растворения, затем переносили в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводили объем раствора до метки водой и тщательно перемешивали. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили pH до 6,8 раствором фосфорной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Приготовление стандартного раствора бетагистина дигидрохлорида. Около 26,66 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляли около 70 мл среды растворения, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора до метки средой растворения и перемешивали. 10 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки средой растворения, перемешивали.

Методика проведения теста «Растворение» на оборудовании с ручным отбором проб. Тест «Растворение» проводили согласно ОФС 42-0003–04 «Растворение» [10] на аппарате «вращающаяся корзинка» при скорости вращения 50 об/мин при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Среда растворения — буферный раствор pH 6,8. Объем среды растворения — 900 мл. Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 1000 мл воды, предварительно термостатированными при $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения. Отобранные пробы фильтровали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата (*испытываемый раствор*).

Методика проведения теста «Растворение» на оборудовании с автоматическим отбором проб. Тест «Растворение» проводили согласно ОФС 42-0003–04 «Растворение» [10] на аппарате «вращающаяся корзинка» при скорости вращения 50 об/мин при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Среда растворения — буферный раствор pH 6,8. Объем среды растворения — 900 мл.

Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 1000 мл воды, предварительно термостатированными при $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства. Спустя указанные промежутки времени автоматически отбирались пробы в объеме 1,0 мл.

Методика количественного определения. Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм в области максимального поглощения при длине волны 260 нм, используя в качестве раствора сравнения буферный раствор pH 6,8.

Количество бетагистина дигидрохлорида ($Q\%$), перешедшее в раствор от заявленного количества, рассчитывали по формуле:

$$Q\% = \frac{A \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 900 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L \cdot 100},$$

где A — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность стандартного раствора; a_0 — навеска стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, мг; L — содержание бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг; P — содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце, %; 900 — объем среды растворения, мл; 100 — объемы мерных колб, взятых для приготовления испытуемых и стандартного растворов, мл.

Статистическая обработка результатов эксперимента. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007 путем расчета среднего значения количества растворившейся субстанции и относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Для оценки влияния автоматизации на проведение теста «Растворение» проводили статистическую обработку, используя двухвыборочный F -тест для дисперсии и t -тест для независимых выборок с использованием критерия Стьюдента. Расчеты для двухвыборочного F -теста для дисперсии проводили с помощью программы Excel. Для дисперсионного анализа была принята нулевая гипотеза H_0 ; данные теста «Растворение», выполненные на ручной системе, статистически тождественны с данными, выполненными на автоматической системе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальные и усредненные значения количества бетагистина дигидрохлорида, высвободившегося в раствор из ЛП «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг» при проведении теста «Растворение» на оборудовании с ручным отбором проб приведены в таблице 1. Усредненный профиль растворения исследуемого ЛП представлен на рисунке 1.

Индивидуальные и усредненные значения количества бетагистина дигидрохлорида, высвободившегося из исследуемого ЛП при проведении теста «Растворение» на оборудовании с автоматическим отбором проб, приведены в таблице 2. Усредненный профиль растворения исследуемого ЛП представлен на рисунке 2.

Полученные значения статистической обработки результатов теста «Растворение» на оборудовании с

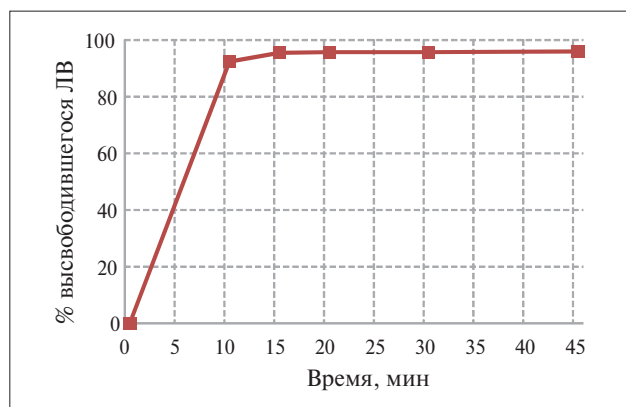


Рис. 1. Усредненный профиль растворения ЛП «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг»

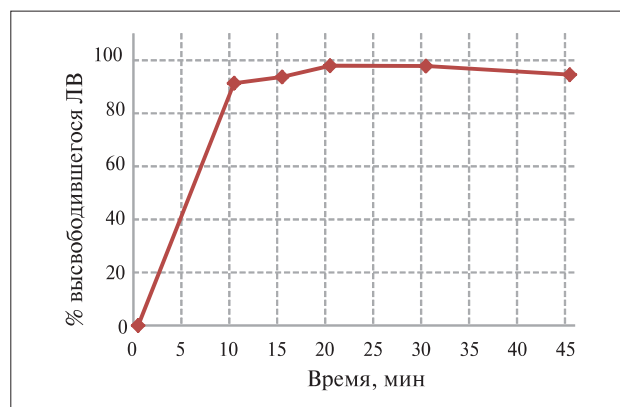


Рис. 2. Усредненный профиль растворения ЛП «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг»

Таблица 1

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ И УСРЕДНЕННЫЕ
ЗНАЧЕНИЯ БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИДА,
ВЫСВОБОДИВШЕГОСЯ В РАСТВОР ИЗ ЛП
«БЕТАГИСТИНА ГИДРОХЛОРИД ТАБЛЕТКИ 16 МГ»**

№ пробы	10	15	20	30	45
1	92,14	94,50	93,83	93,83	93,83
2	95,51	98,55	98,89	97,20	97,54
3	88,76	92,81	94,50	95,18	95,85
4	92,14	94,16	93,15	94,16	94,50
5	95,85	99,23	99,23	97,88	98,21
6	89,78	93,49	94,84	96,19	95,85
Среднее, %	92,36	95,46	95,74	95,74	95,96
RSD, %	3,13	2,86	2,75	1,71	1,76

Таблица 2

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ И УСРЕДНЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИДА,
ВЫСВОБОДИВШЕГОСЯ В РАСТВОР ИЗ ЛП
«БЕТАГИСТИНА ГИДРОХЛОРИД ТАБЛЕТКИ 16 МГ»**

№ пробы	10	15	20	30	45
1	96,33	92,99	93,90	97,55	101,20
2	103,02	98,16	96,03	96,94	99,07
3	88,74	99,98	93,30	97,55	104,96
4	90,56	94,51	96,64	104,24	97,85
5	82,96	94,21	91,17	96,64	97,25
6	86,61	94,81	89,34	100,28	100,59
Среднее, %	91,37	95,78	93,40	98,87	100,15
RSD, %	7,91	2,81	2,99	2,97	2,80

Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХВЫБОРОЧНОГО F-ТЕСТА ДЛЯ ДИСПЕРСИИ И t-ТЕСТА (КРИТЕРИЙ СТЬЮДЕНТА)
ДЛЯ ЛП «БЕТАГИСТИНА ГИДРОХЛОРИД ТАБЛЕТКИ 16 МГ»**

Временная точка, мин	$F_{\text{крит}}$	$F_{\text{эмп}}$	$t_{\text{крит}}$	$t_{\text{эмп}}$
10	5,05	6,24	2,23 (для $P \leq 0,05$), 3,17 (для $P \leq 0,01$)	0,3
15	5,05	1,88	2,23 (для $P \leq 0,05$), 3,17 (для $P \leq 0,01$)	0,9
20	5,05	8,11	2,23 (для $P \leq 0,05$), 3,17 (для $P \leq 0,01$)	0,7
30	5,05	12,8	2,23 (для $P \leq 0,05$), 3,17 (для $P \leq 0,01$)	0,9
45	5,05	12,66	2,23 (для $P \leq 0,05$), 3,17 (для $P \leq 0,01$)	0,5

Примечание: На всех временных точках, за исключением второй, $F_{\text{крит}} < F_{\text{эмп}}$, $t_{\text{эмп}}$ находится в зоне незначимости

ручным и автоматическим отбором проб представлены в таблице 3.

По результатам статистической обработки результатов исследования теста «Растворение» на ручной и автоматической системах для препарата «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг» с помощью двухвыборочного F-теста для дисперсии и t-теста для независимых выборок с использованием критерия Стьюдента установлено, что данные, полученные при проведении теста на ручной системе, и данные, полученные при проведении теста на автоматической системе, статистически тождественны по среднему значению и дисперсии (на уровне значимости $\alpha = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения теста «Растворение» на оборудовании с ручным и автоматическим отбором проб нами была подтверждена вариабельность высвобождения действующего вещества из ЛП «Бетагистина гидрохлорид таблетки 16 мг».

По результатам подсчетов установлено, что данные, полученные при проведении теста на ручной системе, и данные, полученные при проведении теста на автоматической системе, статистически тождественны по среднему значению и дисперсии (на уровне значимости $\alpha = 0,05$), тем самым доказывая, что ав-

томатизация теста «Растворение» не влияет на вариативность результатов испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тенцова АИ. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.: Медицина; 1974.
2. Раменская ГВ, Недогода СВ, Шохин ИЕ, Савченко АЮ, Шлыков ВС. Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; **10**(8): 105–9.
3. Zhang Hua Yu, Lawrence X. Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations. Amer Pharm Rev. 2010; (6): 1–4.
4. Смехова ИЕ, Перова ЮМ, Кондратьева ИА, Родыгина АН, Турецкова НН. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013; **1**(2): 50–60.
5. Возможности фармацевтического-технологического оборудования ERWEKA. Разработка и регистрация лекарственных средств. Спецвыпуск Аналитика ЭКСПО 2013: 6–10.
6. Iarriccio A, Kassis A, Patel T. Increasing the Efficiency of the Dissolution Laboratory through Automation. The Review of American Pharmaceutical Business and Technology 2011.
7. Kretz J, Wong-Moon K. Evaluation of Automation to Increase Efficiency in the Dissolution Lab. Dissolution Technologies 2013; **20**(2): 33–7.
8. USP 33 — NF 28. Monograph 1092 «The Dissolution Procedure: Development and Validation».
9. Государственный реестр средств измерений. Available from: http://www.fundmetrology.ru/10_tipy_si/list.aspx.
10. Государственный стандарт качества лекарственного средства. ОФС 42-0003-04 «Растворение». М.; 2004.

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.
Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Дубовик Наталья Сергеевна. Ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева, канд. фарм. наук.
Шохин Игорь Евгеньевич. Старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева, канд. фарм. наук.

Гильдеева Гэлия Нязифовна. Доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, канд. фарм. наук.
Раменская Галина Владиславовна. Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева, д-р фарм. наук, проф.

Павлова Людмила Анатольевна. Заведующий лабораторией фармакокинетики Научно-исследовательского института фармации, доцент, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Василенко Галина Федоровна; elmed@yandex.ru

ASSESSING THE IMPACT OF THE AUTOMATION ON THE VARIABILITY OF THE «DISSOLUTION» TEST RESULTS AS EXEMPLIFIED BY «BETAHISTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 16 MG»

G. F. Vasilenko¹, N. S. Dubovik², I. E. Shohin², G. N. Gildeeva², G. V. Ramenskaya², L. A. Pavlova²

¹ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia
² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article analyses the results of dissolution testing of Betahistine hydrochloride 16 mg tablets using both manual and automatic sampling. The analysis showed that the data obtained with manual sampling are statistically identical to those obtained with automatic sampling in terms of average values and variance (with significance level $\alpha = 0,05$), which confirms that the automation of the dissolution test does not affect the variability of test results.

Key words: dissolution test; betahistine hydrochloride tablets; automation; variability of the test results.

For citation: Vasilenko GF, Dubovik NS, Shohin IE, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, Pavlova LA. Assessing the impact of the automation on the variability «dissolution» test results as exemplified by «Betahistine hydrochloride tablets 16 mg». The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 53–57.

REFERENCES

1. Tentsova AI. The dosage form and the therapeutic efficacy of drugs. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian).
2. Ramenskaya GV, Nedogoda SV, Shohin IE, Savchenko AYU, Shlykov VS. Therapeutic drugs and biopharmaceutical evaluation of indapamide. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2011; **10**(8): 105–9 (in Russian).
3. Zhang Hua Yu, Lawrence X. Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations. Amer Pharm Rev. 2010; (6): 1–4.
4. Smehova IE, Perova YuM, Kondratiev IA, Rodygina AN, Turetskova NN. Test «Dissolution» and modern approaches to the assessment of equivalence of drugs. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv 2013; **1**(2): 50–60 (in Russian).
5. Features of pharmaceutical technological equipment ERWEKA. The development and registration of drugs. Special Issue Analytics EXPO 2013: 6–10 (in Russian).
6. Iarriccio A, Kassis A, Patel T. Increasing the Efficiency of the Dissolution Laboratory through Automation. The Review of American Pharmaceutical Business and Technology 2011.

7. Kretz J, Wong-Moon K. Evaluation of Automation to Increase Efficiency in the Dissolution Lab. *Dissolution Technologies* 2013; **20**(2): 33–7.
8. USP 33 — NF 28. Monograph 1092 «The Dissolution Procedure: Development and Validation».
9. State Register of measuring instruments. Available from: http://www.fundmetrology.ru/10_tipy_si/list.aspx (in Russian).
10. State quality standard drug. GPA 42-0003–04 «Dissolution». Moscow; 2004 (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.
Vasilenko GF. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.
Dubovik NS. Assistant of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named by A. P. Arzamastsev. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Shohin IE. Senior lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named by A. P. Arzamastsev. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Gildeeva GN. Docent of the Department of Organization and Management of Circulation of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Ramenskaya GV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named by A. P. Arzamastsev. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Pavlova LA. Head of Laboratory of Pharmacokinetics of the Research Institute of Pharmacy. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Применение хроматографической колонки с нитрильным сорбентом для анализа гидроксикарбамида методом хроматографии гидрофильных взаимодействий

А. С. Осипов, Е. Б. Нечаева, Л. А. Трухачева

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

Статья поступила 26.01.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Исследована возможность применения хроматографической колонки Zorbax SB CN 150×4,6 мм (5 мкм) для разделения смеси гидроксикарбамида (гидроксимочевина) и его примеси мочевины. В качестве подвижных фаз применяли смеси ацетонитрила и воды. Разделение анализируемых соединений на нитрильных колонках в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий возможно при содержании ацетонитрила в подвижной фазе более 90 %. При хроматографировании на нитрильной колонке Zorbax SB CN наблюдалось изменение очередности элюирования гидроксикарбамида и мочевины по сравнению с элюированием на аминоколонке Zorbax NH₂.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; хроматография гидрофильных взаимодействий; гидроксикарбамид (гидроксимочевина); нитрильный сорбент; фармакопей.

Библиографическое описание: Осипов АС, Нечаева ЕБ, Трухачева ЛА. Применение хроматографической колонки с нитрильным сорбентом для анализа гидроксикарбамида методом хроматографии гидрофильных взаимодействий. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 58–61.

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксикарбамид (название соединения по Европейской фармакопее), или гидроксимочевина (название по Фармакопее США), применяется в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний. Препарат является антиметаболитом. Препарат описан в ведущих зарубежных фармакопеях. Среди зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для количественного определения гидроксикарбамида (ГК) наиболее часто применяют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), приведенный в Британской фармакопее [1]. Хроматографирование проводят на колонках с сорбентами C18, в качестве подвижной фазы используют воду. В фармакопейной статье для анализа препаратов ГК рекомендовано использовать хроматографическую колонку Spherisorb ODS2 250×4,6 мм. Также используется методика Европейской фармакопее [2] для количественного определения и определения примесей (иных, чем мочевины) в субстанции ГК. Хроматографирование проводят также на колонках C18, в качестве подвижной фазы применяют смесь метанола и воды (5:95). В Фармакопее США [3, 4] для количественного определения ГК в субстанции и лекарственной форме (капсулы) используют ион-парную хроматографию на колонках C18 (подвижная фаза — смесь буферного раствора с тетрабутиламмония гидросульфатом (рН 5,0) и метанола (85:15)). В монографиях Фармакопее США рекомендовано использовать колонки Spherisorb ODS1 250×4,6 мм или Supelcosil LC-18 250×4,6 мм. Во всех фармакопейных хроматографических методиках детектирование проводят при 214 нм.

В большинстве нормативных документов на зарегистрированные в РФ препараты ГК контролируется содержание примеси — мочевины (не более 0,5). Для

этих целей используют либо методику Европейской фармакопее (ТСХ на пластинках с силикагелем; подвижная фаза — смесь пиридина, воды и этилацетата (2:2:10)), либо методику Британской фармакопее (ТСХ на пластинках с целлюлозой F; подвижная фаза — смесь уксусной кислоты, воды и бутанола-1 (1:1:4)). В обеих методиках проявляют пластинки солянокислыми растворами диметиламинобензальдегида. Для определения мочевины в субстанции ГК по Фармакопее США применяют нисходящую хроматографию на бумаге (Whatman № 1). Следует отметить, что данный метод весьма длителен и трудоемок. В соответствующей монографии Фармакопее США содержание мочевины в капсулах препарата не регламентировано [4]. Применение метода ВЭЖХ для разделения ГК и мочевины в зарубежных фармакопеях не описано. Необходимо отметить, что в условиях обращенно-фазовой хроматографии ГК и мочевины не разделяются. Ранее была показана возможность применения хроматографических колонок с аминок- и диольными сорбентами для разделения смесей ГК и мочевины [5].

Цель работы — исследование возможности применения жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий (Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography; HILIC) для разделения ГК и мочевины на хроматографической колонке с нитрильным сорбентом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу проводили на хроматографе Agilent, серии 1100 с диодно-матричным детектором («Agilent Technologies», США). Тестировали колонку с нитрильным сорбентом Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм, а также колонку с аминоксорбентом Zorbax NH₂ 150×4,6 мм, 5 мкм («Agilent Technologies», США). В работе использовали ацетонитрил для градиентной

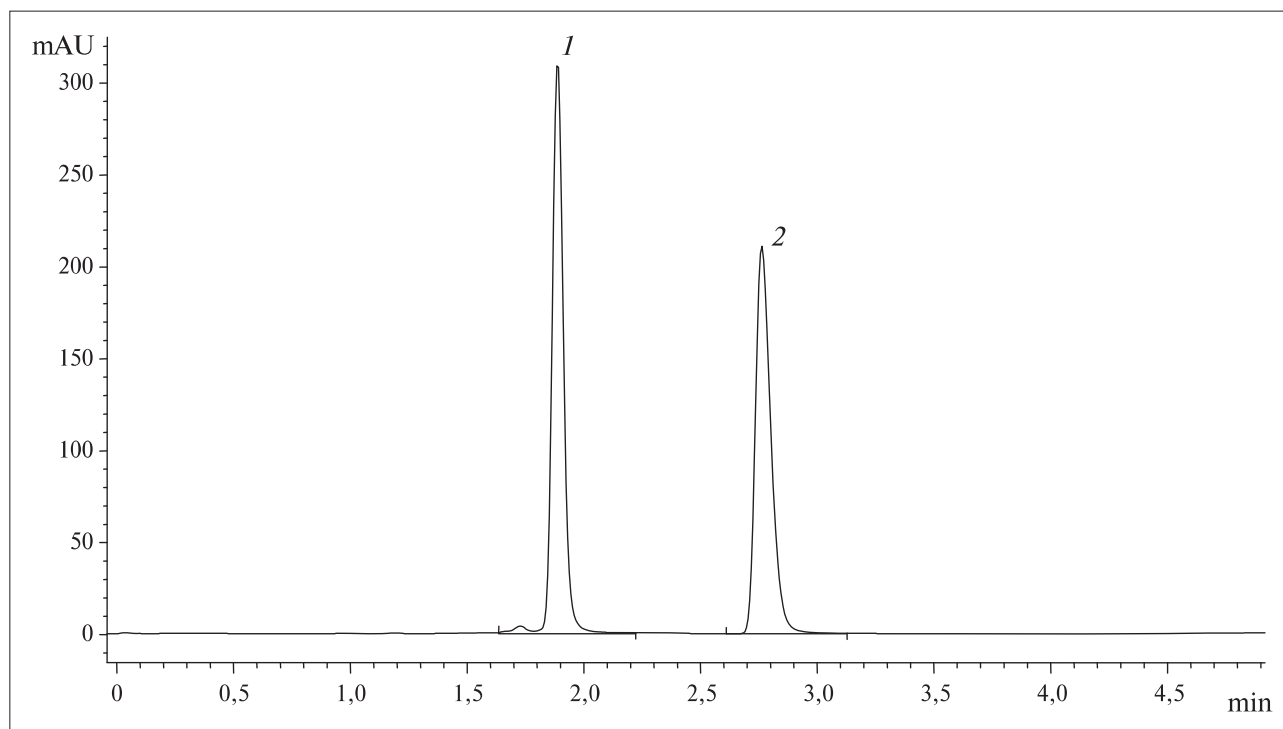


Рис. 1. Хроматограмма разделения модельной смеси стандартных образцов мочевины и гидроксикарбамида. Условия анализа: колонка Zorbax SB CN 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил–вода (95:5); скорость потока — 1 мл/мин; детектирование — 200 нм. 1 — гидроксикарбамид; 2 — мочевина

хроматографии («Merck», Германия). Детектирование осуществляли при 214, 200 и 195 нм. Ввод образцов в объеме 10 мкл. В работе использовали стандартные образцы гидроксикарбамида и мочевины Европейской фармакопеи.

Анализировали препарат Гидроксикарбамид-ЛЭНС, капсулы 500 мг (ОАО «Верофарм», Россия). Подготовка проб: содержимое капсулы (600 мг) растворяли в 50 мл смеси ацетонитрила и воды (1:4), затем разводили ацетонитрилом до концентрации 1 мг/мл. Перед введением в хроматограф все пробы центрифугировали при 11 тыс. об/мин в течение 7 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий свойства колонок с нитрильными сорбентами могут быть, в зависимости от анализируемых объектов, как близки [6, 7], так и кардинально отличаться от колонок с аминсорбентами [8]. В таблице 1 приведены некоторые результаты хроматографирования модельной смеси стандартных образцов мочевины и ГК. Увеличение времен удерживания мочевины и ГК, а также улучшение их разделения с возрастанием доли ацетонитрила в подвижной фазе указывает, что на данных колонках имеет место нормально-фазовый механизм разделения в

Таблица 1

ВРЕМЕНА УДЕРЖИВАНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РАЗРЕШЕНИЕ МЕЖДУ ПИКАМИ МОЧЕВИНЫ И ГИДРОКСИКАРБАМИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ*

Наименование колонки; состав подвижной фазы, скорость потока	Время удерживания мочевины (мин)	Время удерживания ГК (мин)	Эффективность колонки по пику мочевины (т. т.)	Разрешение между пиками мочевины и ГК
Zorbax NH ₂ 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (80:20), 1 мл/мин	2,80	3,00	7940	1,47
Zorbax NH ₂ 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (85:15), 1 мл/мин	3,11	3,38	8850	1,91
Zorbax NH ₂ 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (90:10), 1 мл/мин	3,61	4,09	9370	2,95
Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (93:7), 1 мл/мин	2,31	1,76	8470	5,58
Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (95:5), 1 мл/мин	2,77	1,89	7110	7,61
Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм; ацетонитрил — вода (98:2), 1 мл/мин	4,82	2,38	3620	11,17

* Средняя величина пяти определений для каждого условия хроматографирования

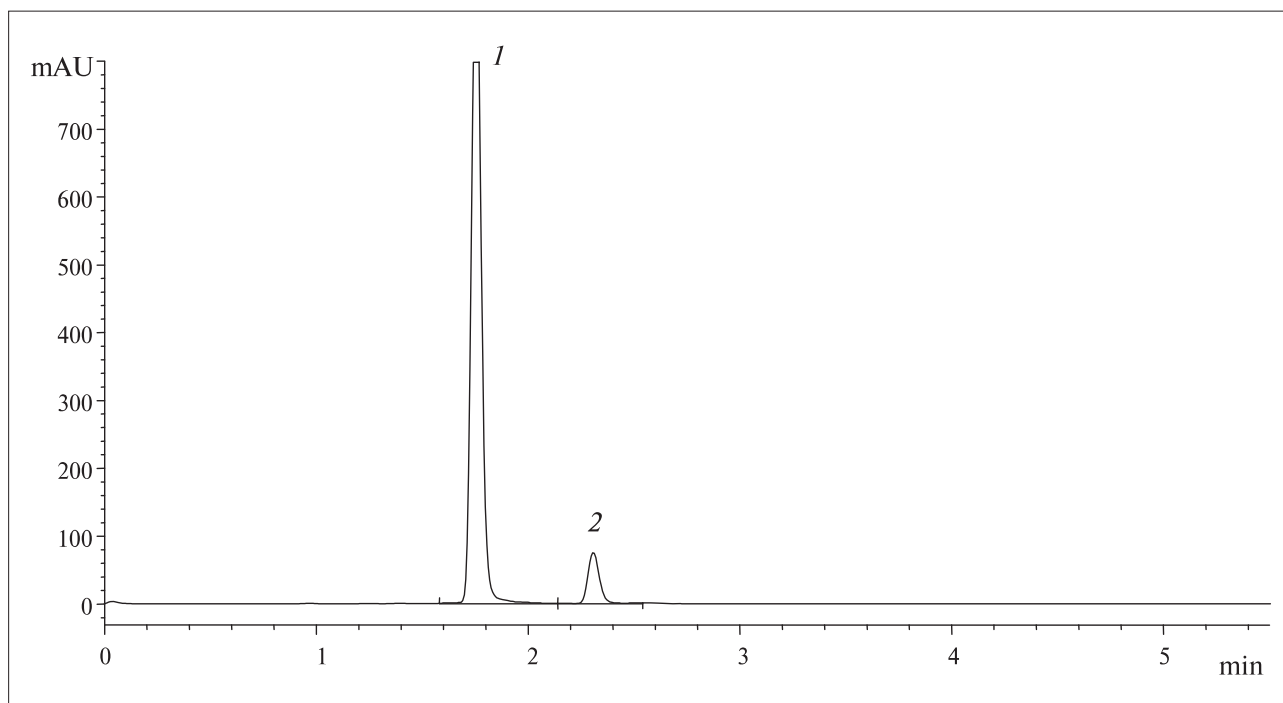


Рис. 2. Хроматограмма препарата «Гидроксикарбамид-ЛЭНС», капсулы 500 мг с добавкой мочевины. Условия анализа: колонка Zorbax SB CN 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—вода (93:7); скорость потока — 1 мл/мин; детектирование — 200 нм. 1 — гидроксикарбамид; 2 — мочевина

жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. Кроме того, на колонке Zorbax SB CN меняется очередность элюирования ГК и мочевины (рис. 1) по сравнению с колонкой Zorbax NH₂. При переводе длины волны детектирования с 214 нм на 200 нм площадь пика, а следовательно, и чувствительность определения по мочеvine возрастает в 26 раз, чувствительность определения ГК возрастает в 6,9 раз. В дальнейшем с уменьшением длины волны с 200 до 195 нм площадь пика мочевины возрастает только в 2,4 раз, а площадь пика ГК в 1,4 раз. Следует отметить, что столь значительное увеличение чувствительности определения при уменьшении длины волны детектирования сопряжено с использованием ацетонитрила высокой степени чистоты.

В ходе исследования было установлено, что препарат Гидроксикарбамид-ЛЭНС содержит около 0,05 % мочевины. Для подтверждения селективности определения к раствору препарата был добавлен стандарт мочевины до концентрации 0,05 мг/мл. Хроматограмма данной искусственной смеси представлена на рисунке 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере колонки Zorbax SB CN показано, что хроматографические колонки с нитрильными сорбентами могут быть использованы для определения

примеси мочевины в препаратах гидроксикарбамида. Хроматография смесей мочевины и гидроксикарбамида на данных колонках может быть применена для подтверждения пригодности хроматографической системы при анализе мочевины методом ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. British Pharmacopoeia 2012. Monograph: Hydroxycarbamide Capsules.
2. European Pharmacopoeia. Edition 8.0. Monograph: Hydroxycarbamide.
3. The United States Pharmacopoeia 38. Monograph: Hydroxyurea.
4. The United States Pharmacopoeia 38. Monograph: Hydroxyurea Capsules.
5. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для анализа гидроксикарбамида. Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; (2): 140–4.
6. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение хроматографической колонки с диольным сорбентом для анализа координационных соединений платины. Химико-фармацевтический журнал 2013; **47**(6): 51–3.
7. Осипов АС, Нечаева ЕБ. Применение хроматографических колонок с нитрильными и фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины. Химико-фармацевтический журнал 2014; **48**(8): 45–8.
8. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Миронова ММ, Ковалева ЕЛ. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для разделения изомеров бутилгидроксанизола. Химико-фармацевтический журнал 2015; **49**(3): 50–2.

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. Осипов Алексей Сергеевич. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

Нечаева Екатерина Борисовна. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Трухачева Людмила Андреевна. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Осипов Алексей Сергеевич; Osipov@expmed.ru

CHROMATOGRAPHIC COLUMN WITH NITRILE SORBENT USED IN THE ANALYSIS OF HYDROXYCARBAMIDE BY HYDROPHILIC INTERACTION LIQUID CHROMATOGRAPHY

A. S. Osipov, E. B. Nechaeva, L. A. Truhacheva

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 possibility of using chromatographic columns Zorbax SB CN 150×4,6 mm (5 μm) for separation of hydroxycarbamide (hydroxyurea) and its impurity urea has been investigated. The mixture of acetonitrile and water has been used as a mobile phase used. Separation of analytes on nitrile columns under the conditions of hydrophilic interaction liquid chromatography is possible only when the content of acetonitrile in the mobile phase is more than 90 %. When performing chromatographic procedure with Zorbax SB CN on nitrile column, the change in elution order of hydroxycarbamide and urea has been detected, compared to the elution order on amino column Zorbax NH₂.

Key words: high-performance liquid chromatography; hydrophilic interaction liquid chromatography; hydroxycarbamide (hydroxyurea); nitrile sorbent; pharmacopoeia.

For citation: Osipov AS, Nechaeva EB, Truhacheva LA. Chromatographic column with nitrile sorbent used in the analysis of hydroxycarbamide by hydrophilic interaction liquid chromatography. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 58–61.

REFERENCES

1. British Pharmacopoeia 2012. Monograph: Hydroxycarbamide Capsules.
2. European Pharmacopoeia. Edition 8.0. Monograph : Hydroxycarbamide.
3. The United States Pharmacopoeia 38. Monograph: Hydroxyurea.
4. The United States Pharmacopoeia 38. Monograph: Hydroxyurea Capsules.
5. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. The use of hydrophilic interaction liquid chromatography for analysis of hydroxyurea. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2015; (2): 140–4 (in Russian).
6. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. The use of column chromatography with diol sorbent for analysis of diesel platinum coordination compounds. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2013; **47**(6): 51–3 (in Russian).
7. Osipov AS, Nechaeva EB. The use of chromatographic columns with nitrile and phenyl sorbents for the analysis of coordination compounds of platinum. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2014; **48**(8): 45–8 (in Russian).
8. Osipov AS, Nechaeva EB, Mironova MM, Kovaleva EL. The use of liquid chromatography of hydrophilic interactions for separation of butylhydroxyanisole isomers. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2015; **49**(3): 50–2 (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.

Osipov AS. Chief expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2 of Test Center of quality expertise of medicines. Candidate of Biological Sciences.

Nechaeva EB. Deputy chief of Test Center of quality expertise of medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Truhacheva LA. Leading expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2 of Test Center of quality expertise of medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня

О. В. Решетько, Ю. Н. Якимова, И. Г. Новокрещенова

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Саратов, Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Основным мероприятием по снижению резистентности микроорганизмов является рациональное применение существующих антимикробных препаратов. Цель исследования — выявление текущего состояния международных и российских формуляров, включающих антибактериальные средства для системного применения (группа J01 по АТХ-классификации), и проведение их сравнительного анализа. Был проведен анализ внутренней структуры формуляров (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, Перечень жизненно необходимых лекарственных средств ВОЗ, Британский Национальный Формуляр) и стандартов лечения с точки зрения представленности в них антибактериальных средств. Данные были сопоставлены с Государственным реестром лекарственных средств. Сравнительный анализ формуляров позволяет выделить 21 антибактериальный препарат, включенный в три исследованных формуляра и представляющий наибольшую значимость.

Ключевые слова: антибактериальные средства; антибиотики; формуляр; жизненно необходимые лекарственные средства; ассортимент лекарственных средств.

Библиографическое описание: Решетько ОВ, Якимова ЮН, Новокрещенова ИГ. Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рациональной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний не теряет актуальности в настоящее время. Антибактериальные средства являются одной из наиболее широко используемых групп лекарственных средств. Они применяются в различных областях медицины как в лечебных, так и в профилактических целях. Постоянное развитие резистентности микроорганизмов стимулирует разработку новых антимикробных средств. Однако согласно Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью [1] основным мероприятием по снижению резистентности является рациональное применение существующих антимикробных препаратов. Основным элементом системы, обеспечивающей рациональное применение лекарственных препаратов (формулярной системы), является создание и периодический пересмотр ограничительных и рекомендательных перечней в соответствии с актуальными клиническими данными об особенностях каждого лекарственного препарата. **Цель исследования** — выявление текущего состояния международных и российских формуляров, включающих антибактериальные средства для системного применения, и проведение их сравнительного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был проведен анализ внутренней структуры формуляров различного уровня и стандартов лечения с точки зрения представленности в них антибактериальных средств для системного применения (группа J01 по Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации [2]). Также было проведено сопоставление полученных данных с данными об ассортименте антибактериальных средств для системного применения на фармацевти-

ческом рынке России. Обработка данных включала расчет абсолютных и относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным источником информации о лекарственных препаратах, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, является Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [3]. По данным ГРЛС, на 1 января 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 99 международных непатентованных наименований (МНН) антибактериальных средств для системного применения (АТХ-группа J01). Согласно АТХ-классификации, группа J01 подразделяется на 33 подгруппы 2-го уровня, 29 из которых представлены на российском фармацевтическом рынке. Оставшиеся подгруппы представлены лишь фармацевтическими субстанциями (J01CG «Ингибиторы бета-лактамазы», J01EA «Триметоприм и его производные», J01EC «Сульфаниламиды средней продолжительности действия»), либо отсутствуют полностью (J01FG «Стрептограмин»). Наибольшее разнообразие характерно для комбинированных пенициллинов (J01CR, 7 МНН), цефалоспоринов третьего поколения (J01DD, 11 МНН), макролидов (J01FA, 7 МНН) и фторхинолонов (J01MA, 10 МНН) (табл. 1).

Основным нормативным актом, регламентирующим ассортимент используемых лекарственных препаратов на всей территории государства, является Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Государство гарантирует бесплатное лекарственное обеспечение пациентов препаратами данного Перечня при оказании стационарной, скорой и неотложной медицинской помощи. Кроме того, ассортимент используемых препаратов регламентирован в стандартах оказания медицинской помощи по отдельным нозологиям

(для оказания помощи как в амбулаторных, так и в стационарных условиях).

Перечень ЖНВЛП на 2016 г. утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 г. № 2724-р. Перечень построен согласно АТХ-классификации лекарственных средств, содержит информацию о МНН и соответствующих им лекарственных формах. Перечень ЖНВЛП на 2016 г. включает 42 МНН антибактериальных средств АТХ-группы J01 (42,4 % от числа МНН на российском рынке). По сравнению с предыдущей редакцией, в Перечень внесен 1 лекарственный препарат — производное тетрациклина — тигециклин. Из 29 подгрупп 2-го уровня, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, в перечне обозначена 21 подгруппа (72,4 %). Монобактамы (J01DF), сульфаниламиды короткого действия, сред-

ней продолжительности действия и длительного действия (J01EB, J01EC, J01ED соответственно), «другие хинолоны» (J01MB), комбинированные антибактериальные препараты (J01RA), полимиксины (J01XB), антибиотики стероидной структуры (J01XC) и нитрофураны (J01XE) не вошли в состав жизненно необходимых препаратов, что было характерно и для предыдущих редакций Перечня (2012–2015 гг.) (табл. 1).

В ходе последовательных редакций Перечня было достигнуто практически полное соответствие указанных в нем МНН и лекарственных форм данным ГРЛС. Тем не менее, для 5 МНН Перечня (11,9 %) указанные лекарственные формы на российском рынке отсутствуют: цефуроксим и цефтазидим не выпускаются в виде «порошка для приготовления раствора для инфузий», имипенем + циластатин — в виде «порошка для приготовления раствора для внут-

Таблица 1

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКАХ

Код АТХ	Наименование подгруппы	Число МНН			
		ГРЛС	Перечень ВОЗ	БНФ	Перечень ЖНВЛП
J01AA	Тетрациклины	4	1	7	2
J01BA	Амфениколы	2	1	1	1
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	2	2	4	2
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам	5	4	2	3
J01CF	Пенициллины, устойчивые к β-лактамазам	1	1	1	1
J01CG	Ингибиторы β-лактамазы	0	0	0	0
J01CR	Комбинации пенициллинов	7	1	4	1
J01DB	Цефалоспорины первого поколения	2	2	3	2
J01DC	Цефалоспорины второго поколения	4	0	2	1
J01DD	Цефалоспорины третьего поколения	11	4	4	4
J01DE	Цефалоспорины четвертого поколения	2	0	0	1
J01DF	Монобактамы	1	0	1	0
J01DH	Карбапенемы	4	2	3	3
J01DI	Цефалоспорины другие	1	0	1	1
J01EA	Триметоприм и его производные	0	1	1	0
J01EB	Сульфаниламиды короткого действия	1	0	0	0
J01EC	Сульфаниламиды средней продолжительности действия	0	0	1	0
J01ED	Сульфаниламиды длительного действия	2	0	0	0
J01EE	Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом	1	1	1	1
J01FA	Макролиды	7	3	4	3
J01FF	Линкозамиды	2	1	1	1
J01FG	Стрептограмин	0	0	0	0
J01GA	Стрептомицины	1	0	0	1
J01GB	Прочие аминогликозиды	5	1	4	4
J01MA	Фторхинолоны	10	1	5	7
J01MB	Другие хинолоны	2	0	1	0
J01RA	Комбинации антибактериальных препаратов	5	0	0	0
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	3	1	2	1
J01XB	Полимиксины	1	0	1	0
J01XC	Антибиотики стероидной структуры	1	0	1	0
J01XD	Производные имидазола	3	1	2	1
J01XE	Производные нитрофурана	2	1	1	0
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	7	1	5	1
Итого		99	30	63	42

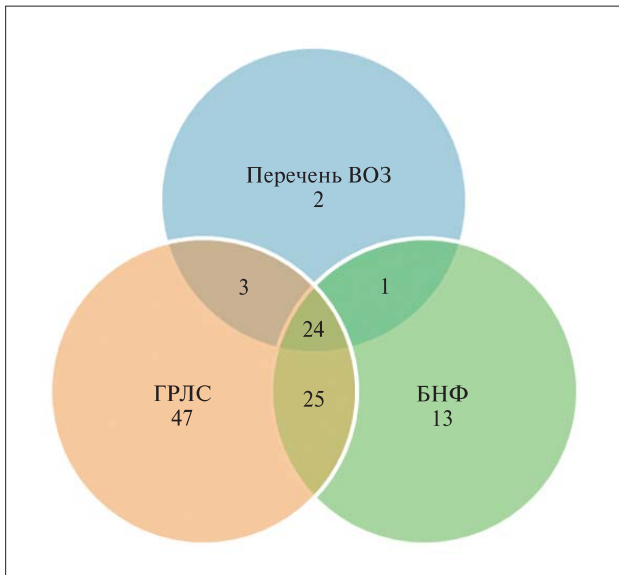


Рис. 1. Сопоставление международных формуляров и ГРЛС по числу МНН антибактериальных средств

римышечного введения», джозамицин — в виде «таблеток, покрытых пленочной оболочкой», амикацин — в виде «раствора для инфузий и внутримышечного введения». Данные несоответствия носят технический характер, поскольку все указанные препараты присутствуют в ГРЛС в аналогичных лекарственных формах.

Обратное соответствие также наблюдается не всегда: препараты, отнесенные к ЖНВЛП, доступны пациенту не во всех присутствующих на рынке лекарственных формах, что характерно для 11 МНН (26,2 %). Так, для хлорамфеникола Перечень допускает лишь пероральные формы, в то время как данное средство выпускается также в инъекционной форме (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения). Для моксифлоксацина не приведена ЛФ «капсулы». Учитывая дату регистрации препарата (16.09.2015 г.), вероятно, следует ожидать включения данной лекарственной формы в следующие редакции Перечня. В остальных случаях отсутствие в Перечне указания на лекарственные формы носит технический характер. Так, для бензилпенициллина, комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксима, цефотаксима, цефепима, комбинации имипенем + циластатин, меропенема и канамицина инъекционные формы в Перечне присутствуют, однако некоторые конкретные разновидности не отражены. Аналогично для цефуроксима, джозамицина и моксифлоксацина в Перечне обозначена лекарственная форма «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», но отсутствует имеющаяся на рынке форма «таблетки, покрытые оболочкой». Несмотря на технический характер подобных несоответствий, они могут вызывать сложности для производителей и поставщиков при реализации препаратов, а также для медицинских организаций при организации закупок медикаментов.

Основой для формирования Перечня ЖНВЛП в числе прочих являются авторитетные международные источники рекомендательного характера: рекомендованный Всемирной Организацией Здравоохранения перечень «The WHO Model List of Essential Medicines» (далее — Перечень ВОЗ), а также Британ-

ский национальный формуляр (British National Formulary).

Перечень ВОЗ (19-е издание, апрель 2015 г.) [4] содержит 30 МНН антибактериальных средств. АТХ-классификация при составлении Перечня ВОЗ не используется. Все лекарственные средства разделены, с одной стороны, на β -лактамы (16 МНН) и прочие (14 МНН), и, с другой стороны, на основные (24 МНН) и дополнительные (6 МНН). Применение АТХ-классификации к препаратам Перечня ВОЗ позволяет выявить, что в наибольшем количестве в нем представлены лекарственные средства пенициллинового (J01C, 8 МНН; 26,7 %) и цефалоспоринового (J01D, 7 МНН; 23,3 %) ряда (табл. 1). Среди препаратов, рекомендованных ВОЗ, 3 лекарственных средства в Российской Федерации не зарегистрированы: клоксацillin, бензилпенициллина прокаин и триметоприм. Следует отметить, что все три препарата отнесены к основной части перечня.

Более детальный анализ обнаруживает, что на российском рынке также представлены не все лекарственные формы антибактериальных средств, рекомендованных ВОЗ. Так, хлорамфеникол не зарегистрирован в Российской Федерации в форме капсул и масляной суспензии для инъекций, для 6 МНН (хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, метронидазол, нирофурантоин, клиндамицин) на рынке отсутствует жидкая лекарственная форма для приема внутрь или полуфабрикат для ее приготовления.

При сопоставлении Перечня ЖНВЛП и Перечня ВОЗ выявлено, что в Перечне ЖНВЛП не представлены 4 МНН, обозначенные ВОЗ как основные: цефиксим, эритромицин, нитрофурантоин, спектиномицин. Для хлорамфеникола в перечне ВОЗ указана лекарственная форма «порошок для инъекций», зарегистрированная в Российской Федерации, но не приведенная в Перечне ЖНВЛП. Тем не менее, следует отметить, что Перечень ЖНВЛП содержит большее количество МНН, чем Перечень ВОЗ, что позволяет осуществлять замену не указанных в Перечне ЖНВЛП основных лекарственных средств.

Британский национальный формуляр (БНФ) [5] описывает особенности применения 63 антибактериальных препаратов для системного использования. АТХ-классификация при приведении описаний также не используется. Тем не менее, можно отметить, что наиболее широко в формуляре представлены тетрациклины (J01A, 7 МНН), пенициллины (J01C, 11 МНН) и цефалоспорины (J01D, 10 МНН). В то же время другие группы АБП широкого спектра действия (макролиды, фторхинолоны) представлены значительно меньшим числом альтернатив (4 и 5 МНН соответственно). Среди препаратов, упомянутых в БНФ, отсутствуют цефалоспорины 4-го поколения и комбинированные антибактериальные препараты (табл. 1). Препараты, описанные в БНФ, в основном представлены на российском рынке. Однако исключение составляют 14 МНН, половину из которых составляют производные тетрациклина (3 МНН) и пенициллины (4 МНН) (рис. 1).

Международные рекомендательные перечни не полностью соответствуют друг другу. Так, среди препаратов, рекомендованных ВОЗ, 5 лекарственных средств в БНФ отсутствуют: клоксацillin, бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллина прокаин, цефазолин и спектиномицин. В целом в БНФ антибактериальные средства представлены значительно

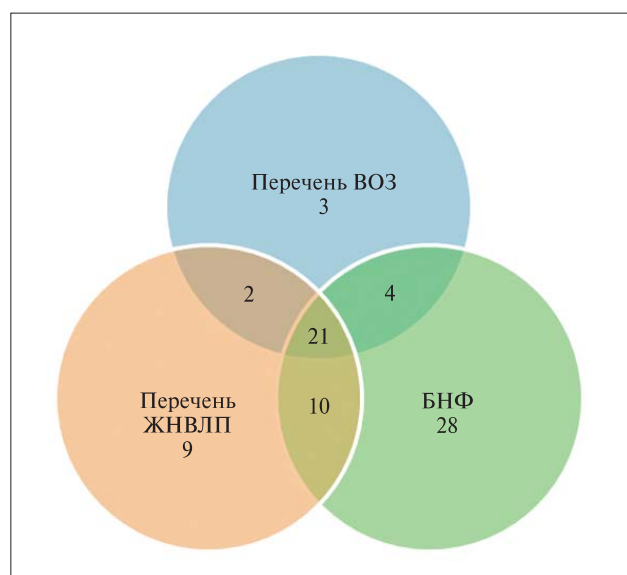


Рис. 2. Сопоставление международных формуляров и Перечня ЖНВЛП по числу МНН антибактериальных средств

более подробно, 38 МНН формуляра в Перечне ВОЗ не упоминаются.

Сопоставление Перечня ЖНВЛП и Перечня ВОЗ выявило их относительное соответствие друг другу. При анализе БНФ, напротив, обращает на себя внимание, что ассортимент описанных препаратов значительно превосходит Перечень ЖНВЛП (на 32 МНН). В то же время 11 МНН, приведенных в ЖНВЛП (в том числе 3 МНН цефалоспоринов и 3 МНН фторхинолонов), в БНФ отсутствуют. Сопоставление трех формуляров позволяет выявить 21 МНН наиболее важных антибактериальных препаратов, являющихся представителями 15 различных АТХ-подгрупп (рис. 2). К таким препаратам относятся: доксициклин, хлорамфеникол, ампициллин, амоксициллин, бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, меропенем, имипенем + циластатин, ко-тримоксазол, кларитромицин, азитромицин, клиндамицин, гентамицин, ципрофлоксацин, ванкомицин, метронидазол.

БНФ, помимо описания лекарственных средств, содержит также рекомендации по назначению антибактериальных средств при определенных заболеваниях. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ рекомендаций БНФ и стандартов лечения отдельных заболеваний, утвержденных Минздравом России. Было проанализировано 40 стандартов оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи по 20 заболеваниям (группам заболеваний), описанным в БНФ.

Обобщение данных анализа позволяет выявить, что в большинстве случаев (12 заболеваний из 20) российские стандарты лечения содержат больше альтернативных вариантов по сравнению с рекомендациями БНФ, в 2 случаях они являются аналогичными, и лишь в 6 — более ограниченными. Российские стандарты лечения и рекомендации БНФ в равной степени широко содержат упоминания препаратов пенициллинового ряда (12 и 11 соответственно). Однако в российских стандартах при упоминании пени-

циллинов значительно чаще предлагаются в качестве альтернативы (или единственного возможного варианта) пенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз (амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам). Так, препараты этой группы упоминаются в 11 из 20 случаев и лишь в 5 рекомендациях БНФ. Цефалоспорины чаще упоминаются в стандартах лечения (15 случаев по сравнению с 10 рекомендациями БНФ), фторхинолоны также встречаются значительно чаще: 8 заболеваний по рекомендациям по БНФ (упоминаются только ципрофлоксацин и офлоксацин) против 12 заболеваний по российским стандартам (приводятся разнообразные варианты). Аминогликозиды упоминаются редко, причем в российских стандартах встречается исключительно амикацин, в БНФ — гентамицин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ Перечня ЖНВЛП позволяет сделать вывод о его относительном соответствии международным формулярам. В Перечень включены лекарственные средства всех основных подгрупп группы J01 «Антибактериальные средства для системного применения». Перечень постоянно приводится в соответствие Государственному реестру ЛС, ассортимент включенных в Перечень препаратов постепенно расширяется. Тем не менее, соответствие ассортимента антибактериальных средств, применяемых в Российской Федерации, рекомендательно по перечню важнейших лекарственных средств ВОЗ является неполным. Отсутствие на рынке России препаратов, обозначенных ВОЗ как основные, требует особого внимания со стороны государства.

Перечень ЖНВЛП и стандарты лечения отдельных заболеваний, утвержденные Минздравом России, содержат большее количество МНН антибактериальных препаратов по сравнению с международными формулярами (Перечень ВОЗ и БНФ соответственно), что является предпосылкой для организации надлежащего лекарственного обеспечения населения антибактериальными средствами.

Сопоставление международных формуляров позволяет сделать вывод об их несбалансированности. Международные источники информации не являются идентичными друг другу, что говорит об отсутствии универсального источника и о необходимости использовать несколько источников одновременно для получения информации о препарате. Сравнительный анализ формуляров позволяет выделить 21 антибактериальный препарат, включенный в три исследованных формуляра и представляющий наибольшую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubinstein E, Ronald A. Toronto Declaration to Combat Antimicrobial Resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sept 16; Toronto, Ontario, Canada.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
3. Государственный реестр лекарственных средств 2016. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
4. The WHO Model List of Essential Medicines. ADULTS 19th edition. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
5. BMJ Group. British National Formulary, 68th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.

ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Решетько Ольга Вилоровна. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Якимова Юлия Николаевна. Ассистент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацией.

Новокрещенова Ирина Геннадьевна. Заведующий кафедрой экономики и управления здравоохранением и фармацией, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Решетько Ольга Вилоровна; Reshetko@yandex.ru

ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE AS REFLECTED IN FORMULARIES AT DIFFERENT LEVELS

O. V. Reshetko, Yu. N. Yakimova, I. G. Novokreschenova

State Budgetary Educational Institution
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

Abstract: Rational use of existing antimicrobial drugs is considered as the main way of reducing the resistance of microorganisms. The study aims to identify the current state of international and Russian formularies that cover antibacterials for systemic use (group J01 of the ATC-classification), and perform their comparative analysis. The study included analysis of representation of antibacterial agents in the formularies (the List of Vital and Essential Medicines, the WHO Model List of Essential Medicines, the British National Formulary) and treatment standards and comparison of obtained data with the State Register of medicines. Comparative analysis of the formularies makes it possible to identify 21 most significant antibacterial drugs included into the three formularies investigated.

Key words: antibacterials; antibiotics; formulary; vital medicines; a range of medicines.

For citation: Reshetko OV, Yakimova YuN, Novokreschenova IG. Antibacterials for systemic use as reflected in formularies at different levels. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 62–66.

REFERENCES

1. Rubinstein E, Ronald A. Toronto Declaration to Combat Antimicrobial Resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sept 16; Toronto, Ontario, Canada.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
3. State Register of Medicines 2016. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
4. The WHO Model List of Essential Medicines. ADULTS 19th edition. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
5. BMJ Group. British National Formulary, 68th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.

AUTHORS

State Budgetary Educational Institution V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Kazachia street 112, Saratov 410012, Russian Federation.

Reshetko OV. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

Yakimova YuN. Assistant of the Department of Economics and Management of Health and Pharmacy.

Novokreschenova IG. Head of the Department of Economics and Management of Health and Pharmacy. Doctor of Medical Sciences.

ЕЛЕНА ИВАНОВНА САКАНЯН (к 60-летию со дня рождения)

ELENA IVANOVNA SAKANYAN (on the 60th anniversary)

21 августа 2016 г. исполнилось 60 лет со дня рождения директора Центра фармакопей и международного сотрудничества ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Елены Ивановны Саканян.

Елена Ивановна Саканян родилась в 1956 г. в г. Кадиевка Ворошиловградской области. В 1980 г. Елена Ивановна закончила с красным дипломом фармацевтический факультет Ленинградского химико-фармацевтического института (ЛХФИ), училась в заочной аспирантуре на кафедре фармакогнозии ЛХФИ.

В 1984 г. Елена Ивановна поступила на работу в Санкт-Петербургскую государственную химико-фармацевтическую академию (СПбХФА), где она прошла путь от ассистента кафедры аптечной технологии лекарств до профессора кафедры фармакогнозии, затем стала заведующей кафедрой фармацевтической химии и проректором по научной работе.

В 1988 г. Е. И. Саканян успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 — «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», посвященную изучению растений тибетской медицины.

В 1996 г. Елена Ивановна защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 15.00.01 — «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» и 15.00.02 — «Фармацевтическая химия и фармакогнозия».

В 1997 г. Е. И. Саканян присвоено звание профессора.

На протяжении ряда лет Е. И. Саканян — член специализированной комиссии Фармакопейного государственного комитета, координационного и экспертного советов по гомеопатии при Минздравсоцразвития России. С 1998 г. — председатель правления Гомеопатического союза Санкт-Петербурга.

В период с 2005 по 2008 гг. являлась заместителем председателя диссертационного совета, председателем экспертно-научно-технического совета СПбХФА, председателем комиссии по аттестации провизорских кадров Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. Е. И. Саканян — член редакционных коллегий ряда медицинских и фармацевтических изданий.

Е. И. Саканян — ученый с мировым именем в области разработки и совершенствования новых препаратов синтетического и растительного происхождения, в том числе на основе растений тибетской медицины, а также гомеопатических лекарственных средств и биологически активных добавок, автор и соавтор более 400 научных трудов, в том числе монографий, учебных пособий, методических рекомендаций, типовых программ, имеет 16 патентов на изобретения, награждена нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». Под руководством профессора Е. И. Саканян выполнено и защищено более 30 кан-

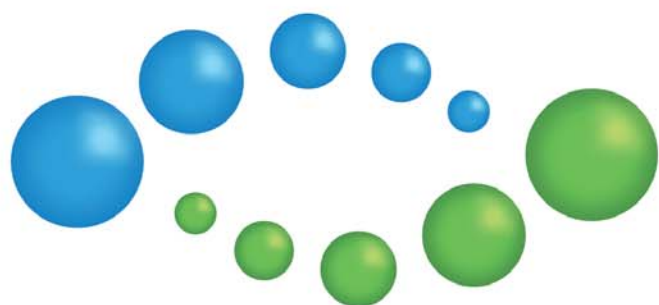


дидатских и докторских диссертаций, и порядка 140 дипломных работ.

С 2011 г. по настоящее время Елена Ивановна возглавляет Центр фармакопей и международного сотрудничества ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, является заместителем председателя Совета Минздрава России по государственной фармакопее. При непосредственном участии Е. И. Саканян осуществлялись разработка и научное редактирование общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, предназначенных для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания.

Е. И. Саканян, будучи ведущим российским специалистом в области стандартизации и контроля качества лекарственных средств, является заместителем председателя Технического комитета лекарственных средств Федерального агентства по метрологии Российской Федерации.

Елена Ивановна участвует в работе по подготовке международных фармакопейных стандартов качества лекарственных средств, являясь членом рабочей группы по созданию Руководства ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике (GPP). Начиная с 2011 г. Е. И. Саканян — официальный представитель фармакопеи Российской Федерации в комиссии ВОЗ по спецификациям на лекарственные средства, а также наблюдатель от фармакопеи Российской Федерации в Европейской фармакопее.



12-14
ОКТАБРЯ
2016

БИОИНДУСТРИЯ

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА-КОНКУРС

ИННОВАЦИОННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

КОНГРЕССНО-
ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ



Выставка-конкурс
проходит в рамках
Петербургского
международного
форума здоровья

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ



1
**БИОТЕХНОЛОГИИ
В СФЕРЕ ИНДУСТРИИ
ЗДОРОВЬЯ**



2
**СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ
И ПИЩЕВЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ**



3
**БИОТЕХНОЛОГИИ
В СФЕРЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ**



4
**ЛАБОРАТОРНОЕ
И АНАЛИТИЧЕСКОЕ
ОБОРУДОВАНИЕ,
РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА



• КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ
РЕШЕНИЙ

• КОНФЕРЕНЦИЯ-ПРЕЗЕНТАЦИЯ
ИННОВАЦИОННЫХ РАЗРАБОТОК
«БИОИНДУСТРИЯ НА ПУТИ
К ТЕХНОЛОГИЯМ БУДУЩЕГО»

• КРУГЛЫЙ СТОЛ
ПО ВОПРОСАМ
КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ
БИОМЕДИЦИНСКИХ
РАЗРАБОТОК

ОРГАНИЗАТОР

EXPOFORUM

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
МЕДИАПАРТНЕР



0+



ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

ТЕЛ. 8 (812) 240 40 40, ДОБ. 225

BIO@EXPOFORUM.RU

YU.VOLOUDARSKAYA@EXPOFORUM.RU

WWW.BIO.EXPOFORUM.RU



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

По каталогу Респечати

«Газеты. Журналы» — 25122

С любого номера

в региональных агентствах подписки:

Урал-Пресс (www.ural-press.ru)

Информнаука (www.informnauka.ru)

По объединенному каталогу

«Пресса России» (www.pressa-rf.ru)

