

*Этот доклад отражает согласованные взгляды международной группы экспертов
и не обязательно представляет решения или официальную политику
Всемирной организации здравоохранения*

Серия технических докладов ВОЗ

863

КОМИТЕТ ЭКСПЕРТОВ ВОЗ ПО СПЕЦИФИКАЦИЯМ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Тридцать четвертый доклад

*Выпущено издательством "Медицина" по поручению
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
которому ВОЗ вверила публикацию
данного издания на русском языке*



Всемирная организация здравоохранения

Женева 1998

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

(34 : 1998 : Женева, Швейцария)

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов: тридцать четвертый доклад.

(Серия технических докладов ВОЗ, 863)

1. Промышленность лекарственных средств. 2. Лекарственные средства — стандарты. 3. Контроль качества. 4. Законодательство, лекарственные средства. 5. Руководства. I. Название II. Серии

ISBN 92 4 120863 5
ISSN 0512-3054

(Классификация NLM: QV 771)

Всемирная организация здравоохранения охотно разрешает перепечатывать и переводить свои публикации частично или полностью. Заявление о разрешении на перепечатку или перевод следует направлять в отдел публикаций Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария, который будет рад представить новейшую информацию о любых изменениях, внесенных в текст, планах выпуска новых публикаций, а также об имеющихся в наличии переизданиях и переводах.

ISBN 5-225-03302-4

ISBN 92 4 120863 5

© World Health Organization, 1996

© Всемирная организация здравоохранения, 1998

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав. Все авторские права сохранены.

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнение Секретариата Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, не упомянутыми в тексте. Как правило, патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

© Ю.А.Григорович, перевод на русский язык, 1998

Содержание

1. Введение	1
2. Международная фармакопея и связанная с ней деятельность	2
2.1. Спецификация качества для лекарственных веществ и лекарственных форм	2
2.2. Методология испытаний	3
2.3. Международные непатентованные наименования фармацевтических препаратов	4
2.4. Международные эталонные химические вещества и Международные инфракрасные спектры	4
3. Методология простых испытаний	6
4. Стабильность лекарственных форм	7
4.1. Руководство по испытанию стабильности фармацевтических препаратов, содержащих определенные лекарственные вещества	7
4.2. Объединенное исследование ВОЗ/ЮНИСЕФ качества отдельных лекарственных средств, используемых в развивающихся странах	7
5. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов	8
5.1. Принятие дополнительных руководств	8
5.2. Дальнейшие руководства по надлежащей практике производства	8
6. Правовые и административные аспекты функционирования национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств	9
6.1. Получение фармацевтических препаратов из различных источников: руководство по регистрационным требованиям к установлению взаимозаменяемости	9
6.2. Принятая ВОЗ Система удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок	10
6.3. Руководящие принципы формулирования национального законодательства в области лекарственных средств	11
6.4. Роль фармацевта	12
6.5. Примерные законодательные положения для модернизации национальных законодательных текстов, касающихся поддельных лекарственных средств	12
6.6. Дополнительное руководство	13
6.7. Обучение специалистов	14
7. Гарантия качества в системах снабжения	15
7.1. Руководство по процедурам импорта фармацевтических препаратов	15
7.2. Руководство по инспекции каналов распространения лекарственных средств	15

8. Терминология	15
Благодарность	16
Список литературы	19
Приложение 1 Руководство по графическому представлению химических формул	22
Приложение 2 Перечень имеющихся Международных эталонных химических веществ	60
Приложение 3 Перечень имеющихся Международных эталонных инфракрасных спектров	67
Приложение 4 Общие рекомендации для получения и применения инфракрасных спектров в фармацевтическом анализе	70
Приложение 5 Руководство по испытанию стабильности фармацевтических препаратов, содержащих широко распространенные лекарственные вещества в соответствующих лекарственных формах	79
Приложение 6 Надлежащая практика производства: руководства по утверждению производственных процессов	100
Приложение 7 Надлежащая практика производства лекарственных препаратов: дополнительное руководство по производству фармацевтических продуктов, используемых в клинических испытаниях на людях	123
Приложение 8 Надлежащая практика производства: дополнительное руководство по производству медицинских препаратов из лекарственных растений	140
Приложение 9 Фармацевтические препараты из различных источников (родовые): руководство по регистрационным требованиям, предъявляемым к оценке взаимозаменяемости	148
Приложение 10 Руководство по использованию разработанной ВОЗ Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок	206
Приложение 11 Руководство по оценке препаратов из лекарственных растений	235
Приложение 12 Руководство по процедурам импорта фармацевтических продуктов	245

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

Женева, 28 ноября — 2 декабря 1994 г.

Члены комитета

Д-р Т. Layloff, директор, отделение анализа лекарственных препаратов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Сент-Луис, шт. Миссури, США

Д-р М. К. Majumdar, директор, Центральная лаборатория лекарственных препаратов, Сотруднический центр ВОЗ по гарантии качества основных лекарственных средств, Калькутта, Индия

Д-р G. L. Mattok, руководитель, отдел фармацевтической химии, Бюро исследований в области лекарственных препаратов, отдел охраны здоровья, Оттава, Онтарио, Канада

Д-р E. Njau, фармацевтический советник, MEDIPHARMA GmbH, Аруша, Объединенная республика Танзания

Проф. T. L. Paál, генеральный директор, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия (*председатель*)

Г-жа M. L. Rabouhans, заместитель секретаря, Британская фармацевтическая комиссия, Лондон, Англия (*докладчик*)

Д-р M. F. Saffar, главный инспектор, технический вице-директор, Национальная лаборатория контроля качества лекарственных препаратов, Министерство здравоохранения, Тунис, Тунис

Проф. T. Sodogandji, отдел фармакологии, факультет медицинских наук, Национальный университет Бенина, Котону, Бенин

Проф. Yang Zhong-Yuan, директор, Уханьский муниципальный институт по контролю лекарственных средств, Ухань, Китай (*заместитель председателя*)

Представители других организаций¹

Фармацевтическая ассоциация стран Содружества (ФАС) и Международная фармацевтическая ассоциация (МФА)

Проф. H. Blume, руководитель, Центральная лаборатория фармацевтов Германии, Эшборн, Германия

¹ Не смогли присутствовать: Комиссия Европейских сообществ, Брюссель, Бельгия; Организация Объединенных Наций по промышленному развитию (ЮНИДО), Вена, Австрия; Международная программа ООН по контролю над наркотическими средствами (ЮНДСП), Вена, Австрия.

Совет Европы

Д-р J.H.Miller, руководитель, Европейская фармакопейная лаборатория, Технический секретариат европейской фармакопеи, Страсбург, Франция

Европейская ассоциация свободной торговли (ЕАСТ) и Конвенция фармацевтических инспекций (КФИ)

Г-н G.H.Besson, старший чиновник по праву, секретариат ЕАСТ и секретарь, Конвенция фармацевтических инспекций и фармацевтическая оценка проекта докладов, Женева, Швейцария

Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (МФАФИФП)

Г-жа M.Cope, вице-президент по науке, Женева, Швейцария

Д-р O.Morin, научный исполнитель, Женева, Швейцария

Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ)

Д-р P.Carlevato, старший советник, Основные лекарственные средства, Нью-Йорк, шт.Нью-Йорк, США

Всемирная федерация фирм-изготовителей патентованных лекарственных средств (ВФФИПЛС)

Д-р J.A.Reinstein, генеральный директор, Лондон, Англия

Секретариат

Д-р J.F.Dunne, директор, отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария

Д-р E.Ehrin, менеджер, Контроль качества, Apoteksbolaget AB, Центральная лаборатория, Национальная корпорация шведских фармацевтов, Стокгольм, Швеция (*временный консультант*)

Д-р A.P.Mechkovski, руководитель, Гарантия качества, Отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария (*сосекретарь*)

Г-жа A.Wehrli, руководитель, отделение регулирующей поддержки, отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария (*сосекретарь*)

Д-р C.Wongpinairat, директор, отдел анализа лекарственных препаратов, Отделение медицинских наук, Министерство здравоохранения, Нонтанбури, Таиланд (*временный консультант*)

1. Введение

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов заседал в Женеве с 28 ноября по 2 декабря 1994 г. От лица Генерального директора заседание открыл д-р F.S.Antezana, помощник генерального директора, который подчеркнул всеобъемлющую роль Комитета экспертов, имеющего дело с широким спектром вопросов, касающихся общей гарантии качества фармацевтических препаратов. Кроме важнейших задач разработки и модернизирования соответствующих спецификаций лекарственных препаратов для *Международной фармакопеи*, он охарактеризовал и другие аспекты работы Комитета экспертов, направленной на оказание помощи государствам—членам ВОЗ, в особенности развивающимся странам. К ним относятся укрепление Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок, советы по организации и управлению лабораториями, по проверке качества лекарственных средств, а также рекомендации по деятельности и структуре небольших регламентирующих органов.

В мае 1994 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюции WHA47.11 — WHA47.17, связанные с лекарственными средствами и фармацевцией. Вновь были подтверждены принципы, заложенные в документах Комитета экспертов, касающиеся роли и деятельности небольших национальных регламентирующих органов и Системы удостоверения качества, принятой ВОЗ, и утверждены тексты руководств по надлежащей практике производства лекарственных средств. Ассамблея также обратилась с просьбой к Генеральному директору продолжить нормативную деятельность, которая обеспечивает стандарты, гарантирующие качество, безопасность и эффективность фармацевтических и биологических препаратов. В этой связи д-р Antezana обратил внимание на сложность вопросов регистрации лекарственных препаратов, получаемых из множественных источников. Он уверен, что Комитет экспертов сможет дать советы в областях, связанных с лекарственными препаратами, что чрезвычайно важно для многих национальных регулирующих органов.

Комитет подтвердил, что основная задача его обширной деятельности — это обеспечение того фундамента, на основе которого государства-члены могли бы разработать

всесторонний подход для гарантирования качества фармацевтических препаратов. Эксперты полагают, что их роль заключается в обеспечении этих государств технически простой, но достаточно гибкой моделью, которая бы служила и целью, и основой деятельности регулирующих организаций. По-видимому, некоторым государствам-членам необходимо приспособлять некоторые элементы этой модели к местным условиям. Желательно постепенно продвигаться к выполнению индивидуальных руководств. Собственные допущения, которые определяются местными нуждами и приоритетами, могут быть сделаны на стадии развития отдельной регулирующей системы. Комитет подчеркнул, что его задачей является помощь государствам-членам развивать устойчивую инфраструктуру, соответствующую гарантии качества, для того чтобы оптимизировать использование доступных ресурсов. Международные и региональные организации должны осуществлять соответствующую местную подготовку по внедрению руководств ВОЗ (развитие стратегий, адаптирование руководств) и помогать в применении систем ВОЗ.

2. **Международная фармакопея и связанная с ней деятельность**

2.1. **Спецификация качества для лекарственных веществ и лекарственных форм**

Комитету было приятно узнать, что том 4 *Международной фармакопеи* опубликован в Англии в 1994 г. и рекомендован для быстрой публикации его на других официальных языках ВОЗ, чтобы максимально увеличить полезность этого издания. То, что он будет широко использоваться, было очевидно из предварительных ответов, полученных при опросе потребителей. Секретариату рекомендовали продолжить сбор и анализ информации по использованию *Международной фармакопеи* для того, чтобы точнее проводить работу по спецификации лекарственных препаратов.

Комитет рассмотрел монографии, касающиеся лекарственных веществ, медицинских газов, таблеток и рекомендовал включить их в следующие тома. Предлагалось чаще публиковать материалы меньшими по объему сборниками, чтобы утвержденные тексты быстрее доходили до читателя.

Наметился прогресс в подготовке дополнительных монографий, касающихся веществ Примерного перечня основных лекарственных средств, публикуемого ВОЗ [1], и соответствующих лекарственных форм. Комитет подтвердил принципы оплаты специальных тестов в связи с токсичностью реагентов, о чем упомянуто в Двадцать девятом докладе [2] и томе 3 *Международной фармакопеи* [3].

2.2 Методология испытаний

Что касается отмены тестирования, то Комитет одобрил текст, описывающий метод “корзины и весла” для включения в *Международную фармакопею*. Ввиду значительного числа полученных сообщений необходимо продолжать консультации по соответствующим замечаниям, содержащим полезные советы. Следует тщательно подходить к включению в *Международную фармакопею* запретительных требований, высказанных в ряде монографий относительно таблеток и капсул. Любые дальнейшие рассмотрения должны быть основаны на сравнительной информации опубликованных спецификаций, компилированной Секретариатом.

Вслед за рассмотрением предварительно обсуждаемых текстов Комитет согласился, что включение теста на бактериальные эндотоксины соответствует *Международной фармакопеи*. Однако Комитет предложил подождать с окончательным решением в отношении такого теста до результатов проводимых инициативных мероприятий в рамках национальных и региональных программ по фармакопеи в отношении рассматриваемого эталонного эндотоксина и методологии. Комитет особенно надеется, что таким образом можно расширить метод получения лизатов из организмов разных видов, используемых в различных географических районах мира. Тем временем Комитет пожелал одобрить внутреннее используемое тестирование бактериальных эндотоксинов вместо тестирования на кроликах на пирогены всякий раз, когда подходящий тест на бактериальные эндотоксины был удовлетворительным для определенного продукта.

Исходя из полезности обсуждаемых документов, подготовленных Секретариатом о микробном загрязнении фармацевтических продуктов, к которым не предъявляются требования стерильности, Комитет рекомендовал продолжить работу в отношении важного аспекта качества продукта и внести конкретные предложения на следующем заседании.

Признавая, что готовый к использованию способ оценки частичного загрязнения инъектируемых препаратов высоко приоритетен для *Международной фармакопеи*, Комитет одобрил продолжение работы Секретариата по развитию требований, основанных на визуальном методе обследования, который в настоящее время рассматривается Комиссией по Европейской фармакопеи.

2.3. **Международные непатентованные наименования фармацевтических препаратов**

Комитет был проинформирован о деятельности в настоящее время программы “Международные непатентованные наименования (МНН) фармацевтических препаратов” [4]. Им было выпущено подготовленное “Руководство по графическому изображению химических формул” (приложение 1), чтобы способствовать унификации представляемых структурных формул.

2.4. **Международные эталонные химические вещества и Международные инфракрасные спектры**

2.4.1. **Установление эталонных веществ**

Четырнадцать новых Международных эталонных химических веществ¹ были приняты Комитетом в соответствии с процедурой, описанной в Тридцать втором докладе [5]. Было отмечено, что прежде введенное эталонное вещество — аммонийная соль 4-эпитетрациклина — было удалено и заменено 4-эпитетрациклина гидрохлоридом.

Общий набор сейчас включает 166 Международных химических эталонных веществ и 12 веществ с эталонными значениями температуры плавления (приложение 2).

Комитету было интересно ознакомиться с предварительной информацией, касающейся использования эталонных

¹ Амоδιαхина гидрохлорид, бацитрацин цинка, беклометазона дипропионат, дексаметазон фосфорной кислоты, дексаметазон фосфата натрия, дофамина гидрохлорид, фрамицетина сульфат, (-)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-гидразино-2-метиаланин, лиотиронин натрия, неамина гидрохлорид, пробенецид, пирантела эмбонат, спектиномицина гидрохлорид, винкристина сульфат.

веществ, которая поступала в виде ответов потребителей на вопросы, и было предложено, чтобы Сотруднический центр ВОЗ по эталонным химическим веществам и в дальнейшем продолжал проводить такие опросы. Это особенно важно для выяснения, в какой степени эталонные вещества действительно используются в качестве рабочих стандартов по сравнению с намерениями, т.е. как с помощью первичных стандартов калибруются местные рабочие стандарты. Было также предложено, чтобы этот аспект их использования привлек внимание тех, кто заказывает эталонные вещества.

Комитет выразил благодарность Сотрудническому центру ВОЗ по эталонным химическим веществам за их работу и Национальной корпорации фармацевтов Швеции за финансовую поддержку программы ВОЗ по Международным эталонным химическим веществам.

2.4.2. **Эталонные инфракрасные спектры**

Помимо спектров, предложенных на предыдущем заседании Комитета, приняты шесть дополнительных Международных эталонных инфракрасных спектров¹. Те, которые перечислены в приложении 3, могут быть получены в Сотрудничающем центре ВОЗ по эталонным химическим веществам (Стокгольм, Швеция). Было отмечено, что в настоящее время утверждаются много дополнительных инфракрасных спектров. Точные инструкции для получения спектров будут приложены к каждому эталонному спектру. Комитетом были утверждены рекомендации для получения и применения инфракрасных спектров в фармацевтических анализах (приложение 4).

Сотрудничающий центр ВОЗ по Международным эталонным инфракрасным спектрам (Цюрих, Швейцария), который ответствен за получение эталонных спектров, предложил, чтобы в дальнейшем спектры записывались и на рассеивающем, и на трансформирующем инфракрасном спектрофотометрах Фурье (FTIR), для того чтобы учитывать наличие спектрофотометрического оборудования. Это предложение было утверждено Комитетом. Те, кто заказывает спектры, должны указывать требуемый тип. Для того чтобы облегчить обмен данными и их использование

¹ Колхицин, эритромицина стеарат, глибенкламид, сальбутамол, сальбутамол сульфат, сульфадоксин.

с помощью компьютерного поиска спектров, Комитет предложил, чтобы спектральные компьютерные файлы FTIR создавались в формате, рекомендованном Объединенным Комитетом по атомным и молекулярным свойствам.

3. **Методология простых испытаний**

Комитетом был отмечен прогресс в разработке тестов в дополнение к уже опубликованным ВОЗ в работах *Basic tests for pharmaceutical substances* и *Basic tests for pharmaceutical dosage forms* [6, 7]. Он рекомендовал, чтобы эти публикации стали доступными на всех официальных языках ВОЗ, так как это значительно повысит их полезность. Комитет подчеркнул, что эти тесты были специально созданы с целью минимального потребления реактивов и оборудования. Исключены реактивы, которые неустойчивы, коррозионны, дороги и трудно доставаемы. Комитет утвердил публикации тех тестов, которые были окончательно отработаны, и высказал некоторые предложения, как ускорить проверочные процессы. Он рекомендовал, дабы избежать задержки в поступлении информации об имеющихся тестах, чаще рассматривать публикации с набором таких тестов. Было предложено также расширить объем следующей публикации об основных тестах, с тем чтобы включить дополнительную информацию и рекомендации относительно других методологий простых тестов. Дискуссионные работы, касающиеся аналитической оценки фармацевтического регулирования [8], могут служить ценным предисловием таких дополнительных разделов. Комитет понимает необходимость принятия во внимание различных приоритетов и стадий создания национальных лабораторий по контролю лекарственных препаратов и помощи им в улучшении использования доступных источников.

Обеспечение рекомендациями и информацией относительно методологии простых испытаний дополняет работу Комитета по фармакопейным спецификациям. В то время как последние были существенной частью независимой оценки общего качества препарата, более простые тесты были ценным инструментом для первичного скрининга, который играет важную роль в определении поддельных и фальшивых продуктов. В качестве примера соответствующей упрощенной технологии анализа Комитет утвер-

дил необходимость применения наборов для метода хроматографии в тонком слое (ХТС), эталонные таблетки и связанные с ними материалы [9], которые были оценены в ряде государств—членов ВОЗ.

4. **Стабильность лекарственных форм**

4.1. **Руководство по испытанию стабильности фармацевтических препаратов, содержащих определенные лекарственные вещества**

Комитет рассмотрел проект текста по тестированию стабильности, который первоначально был подготовлен Секретариатом и затем стал предметом расширенных консультаций. Узнав, что материалы по тестированию стабильности представляют собой оценку фармацевтической формы в окончательной упаковке, Комитет согласился с тем, что те же самые фундаментальные подходы должны применяться ко всем препаратам независимо от того, является ли активный ингредиент определенным лекарственным препаратом. В случаях, когда достаточная информация о химической стабильности активного ингредиента уже получена, это может учитываться в схеме упрощенного протокола испытаний. При внесении некоторых поправок в проект текста, которые отражают эти принципы яснее и учитывают замечания, предложенные Комитетом, руководство было принято (приложение 5). Доступность этого руководства особенно важна в связи с тем, что оно дает советы по тестированию стабильности препаратов, используемых в экстремальных климатических условиях, в которых находится большинство развивающихся стран. Таких советов недостаточно в других руководствах, например, составленных Международной конференцией по гармонизации (МКГ).

4.2. **Объединенное исследование ВОЗ/ЮНИСЕФ качества отдельных лекарственных средств, используемых в развивающихся странах**

Отмечая предварительные результаты этих очень полезных исследований [10], Комитет выразил беспокойство по поводу высокого показателя явного дефекта (до 10,8 %)

среди небольшого количества образцов препаратов, изученных до сих пор. В дополнение к рекомендации проводить более детальный анализ полученных результатов и расширить объем исследования, особенно лекарственных форм, содержащих антибиотики, Комитет предложил считать показатель дефекта не более 1 % соответствующим адекватному вниманию к вопросам разработки и получения продукта, надлежащей практики производства (НПП), соответствующих поставок и хранения.

5. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов

5.1. Принятие дополнительных руководств

Комитет принял три приложения в дополнение к основным руководствам по надлежащей практике производства фармацевтических препаратов (НПП), опубликованным как приложение 1 к Тридцать второму докладу [5]. В них даются дополнительные советы, касающиеся утверждения производственных процессов (приложение 6), а также производства препаратов для исследовательских работ при клинических испытаниях на людях (приложение 7) и производства медицинских препаратов из лекарственных растений (приложение 8).

5.2. Дальнейшие руководства по надлежащей практике производства

Комитету было приятно отметить, что готовятся тексты, касающиеся производства фармацевтических наполнителей и ответственности “уполномоченных лиц”, как определено в основном руководстве. В них содержатся общие советы, которые следует включить в руководство по надлежащей производственной практике.

Комитет рассмотрел дополнительное руководство по надлежащей практике производства, которое было подготовлено в рамках Инициативы по детским вакцинам и рассмотрено Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации препаратов. Проект руководства по инспекции производств биологических продуктов заложит хорошие основы для инспекции и должен помочь прояснить определенные

аспекты надлежащей производственной практики, которым уже уделено внимание в основном руководстве.

Комитет рекомендовал собрать документацию по надлежащей практике производства и родственные технические руководства в компендиум ВОЗ. Подобные всесторонние руководства должны стать очень ценным механизмом. Следует избегать опасности фрагментаций и всячески содействовать гармонизации родственных текстов.

6. **Правовые и административные аспекты функционирования национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств**

6.1. **Получение фармацевтических препаратов из различных источников: руководство по регистрационным требованиям к установлению взаимозаменяемости**

При приеме этого руководства (приложение 9) Комитет проводил расширенные консультации, которые состоялись после Тридцать третьего заседания [11]. Приятно было отметить, что руководство уже было выпущено для внутреннего пользования большинством государств—членов ВОЗ и получена положительная ответная реакция, особенно в отношении гибкости и ясности содержания руководства. Оно было построено так, чтобы позволить постепенно приспособлять стадии развития отдельных регистрационных систем к нуждам и особенностям органов национального здравоохранения. Руководство предназначено помогать регламентирующим органам в области лекарственных средств и международным организациям, связанным с приобретением фармацевтических препаратов, и обеспечить производителей набором необходимых требуемых данных. Комитет признал, что это руководство было только первым шагом, его необходимо поддержать обучением и советами по внедрению. Роль международных организаций должна быть решающей во внедрении этого руководства. Комитет рекомендовал рассмотреть возможность создания системы международных эталонных веществ.

6.2. **Принятая ВОЗ Система удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок**

Комитетом были приняты пересмотренные руководства по применению расширенной Системы удостоверения качества (приложение 10). Предложенное руководство и связанные с ним формы, опубликованные как приложение 3 к Тридцать второму докладу [5], были усовершенствованы последующими исследованиями на местах в ряде государств—членов ВОЗ и обсуждены на шестой и седьмой Международных конференциях, проводимых каждые 2 года, регулирующих органов в области лекарственных средств. Важность этой Системы была подтверждена на Сорок пятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции WHA45.29. В своей пересмотренной форме Система удостоверения качества предполагает обеспечить более строгий контроль посредством более эффективного обмена достоверной информацией. Комитет подчеркнул, что решение поставленных Системой задач будет зависеть от целостности, с которой она будет применяться государствами—членами ВОЗ. Между прочим, Комитет полагается на полную поддержку критериев права в экспортирующих странах и обоснование всех приобретений согласно Системе в странах-импортерах. В тех случаях, когда продукт производится исключительно на экспорт, сертификационные органы должны быть уверены, что качество стандартов будет тем же самым, что и применяемые к продуктам, производимых для продажи в стране-экспортере.

Комитет рассмотрел пути, по которым ВОЗ при обсуждении с регулирующими органами в области лекарственных средств может двигаться дальше по укреплению и внедрению этой Системы. Было признано, что необходимо давать больше советов и проводить обучение, связанное с выполнением этой Системы государствами—членами ВОЗ, импортирующими лекарственные препараты.

Соответствующее понимание значения этой Системы при ввозе лекарственных препаратов более эффективно следует поощрять в тесном контакте с органами, импортирующими лекарственные средства. Активная роль ВОЗ в применении Системы получила признание, и предполагается, что результаты недавних исследований ее применения [12]

будут использованы для направления деятельности ВОЗ в будущем, чтобы продвигать и поддерживать эту Систему. В качестве основы для обсуждения Комитет предложил, чтобы все те, кто применяет эту Систему, извещали ВОЗ о любых своих проблемах. Все жалобы могут быть изучены, и информация собрана с точки зрения предложения возможных санкций, таких, как уведомление о серьезных нарушениях Системы Всемирной ассамблеи здравоохранения.

Комитет напомнил, что сертификация активных фармацевтических препаратов была предусмотрена расширенным и пересмотренным вариантом Системы удостоверения качества, принятым на Сорок первой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1988 г. в резолюции WHA41.18. Он был информирован, что предложения, которые были сделаны в Тридцать третьем докладе, оформлены в качестве руководства как только руководства для окончательных продуктов будут утверждены Всемирной ассамблеей здравоохранения.

6.3. Руководящие принципы формулирования национального законодательства в области лекарственных средств

Комитет рассмотрел два проекта текстов, которые служат руководством при создании модели схемы законодательства и проекта закона для небольших регламентирующих органов по контролю фармацевтов и аптек, и пришел к заключению, что такое руководство должно быть немедленно введено в действие во многих странах, которые еще находятся в процессе создания системы регулирования и законодательства, касающихся лекарственных средств. Несмотря на то что другим странам также могут быть полезны эти проекты, Комитет считает что органы всегда должны быть осторожны при изменении систем и процедур, которые работают эффективно. Вступительные замечания к этим двум документам должны быть расширены, с тем чтобы яснее объяснить их тем, для кого они предназначены и помочь их приспособить к национальным потребностям. Более того, Комитет считает, что работа над этими текстами должна быть продолжена и полагает, что проекты могут быть опубликованы в одном из периодических изданий ВОЗ для расширения консультаций и перевода их на несколько языков.

6.4. Роль фармацевта

Комитет был проинформирован, что резолюция WHA47.12 о роли фармацевтов в поддержке пересмотренной стратегии ВОЗ в области лекарственных средств была принята на Всемирной ассамблее здравоохранения в 1994 г. на основе докладов двух глобальных конференций ВОЗ, состоявшихся в Нью-Дели в 1988 г. и в Токио в 1993 г. [13]. Комитет поблагодарил Международную фармацевтическую федерацию (МФФ) за проявленное внимание к текстам, касающимся надлежащей фармацевтической практики (НФП) в коммунальных и больничных аптеках, как это было принято на Конгрессе МФФ в 1993 г. [14]. Комитет приветствовал инициативу МФФ, поскольку это создает основу для внедрения принципов, воплощенных в резолюции WHA47.12. Однако для того чтобы текст был утвержден Комитетом, его необходимо расширить так, чтобы отразить современный аспект, касающийся особой ответственности фармацевта, связанной с гарантией качества фармацевтических препаратов по всей цепи распределения. Особое внимание следует обратить на современное недопустимое широкое распространение нестандартных и поддельных препаратов на некоторых национальных рынках.

6.5. **Примерные законодательные положения для модернизации национальных законодательных текстов, касающихся поддельных лекарственных средств**

Комитет, понимая важность и своевременность этого издания, выразил удовлетворение, что предварительный проект текста уже содержал примерные законодательные положения относительно поддельных лекарственных препаратов. Он рекомендовал, чтобы этот проект был рассмотрен экспертами, чиновниками по информации и теми, кто связан с заинтересованными неправительственными организациями, которые следует попросить прокомментировать технические и законодательные аспекты. Была признана важность установления законно звучащего определения “поддельных препаратов” и родственных терминов, так же как и даваемых советов относительно возможных регулирующих действий, проводимых с целью оградить рынок от проникновения поддельных лекарственных средств.

6.6. **Дополнительное руководство**

Комитетом был проведен критический обзор “Руководства по оценке препаратов из лекарственных растений”, выпущенного ВОЗ в виде неопубликованного документа в 1991 г. Было отмечено, что этот текст был широко распространен в государствах—членах ВОЗ и обсуждался на 6-й Международной конференции регламентирующих органов в области лекарственных средств, состоявшейся в Оттаве, Канада, в 1991 г. Признавая его полезность, Комитет утвердил этот текст (приложение 11).

Комитет приветствовал недавнюю публикацию двух руководств, в которых одобряется стратегия ВОЗ, связанная с гарантией качества, а именно *FIP Guidelines for drug procurement* (*Руководство МФФ относительно поставок лекарственных препаратов*) [15] и нового переработанного издания *Management of drug purchasing, storage and distribution: manual for developing countries* (*Управление приобретением, хранением и распределением лекарственных препаратов: справочник для развивающихся стран*) [16]. Эти руководства были разработаны секцией фармацевтов МФФ, связанных с промышленностью, совместно с Фондом фармации и здравоохранения Германии (e.V.).

Также было отмечено *Руководство по управлению, связанному с гарантией качества*, подготовленное Департаментом медицинских наук Министерства здравоохранения Таиланда. Комитет считает, что принципы, заложенные в этом справочнике, могут быть ценны не только для лабораторий по контролю качества лекарственных препаратов, но также и для регулирующих органов, ответственных за медикаментозные средства. Тайское руководство вместе с проектом руководства, включающим требования к системе качества для инспекторов МФФ, подготовленным Фармацевтической инспекционной конвенцией (ФИК), могут стать основой для разработки национальных и/или международных рекомендаций для усиления возможностей регулирующих органов в области лекарственных средств.

Ряд публикаций и документов ВОЗ, касающихся основных лекарственных средств, был представлен Комитету в качестве информации.

6.7. Обучение специалистов

Комитет был проинформирован о большом разнообразии деятельности по подготовке специалистов, связанных с деятельностью национальных регулирующих органов, в которую была вовлечена ВОЗ через отдел в области лекарственных средств со времени предыдущего заседания Комитета. Сюда относится следующее.

- Обучение с использованием пакета программного обеспечения, предназначенного для поддержания процесса регистрации лекарственных препаратов, разработанного ВОЗ при финансовой поддержке правительств Германии и Италии. На сегодня эта система введена и на местах осуществляется в более чем 20 государствах—членах ВОЗ. Важная цель — это усиление технического сотрудничества между развивающимися странами путем обеспечения базы обучения в рамках национальных органов, отобранных на региональной основе. С этой целью были выбраны Куба, Гватемала, Тунис, Венесуэла и Зимбабве.
- Региональные и субрегиональные курсы по административным аспектам контроля лекарственных средств были организованы Фондом международного развития Германии (DSE).
- Семинары по гарантии качества были спонсированы ВОЗ и Международной федерацией ассоциаций фирм—изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA).
- Совместное спонсорство (и участие в нем) обучения инспекторов и регуляторов лекарственных средств наряду с другими программами ВОЗ и ООН. К ним относятся особенно программа ВОЗ по токсикомании, Международная программа ООН по контролю лекарственных средств, специальная программа исследования, развития и подготовки научных исследований в области воспроизводства населения ПРООН/ЮНФПА/ВОЗ и Всемирного банка, а также программа действия ВОЗ в области основных лекарственных препаратов.
- Начало обучения и сотрудничество лабораторий в области контроля качества лекарственных средств, особенно в Африканском регионе.
- Интенсивное обучение на 12-месячных курсах, организованных Университетом Брадфорда, Англия, предназначенных в основном для фармацевтов, работающих в государственном секторе развивающихся стран, а также новых независимых государств бывшего Советского Союза.

- Обучение инспекторов в области Надлежащей практики производства лекарственных препаратов в сотрудничающем центре ВОЗ по информации в области лекарственных средств и гарантии качества в Венгрии. Осуществляется по запросу.

Кроме вышеупомянутого, продолжает действовать система обучения аналитиков и инспекторов, работающих во властных регулирующих органах в области лекарственных средств, предложенная IFRMA и Всемирной федерацией производителей патентованных медикаментозных средств (WFRPM) и координируемая ВОЗ через отдел управления и политики в области лекарственных средств.

7. Гарантия качества в системах снабжения

7.1. Руководство по процедурам импорта фармацевтических препаратов

Комитет утвердил руководство по процедуре импорта фармацевтических препаратов, представленное в приложении 12, которое было разработано в процессе интенсивных консультаций. Принятое руководство учитывает потребности и имеющиеся ресурсы развивающихся стран. Оно предназначено для обеспечения основ эффективного контроля фармацевтических препаратов в специализированных точках ввоза, а также для создания основы сотрудничества между различными заинтересованными сторонами.

7.2. Руководство по инспекции каналов распространения лекарственных средств

Комитет отметил прогресс, достигнутый в разработках рекомендаций по инспекции систем распространения, и одобрил консультационную деятельность Секретариата в этой области.

8. Терминология

Комитет отметил, что ВОЗ подготовила список терминов, связанных с гарантией качества, совместно с их опреде-

лениями. Был одобрен проект по упорядочению терминологии. Однако Комитет понимает, что упорядочение всех терминов в глобальном масштабе — чрезвычайно трудная задача. Перечень ключевых терминов с их определениями может оказаться полезным в упорядочении терминологии, применяемой в публикациях и документах ВОЗ. Впоследствии перевод этих ключевых терминов на другие официальные языки ВОЗ должен облегчить продвижение и понимание этих материалов.

Благодарность

Комитет выражает особую благодарность г-же M.Schmid, Гарантия качества, д-ру S.Kopp-Kubel, Поддержка регулирующей деятельности, д-ру J.Idänpää-Heikkilä, Отдел управления и политики в области лекарственных средств ВОЗ, Женева, Швейцария, которые участвовали в подготовке и проведении заседания.

Комитет также приносит благодарность за ценный вклад в работу следующим институтам и лицам:

Сотрудничающему центру ВОЗ по контролю качества лекарственных средств, административные лаборатории по лечебным товарам, отдел социальных служб и здравоохранения, Уоден, Австралийская столичная территория, Австралия; Сотрудничающему центру ВОЗ по гарантии качества лекарственных средств, Национальный институт по контролю фармацевтических и биологических продуктов, Небесный храм, Пекин, Китай; Сотрудничающему центру по биофармацевтическим аспектам контроля качества лекарственных средств, биофармацевтическая лаборатория, факультет фармации, Университет Клермон-Феррана, Клермон-Ферран, Франция; Сотрудничающему центру ВОЗ по изучению стабильности лекарственных средств, Региональный и университетский госпитальный центр, Нант, Франция; Сотрудничающему центру ВОЗ по информации в области лекарственных средств и гарантии качества основных лекарственных средств, Центральная лаборатория лекарственных препаратов, правительство Индии, Калькутта, Индия; Сотрудничающему центру по гарантии качества основных лекарственных средств, Национальная лаборатория контроля качества лекарственных средств и пищевых продуктов, Генеральная дирекция по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов, Министерство здравоохранения, Джакарта, Индонезия; Сотрудничающему центру ВОЗ по контролю качества лекарственных средств, Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств, Министерство здравоохранения, Москва, Российская федерация; Сотрудничающему центру ВОЗ по контролю гарантии качества лекарственных средств, лаборатория

фармации, отдел науки, Институт научной и судебной медицины, Сингапур; Сотрудничающему центру ВОЗ по эталонным химическим веществам, Национальная корпорация шведской фармации, Центральная лаборатория, Стокгольм, Швеция; Сотрудничающему центру ВОЗ по эталонным инфракрасным спектрам, Швейцарский федеральный институт технологии, Цюрих, Швейцария; Сотрудничающему центру ВОЗ по гарантии качества основных лекарственных средств, отделение медицинских наук, Министерство здравоохранения, Бангкок, Таиланд.

Проф. I. Addae-Mensah, факультет химии, Университет Ганы, Легон/Аккра, Гана; г-же W. Akhurst, секция фармацевтической химии, Управление по терапевтическим товарам, Воден, Австралийская столичная территория, Австралия; проф. P. I. Akubue, Факультет фармацевтических наук, Нсукка, Нигерия; д-ру H.-F. Ali, Ciba-Geigy, фармацевтический отдел, Служба гарантии качества, Базель, Швейцария; д-ру S. L. Ali, Ассоциация фармацевтов Центральной лаборатории Германии, Эшборн, Германия; д-ру A. B. Ahmad, Министерство здравоохранения, отделение фармации, Куала Лумпур, Малайзия; д-ру P. Becker, Федеральный институт лекарственных средств и медицинских приборов, Берлин, Германия; д-ру J. V. Bergen, Совет по заимствованным наименованиям США, Чикаго, шт. Иллинойс, США; д-ру R. Boudet-Dalbin, факультет фармацевтических наук и биологии, Университет Rene Descartes, Париж, Франция; г-ну D. Brougham, отделение здравоохранения, Британская лаборатория фармакопейной комиссии, Станмор, Мидлсекс, Англия; г-же J. Busch, Ciba-Geigy, Фармацевтическое отделение, Регистрация лекарственных препаратов, Базель, Швейцария; д-ру M. N. Caetano Pisciotto, Федеральные общественные службы, Университет Пернамбуко, Ресифи, Бразилия; д-ру G. Carr, Кембридж, Англия; г-ну A. C. Cartwright, отделение здравоохранения, Агентство медицинского контроля, Лондон, Англия; г-ну P. Castle, Совет Европы, Комиссия Европейской фармакопеи, Страсбург, Франция; д-ру J. S. Davis, операции по компендиуму, Управление по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами, Роквилл, шт. Мэриленд, США; д-ру T. Deeks, Центр исследований и развития, Marion Merrell Dow, Виннерш, граф. Беркшир, Англия; проф. Nguyen Thanh Do, факультет фармации, Ханойский колледж фармации, Ханой, Вьетнам; проф. E. Doelker, Женевский Университет, Женева, Швейцария; г-же C. P. Easter, Merck & Co., Службы стабильности во всем мире, Вест Поинт, шт. Пенсильвания, США; д-ру P. Emafo, Лагос, Нигерия; д-ру K. Feiden, Министерство здравоохранения, Бонн, Германия; д-ру R. Freimanis, Совет по заимствованным наименованиям, США, Чикаго, Иллинойс, США; д-ру H. Fukuda, Общество японской фармакопеи, Токио, Япония; г-ну B. M. Graham, Австралийские коды НПП, Управление по терапевтическим товарам, Чатсвуд, Австралийская столичная территория, Австралия; д-ру W. Grimm, Биберах, Германия; проф. A. A. Haggag, Факультет фармации, Университет Танты, Танта, Египет; г-ну J. A. Halperin, Фармако-

пейная конвенция США, Роквилль, шт. Мэриленд, США; д-ру Н. Hoffmann, Кельхайм в Таунусе, Германия; г-ну K. Inari, отделение наркотических средств, Министерство здравоохранения и благосостояния Токио, Япония; д-ру K. Johnson, отделение информации по лекарственным средствам, Фармакопейная конвенция США, Роквилль, шт. Мэриленд, США; д-ру K. Kawamura, Химическая индустрия Такеда, отделение продукции, Токио, Япония; д-ру E. Keller, Ciba-Geigy, фармацевтическое отделение, Службы гарантии качества, Базель, Швейцария; д-ру I. O. Kibwage, отделение анализа лекарственных средств и научно-исследовательский отдел, факультет фармации, Университет Найроби, Найроби, Кения; г-ну O. S. Keiviet, Датская ассоциация нововведений в фармацевтической индустрии, Нефарма, Утрехт, Нидерланды; г-ну A. Kilan, Арабский союз производителей фармацевтических препаратов и медицинских приборов (AUPAM), Амман, Иордания; д-ру С. Ключеву, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация; д-ру С. Koller, Zyma, Нион, Швейцария; д-ру M. Korteweg, Международная корпорация Bristol-Myers Squibb, Научно-исследовательский фармацевтический институт, Всемирное регулирующее соглашение, Брюссель, Бельгия; д-ру С. Kumkumian, Оценка лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Роквилль, Мэриленд, США; г-ну M. J. LeBelle, Бюро научных исследований лекарственных препаратов, Управление по лекарственным препаратам, отделение охраны защиты здоровья, Оттава, Онтарио, Канада; г-ну J. Lanet, Qualassur, Париж, Франция; д-ру K. L. Loening, Топтерм, Колумбус, шт. Огайо, США; проф. L. Martines, Государственный институт по контролю лекарственных препаратов, Братислава, Словакия; г-же I. Mercier, Национальная фармакопейная комиссия, Агентство по медикаментозным средствам, Сан-Дени, Франция; г-же J. E. Merritt, Служба химических терминов, Колумбус, шт. Огайо, США; д-ру J. Mikeska, Государственный институт по контролю лекарственных препаратов, Фармакопейная комиссия; Научный совет Министерства здравоохранения, Прага, Чешская Республика; д-ру N. Miyata, отделение органической химии, национальный институт наук о здоровье, Токио, Япония; г-же E. M. Cortes Montejano, Министерство здравоохранения и торговли, Мадрид, Испания; проф. R. C. Moreau, Французская фармакопейная комиссия, Париж, Франция; проф. B. Mulumba, факультет фармации, Университет Браззавиля, Браззавиль, Конго; г-же С. A. Murcott, Ciba-Geigy, фармацевтическое отделение, Регистрация лекарственных препаратов, Базель, Швейцария; д-ру G. S. Murray, Madaus, Кельн, Германия; д-ру R. A. Nash, Колледж фармации и родственных медицинских профессий, Университет св. Джона, Ямайка; шт. Нью-Йорк, США; д-ру J. D. Nicholson, Лаборатория медицинских анализов, Отделение фармацевтических наук, Королевское фармацевтическое общество Великобритании, Эдинбург, Шотландия; д-ру Ng Tju Lik, отделение научных служб, Институт науки и судебной медицины, Сингапур; проф. A. A. Olaniyi, Медицинский колледж, отделение фармацевтической

химии, Университет Ибадана, Ибадан, Нигерия; г-же L.S.Oresic, Национальный медицинский институт, Загреб, Хорватия; проф. S.Philianos, Лаборатория фармакогнозии, Афинский университет, Афины, Греция; д-ру J.Portych, Государственный институт контроля лекарственных средств, Прага, Чешская Республика; д-ру M.Rafiee-Tehrani, Колледж фармации, Университет медицинских наук, Тегеран, Исламская Республика Иран; проф. Z.Reiner, Министерство здравоохранения, Загреб, Хорватия; д-ру J.-L.Robert, Национальная лаборатория здравоохранения, отделение токсикологии и фармацевтической химии, Люксембург, Люксембург; д-ру E.G.Salole, отделение фармацевтических наук, Королевский колледж, Университет Стратклайда, Глазго, Шотландия; д-ру K.Satiadarma, отделение фармации, Институт технологии, Бандунг, Индонезия; д-ру J.Schill, Регулирующая поддержка, отдел управления и политики в области лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария; г-ну R.Schmitt, Европейский совет химической индустрии, сектор группы отделов, Брюссель, Бельгия; д-ру J.Sharp, Вудлей, граф. Беркшир, Англия; д-ру M.Siewert, отделение Контроля качества, Hoerchst, Франкфурт-на-Майне, Германия; д-ру S.Singh, отделение фармацевтических наук, Panjab, Университет, Кандигар, Индия; г-ну K.Sinivuo, Национальная лаборатория контроля лекарственных препаратов, Хельсинки, Финляндия; д-ру P.Sornkom, отделение медицинских наук, Министерство здравоохранения, Бангкок, Таиланд; д-ру K.Thomae, Биберах, Германия; проф. M.Traisnel, факультет фармации, Индустриальная фармакотехнология, Университет Лилля, Лилль, Франция; д-ру J.-M. Trapsida, лаборатория контроля, Национальная лаборатория фармацевтических и химических препаратов, Ниамей, Нигер; д-ру R.W.Tribe, Секция аудита и лицензирования НПП, филиал согласования, Управление терапевтическими товарами, Воден, Австралийская столичная территория, Австралия; г-ну R.B.Trigg, Британская комиссия по фармакопее, Лондон, Англия; д-ру H.Trogus, Ciba-Geigy, фармацевтический отдел, Службы гарантии качества, Базель, Швейцария; проф. Tu Guoshi, Национальный институт контроля фармацевтических и биологических продуктов, Министерство здравоохранения, Пекин, Китай; проф. J.-L.Veuthey, отдел фармации, Аналитическая химия, Женевский университет, Женева, Швейцария; д-ру W.Wieniawski, Польская комиссия по фармакопее, Варшава, Польша; д-ру M.Zahn, Knoll, Людвигсхафен, Германия.

Список литературы

1. *Использование основных лекарственных средств. Примерный перечень основных лекарственных средств (восьмой перечень). Шестой доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1996 (Серия технических докладов ВОЗ, № 850).*

2. *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Двадцать девятый доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1986 (Серия технических докладов ВОЗ, № 704).
3. *Международная фармакопея. Издание третье, том 3. Спецификации для Контроля качества фармацевтических препаратов.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1990.
4. *International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Cumulative list No. 9.* Geneva, World Health Organization.
5. *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
6. *Basic tests for pharmaceutical substances.* Geneva, World Health Organization, 1986.
7. *Basic tests for pharmaceutical dosage forms.* Geneva, World Health Organization, 1991.
8. **Layloff TP.** *Analytical chemical considerations in pharmaceutical regulation.* Geneva, World Health Organization, 1994 (неопубликованный документ PHARM/94.273; можно получить по запросу из Quality Assurance, Division of Drug Management and Policies. World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
9. **Flinn PE, Kenyon AS, Layloff TP.** A simplified TLC system for qualitative and semi-quantitative analysis of pharmaceuticals. *Journal of liquid chromatography*, 1992, **15**(10): 1639—1653.
10. *Report on the joint WHO/UNICEF study "Quality of selected drugs at the point of use in developing countries" 1993.* Geneva, World Health Organization, 1994 (неопубликованный документ WHO/PHARM/94. 588; можно получить по запросу из the Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, 1211, Geneva 27, Switzerland).
11. *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать третий доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995 (Серия технических докладов ВОЗ, № 834).
12. *Report on the assessment of the use of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce.* Geneva, World Health Organization, 1994 (неопубликованный документ WHO/DAP/94.21; можно получить по запросу из the Action Programme on Essential Drugs, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

13. *The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group, New Delhi, India, 13–16 December 1998: Report of a WHO meeting, Tokyo, Japan, 31 August-3 September 1993* (неопубликованный документ; можно получить по запросу из Regulatory Support, Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
14. *Good Pharmacy Practice in community and hospital pharmacy settings (GPP)* (неопубликованный документ, 1993; можно получить по запросу из the International Pharmaceutical Federation (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, The Hague, Netherlands).
15. *FIP guidelines for drug procurement*. The Hague, International Pharmaceutical Federation (FIP) (неопубликованный документ; можно получить бесплатно из the International Pharmaceutical Federation (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, The Hague, Netherlands).
16. **Dörner G**, ed. *Management of drug purchasing, storage and distribution: manual for developing countries*, 3rd ed. Aulendorf, Germany, Editio Cantor Verlag, 1992 (reprinted from *Drugs made in Germany*, Vol. 35(2/3); можно получить бесплатно из the International Pharmaceutical Federation (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, The Hague, Netherlands, or the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA), 30 Rue de St-Jean, 1211 Geneva, Switzerland).

Приложение 1

Руководство по графическому представлению химических формул

1. Введение	22
2. Ациклические структуры	25
3. Циклические структуры	28
4. Ионные структуры	32
5. Изотопно модифицированные соединения	35
6. Координационные соединения	36
7. Стереохимия	39
8. Углеводы	45
9. Стероиды	47
10. Терпеноиды	48
11. Простаноиды	49
12. Алкалоиды	50
13. Антибиотики	51
14. Полипептиды	53
15. Полимеры	57
Благодарность	59
Список литературы	59

1. Введение

- 1.1. Химические названия и структуры должны изображаться правильно и определенно в фармакопеях и компендиумах. Что касается номенклатурных соглашений, то читатель может обратиться к рекомендациям Международного союза теоретической и прикладной химии [1, 2].
- 1.2. Эти руководства предназначены помогать научным работникам правильно изображать структурные формулы. Хотя

это только рекомендации, но следовать этим принципам часто не всегда возможно. Таким образом, придерживаться этих руководств следует как можно ближе, насколько это возможно, но с некоторыми исключениями их можно приспособить к обстоятельствам, когда необходимо дать точное изображение структурной формулы. Детали формулы, такие, как длина связей, положение нижнего или верхнего знака, близость присоединения отдельных атомных символов, будут зависеть от метода, используемого при изображении формулы, будь то компьютерное построение или учебник.

- 1.3. Где только возможно, структура должна быть:
- расположена скорее горизонтально, чем вертикально;
 - изображена так, чтобы читать слева направо; атом с самым высоким номером в ациклической структуре должен быть расположен слева, а системная нумерация должна снижаться слева направо.
- 1.4. Нумерация колец осуществляется в соответствии с установленной химической номенклатурой. Где это возможно, кольца должны нумероваться в направлении по часовой стрелке.

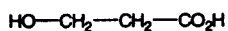
- 1.5. Связи между атомами и/или группами должны быть изображены черточками. В общем, структура должна быть представлена полностью, с заполненными кольцами. Однако определенные распространенные группы атомов могут быть представлены в сокращенном виде, как, например:

—CH_3 метил	—CHO формил	$\text{—CO}_2\text{H}$ карбокси	—CO_2^- карбоксилат	—CN циано
—NC изоциано	—OH гидрокси	—OCH_3 метокси	$\text{—SO}_3\text{H}$ сульфо	—SO_3^- сульфонат
—NH_2 амино	—NO_2 нитро	—N_3 азидо		

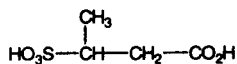
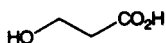
- 1.6. Символы для таких групп, как —Me , —Et , —Pr , —Ph и т.д. часто используются для экономии места.
- 1.7. Громоздкие группы, такие, как *три*-бутил (1,1-диметил-этил) часто изображаются как $\text{—C(CH}_3)_3$. Гидроксиметильные и аминометильные группировки могут быть представлены в развернутом или сокращенном виде:



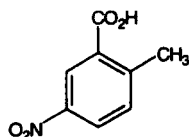
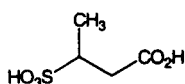
- 1.8. Полиатомная группа представляется так, чтобы атом, который непосредственно связан с оставшейся структурой, изображался вплотную к связывающей черточке:



или



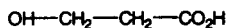
или



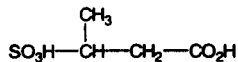
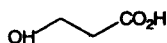
не

не

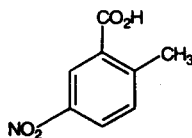
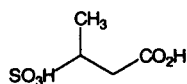
не



или



или



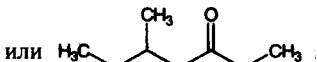
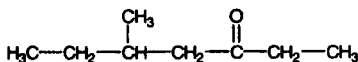
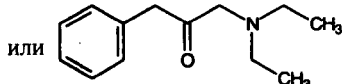
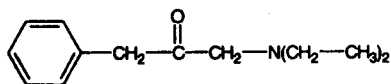
- 1.9. Карбонильные группы в кетонах обозначаются как:



или



или



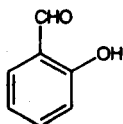
Альдегиды скорее представляются в виде сокращенной формулы, чем в виде развернутого варианта:



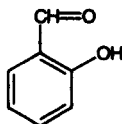
не



или



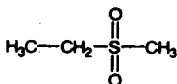
не



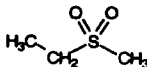
1.10. Сульфонильная группа обозначается как:



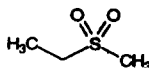
или



или



или



скорее, чем в виде сокращенной формы: $\text{—SO}_2\text{—}$

Сульфинильная группа изображается как:



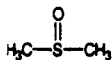
или



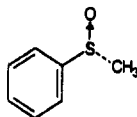
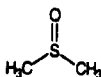
или



скорее, чем в виде сокращенной формы —SO— ; последний вариант удобен для распознавания хиральных соединений:

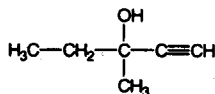
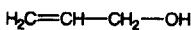


или



2. Ациклические структуры

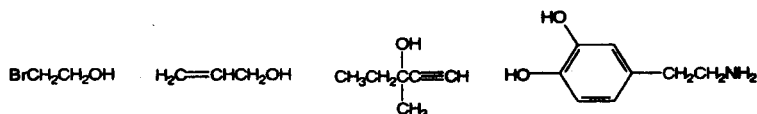
2.1. В ациклических структурах одинарная связь показана черточкой, если не используются пунктирная, волновая или в виде клина линии для обозначения стереохимии¹, углерод-углеродная и углерод-гетероатомная двойная связь обозначается в виде двойной черты, тройная связь — в виде трех черточек:



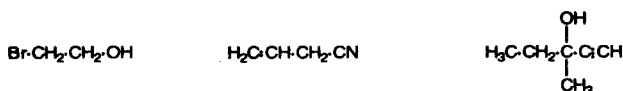
2.2. При начертании формул с помощью компьютера, так как вставка черточек требует времени, одинарную связь в виде черточки между атомами алифатической цепи изображать необязательно. Тем не менее в сокращенной форме:

¹ Связь, которая расположена ниже уровня бумаги, обозначается в виде прерывистой линии, а связь, расположенную выше этого уровня, представляют в виде клина, в то время как связь неизвестных конфигураций — в виде волновой линии.

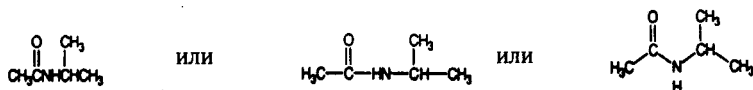
- черточки используются для того, чтобы показать одинарную связь между заместителем и цепью или между цепью и кольцом;
- двойные или тройные черточки используют для того, чтобы показать соответственно двойные и тройные связи;
- черточки, прерывистые линии или клинышки применяются для изображения стереохимии¹.



Иногда черточки заменяются точками, но это не рекомендуется:



2.3. Ациклические цепи могут быть представлены или линейно, или в виде линий, идущих под углом друг к другу. Последний выбор предпочтительнее, так как иногда это облегчает восприятие того, как один атом присоединяется к следующему, и, следовательно, лучше представлена конфигурация тех структур, в которых существуют хиральные центры (см. раздел 7).



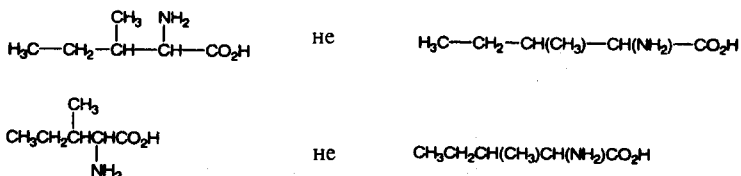
Последняя формула может быть упрощена путем удаления обозначения углерода "С" из центрального скелета и значения водорода "Н", наличие которых предполагается. Таким образом, углеродная цепь представлена в виде серии линий под углом друг к другу с концевыми группами, которые пишутся полностью:



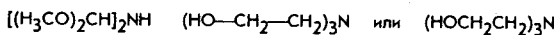
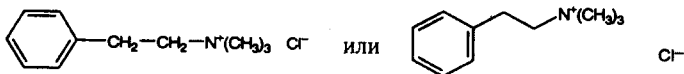
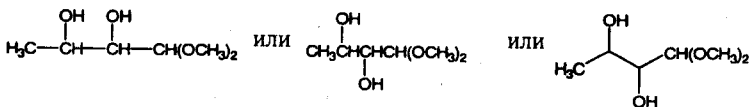
Такая форма представления структуры особенно полезна, когда имеют дело с длинными углеродными цепями, и часто применяется в химической литературе. Кроме того, эта та форма, которая используется в программах компьютерной графики.

2.4. Группы, которые расположены с левого конца формулы, всегда представлены наоборот, за исключением тех случаев, когда формула дается в компактном виде без черточек.

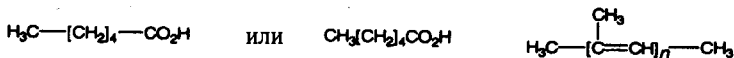
2.5. Единственные заместители (моно- или полиатомные) в скобки не заключают и вводят в построение молекулы, но связь показывают с помощью черточек:



2.6. Когда несколько идентичных групп связаны с одним и тем же атомом, они часто показаны в скобках, и подпись справа обозначает число этих групп. В этом случае черточки не используются для указания связей:



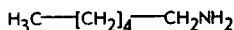
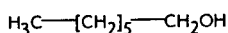
2.7. В ациклических цепях, которые состоят из большого числа идентичных групп, эти группы могут быть заключены в квадратные скобки, их число обозначается припиской справа:



В общем, точки связывания между примыкающими повторяющимися группами не показываются, но бывают ситуации, когда они могут быть выделены, чтобы избежать двусмысленности (см. раздел 15).

2.8. В полиметиленовой цепи, если один конец связан с гетероатомом, метиленовая группа, связанная с гетероатомом,

может быть вынесена за скобки, если необходимо показать сокращенную группу, такую, как гидроксиметильная, аминометильная и т.д.:

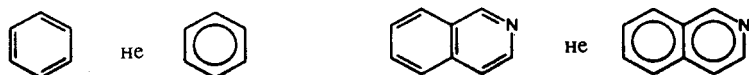


3. Циклические структуры

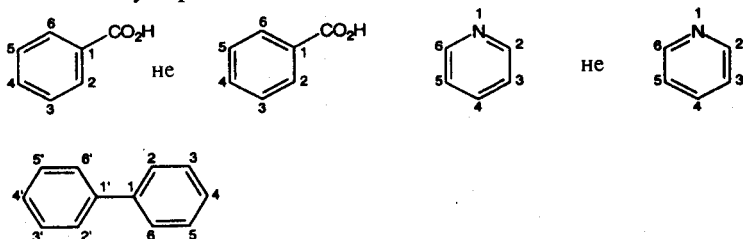
- 3.1. Показанные на рисунке кольца представляют собой, в основном, многоугольники. Символы углеродных атомов, которые образуют кольца, не показаны, но изображены в виде вершин углов кольцевой структуры. Атомы водорода, связанные с ними, не представлены, если нет необходимости отразить стереохимию. Символы других атомов (не углерода) изображаются целиком с атомами водорода, связанными с ними, но без связей, обозначенных черточкой. Одинарная, двойная и тройная связи указываются следующим образом:



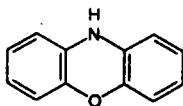
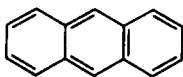
- 3.2. В ароматических системах кольца не должны использоваться для изображения нелокализованных электронов. Вместо этого изменяющиеся одинарные и двойные связи показываются следующим образом (изображение Кекуле):



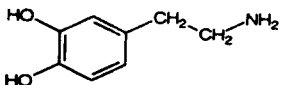
В моноциклических ароматических соединениях двойные связи должны располагаться ниже по отношению к возможной нумерации:



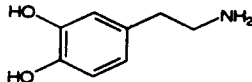
- 3.3. В соединенных полициклических системах двойные связи следует показывать так, чтобы слитные связи располагались наитеснейшим образом к стороне правой руки:



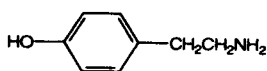
- 3.4. Шестичленные кольца должны иметь угол при изображении связи с основной структурой, а не горизонтальную линию, а присоединенная цепь изображается в виде линий под углом друг к другу (что также предпочтительнее и для ациклических цепей, см. раздел 2.3):



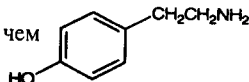
или



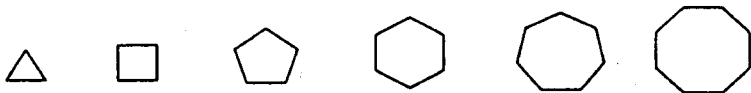
- 3.5. Изображение кольца с горизонтальными связями в основании, однако, предпочтительнее в том случае, когда цепь представлена в компактной форме:



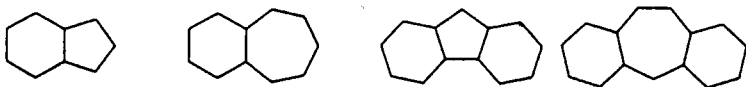
предпочтительнее, чем



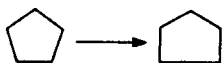
- 3.6. Кольца изображаются в виде правильных многоугольников, когда они содержат до 8 атомов:



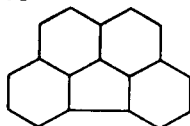
- 3.7. Везде, где возможно, рисуют правильные многоугольники для изображения слитных колец циклической структуры соединений:



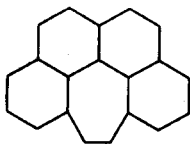
- 3.8. Однако в слитных полициклических системах правильность многоугольников может быть нарушена для того, чтобы поддержать симметрию структуры:



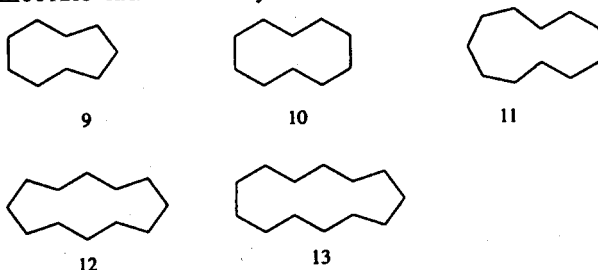
в



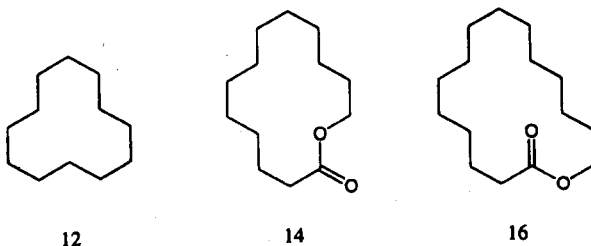
в



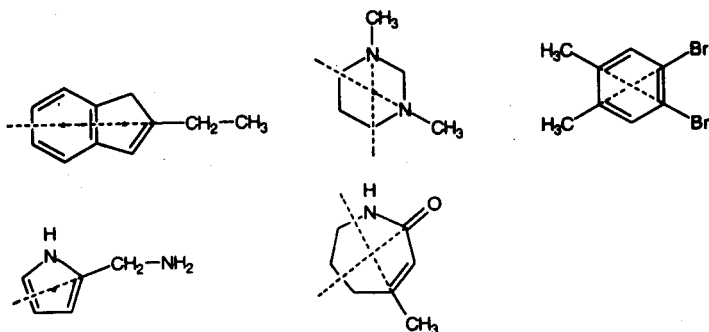
- 3.9. Кольцевые структуры с числом углов более 8 могут быть изображены с вогнутыми углами. В связи с рекомендациями службы химических рефератов (CAS) такие структуры следует изображать в виде соединенных колец с пятью, шестью или семью углами:



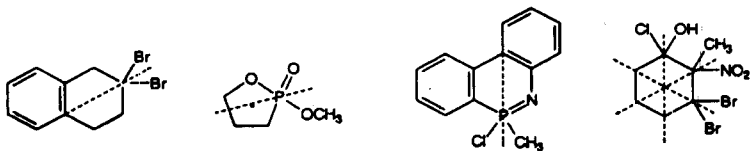
- 3.10. Однако этим рекомендациям не всегда приходится следовать, особенно в случаях таких больших кольцевых структур, как макролидные антибиотики, в составе которых часто присутствуют более или менее громоздкие заместители, и необходимо показывать стереохимическую конформацию:



- 3.11. Когда заместитель присоединен к атому, занимающему положение в кольцевой структуре (углерод или гетероатом), направление, представленное черточкой, связующей его с тем атомом, определяется продолжением линии, разделяющей кольцо пополам:

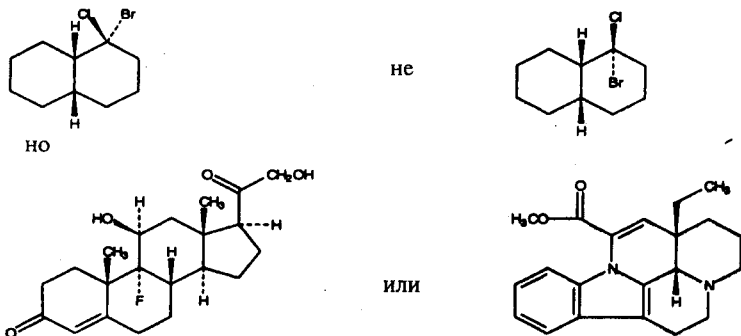


- 3.12. Когда два заместителя связаны с одним и тем же атомом в кольцевой структуре, обычно они изображаются под одним и тем же углом по отношению к линии, разделяющей структуру пополам, и желательно под прямым углом к месту присоединения:

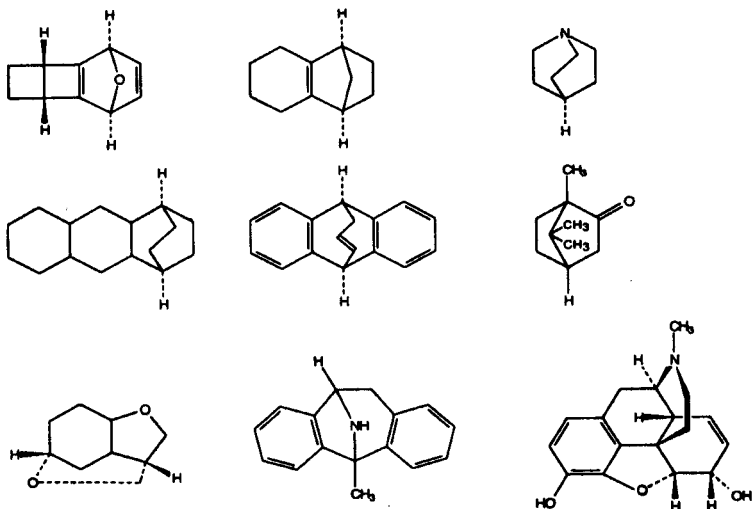


Однако для графического изображения некоторых структур, например стероидов, могут быть выбраны другие обозначения.

- 3.13. Обычно заместители располагаются с наружной стороны кольцевой структуры, за исключением стероидов, терпенов и алкалоидов (см. разделы 9, 10 и 12), и когда заместители расположены в такой позиции, что могут быть размещены только внутри кольца полициклической структуры:



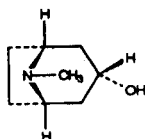
- 3.14. Мостиковые структуры, неатомные мостики (прямая связь) изображаются прямой линией, атомные мостики — линиями под углом друг к другу. Обозначения углеродных атомов не показываются. Однако если мостик содержит один или более гетероатомов, атомные символы для этих атомов обозначаются. Для того чтобы дать перспективное изображение или представить стереохимические черты, можно использовать клинышки, утолщенные и прерывистые линии (см. с. 25):



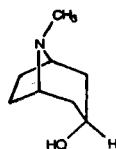
- 3.15. Иногда возможно трехмерное изображение, если плоскостной рисунок не дает достаточно ясного представления:



или



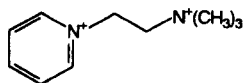
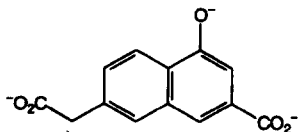
или



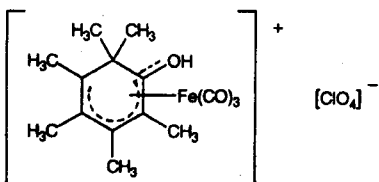
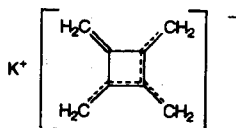
4. Ионные структуры

- 4.1. Как правило, в ионных структурах катионная часть расположена слева, а анионная — справа.
- 4.2. Ионные заряды не вводятся в циклическую структуру, а изображаются в виде надписи справа от заряженного иона. Множественный заряд пишется как $n+$ или $n-$, а не как $+$ или $-$ символ n раз.
- 4.3. Последний заряд изображается как надпись справа той группы, с которой связан, а если порядок атомных символов в группе обратный, тогда заряд в виде надписи изображается справа. В боковой ациклической цепи, если нет места для надписи справа атома, с которым она свя-

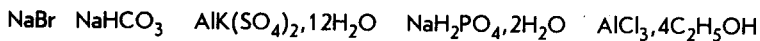
зана, то заряд можно отметить непосредственно над атомом. Когда представлена кольцевая структура, то заряд размещается обычно вне кольца. Если заряд трудно обозначить без двусмысленности, то его можно поместить внутри кольца:



- 4.4. В структурах с нелокализованным зарядом формула заключается в квадратные скобки, а значок заряда помещается вне этих скобок в виде надписи справа:



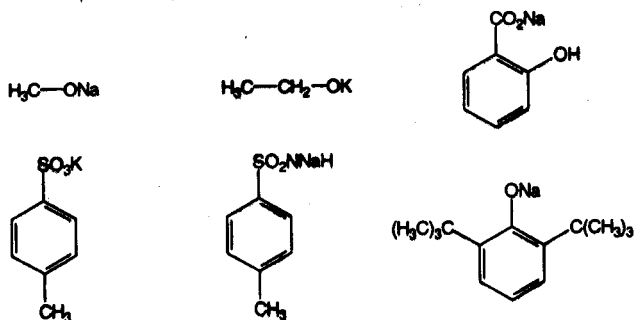
- 4.5. Соли металлов неорганических кислот изображаются без заряда и без связей. Если они содержат несколько металлов, то символы металлов следуют в алфавитном порядке. В кислых солях металлы ставятся перед водородом. Молекулы кристаллизационной воды или веществ-растворителей следуют после формулы соли, от которой они отделяются запятой:



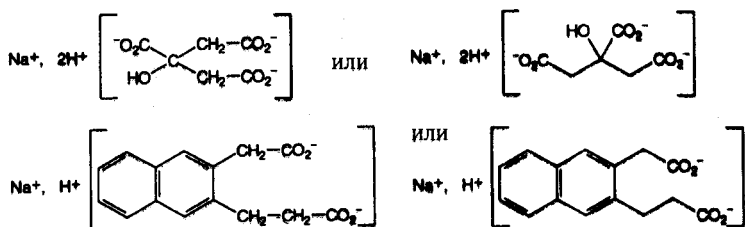
В неорганических веществах Международным союзом теоретической и прикладной химии рекомендуется ставить точки, расположенные в центре строки [2]. Однако в нескольких фармакопейных руководствах в течение долгого времени использовали запятую как для органических, так и для неорганических соединений.

- 4.6. В солях металлов органических кислот и в металлсодержащих спиртах, фенолах (и их серных, селеновых и тел-

луриевых аналогах), аминах и амидах символы металлов обычно замещают водород кислоты, при этом ни заряд, ни связи не указываются:



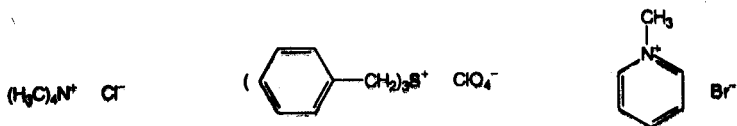
Тем не менее ионная форма может быть использована, когда соединения содержат несколько “кислотных” группировок, к которым трудно отнести различные катионы:



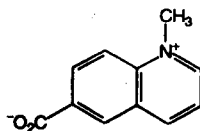
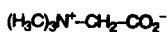
- 4.7. Соли аминов изображаются с аминной группой, расположенной слева и после запятой, а формула кислоты справа:



- 4.8. Четвертичные соли аммония и другие соединения с положительным зарядом на гетероатоме (P, As, Sb, O, S, Se, Te) обычно представлены в ионной форме (с — или + зарядом), два иона разделяют промежутком:

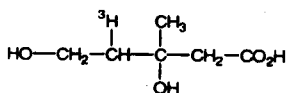
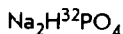


- 4.9. Во внутренних солях положительные и отрицательные заряды обычно отмечают и в норме размещаются в структурной формуле, как рекомендуется выше:

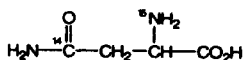
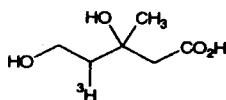


5. Изотопно модифицированные соединения

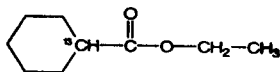
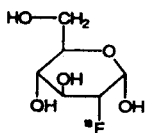
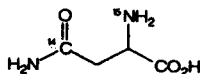
- 5.1. В изотопно модифицированном соединении обычно используемый изотоп помечается числом его массы и размещается в виде надписи слева от символа элемента, к которому он относится. Дейтерий и тритий соответственно пишутся как ^2H и ^3H . Атом углерода в кольцевой структуре или в упрощенной цепи, представленной в виде линии с углами, всегда обозначен, когда показано массовое число:



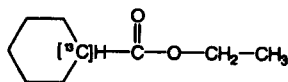
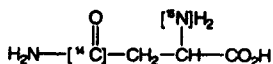
или



или



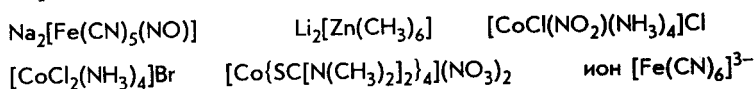
- 5.2. Когда символы атомов в формуле представлены без квадратных скобок (как показано выше), то предполагается, что в соединении есть изотопное замещение, т.е. указанный атом полностью замещен радионуклидом. Для того чтобы показать изотопную метку (частичное замещение атома нуклидом), символ атома в формуле должен помещаться в квадратные скобки:



6. Координационные соединения

Нециклические структуры

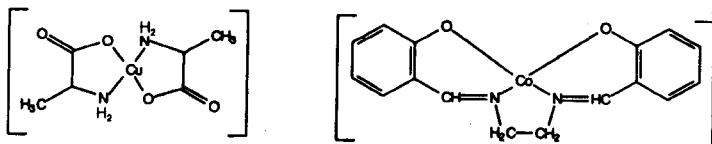
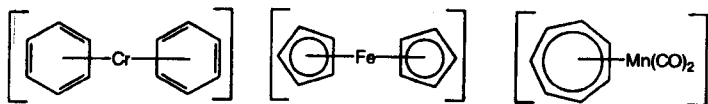
- 6.1. В соответствии с современными представлениями [1] в нециклических структурах символы центральных атомов размещаются слева, затем идут ионные лиганды и затем нейтральные лиганды. Полиатомные лиганды заключаются в скобки и атом, который связан с центральным атомом, располагается слева. Если несколько идентичных лигандов связаны с центральным атомом, их число в виде надписи помещается справа. В каждом классе лигандов символы связывающих атомов и затем любые другие атомы располагаются в алфавитном порядке. Полная формула координационного соединения (нейтральная группа или комплексный ион) заключается в квадратные скобки.
- 6.2. Индивидуальные заряды обычно несут центральные атомы, и обычно лиганды не показаны. Однако они могут быть представлены в структурной формуле, когда трудно показать все координационные связи.
- 6.3. Если полная структура состоит из ионов, то положительные ионы размещаются слева, а отрицательные — справа, число каждого изображается в виде надписи справа. Слева не должно быть пространства между отдельными ионами внутри формулы координационного соединения. Если необходимо выделить заряд координационной части, то его можно вынести за квадратные скобки в виде надписи справа сверху:



Циклические структуры

- 6.4. Кольца обычно используются для обозначения циклических структур. Где это возможно, ион металла помещается в центр этих соединений. В квадратные скобки заключают каждую координационную часть, содержащую одно или более колец, если заряд равен нулю.
- 6.5. Структуры наподобие “сэндвича” могут быть представлены кольцами, связанными с центральным атомом линиями, которые берут начало в середине кольца и проходят через него в сторону.

- 6.6. Бензольные кольца и конденсированные бензольные системы в соединениях наподобие “сэндвича” изображаются в виде перемежающихся одинарных и двойных связей. Пятиугольные и семиугольные кольцевые структуры представлены в виде колец, заключенных внутри структуры:



Сtereoхимия

- 6.7. Stereoхимия моонуклеарных комплексов представлена посредством специального изображения. Первый из них — это “системный индикатор”, который образуется в результате сокращения геометрии центрального атома и координационного числа.

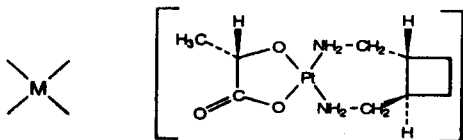
- 6.8. *T-4: тетраэдральные комплексы.* Представленные в виде хиральных символов (*R*) или (*S*), они могут быть изображены тем же самым способом, что и хиральный атом углерода: прерывистая линия, обозначающая связь, проецирующуюся назад по отношению к плоскости листа, и заштрихованный клин соответствующей связи, которая проецируется на передний план:



или



- 6.9. *SP-4: квадратные планарные комплексы.* Четыре координационные связи представлены в плоскости бумаги в следующем виде:

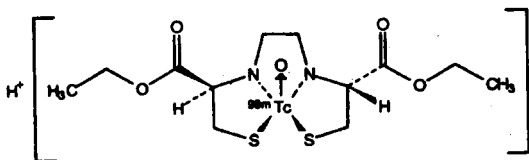


лобаплатин

- 6.10. *ТВРУ-5: треугольные бипирамидальные комплексы.* Ориентирующая ось показана в плоскости листа, из трех других лигандов один также расположен в плоскости листа бумаги, другой направлен вперед, в третий позади него:

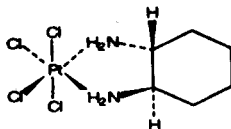


- 6.11. *СПУ-5: квадратные пирамидальные комплексы.* Ориентирующая ось с одиночным координационным атомом показана в плоскости листа и предполагается, что четыре координационные связи располагаются перпендикулярно по отношению к ориентирующей оси, две вперед и две назад по отношению к плоскости бумаги:



технеций (^{99m}Tc) бисат

- 6.12. *ОС-6: восьмигранные комплексы.* Две координационные связи показаны в плоскости бумаги и четыре перпендикулярно по отношению к ориентирующей оси, две из которых направлены вперед, а две назад по отношению плоскости бумаги:



ормаплатин

- 6.13. *РВРУ-7 пятиугольные бипирамидальные комплексы.* Два лиганда присоединены к концам оси в плоскости бумаги. Пять других координационных связей показаны в виде проекции на плоскость, перпендикулярную по отношению к оси:

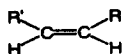


7. **Стереохимия**

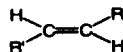
- 7.1. Как уже упоминалось, пунктирная линия обозначает связь, которая проецируется сзади на плоскость бумаги, а связи в виде заштрихованных клиньев ориентированы вперед по отношению к плоскости. Линия нормальной толщины обозначает связь, лежащую в плоскости бумаги. Штрихованные линии иногда используются вместо пунктирных линий. Не рекомендуется использование клиньев обратного направления вместо пунктирных линий для обозначения связей, расположенных позади плоскости бумаги. В усложненных структурах черточки могут быть удлинены, укорочены или перемещены, если это необходимо.
- 7.2. Водород представляется символом "H" всякий раз, когда показывают конфигурацию.

Геометрическая изомерия

- 7.3. Для соединений с двойными связями формула обычно представляется так, что ориентирующая плоскость двойных связей расположена перпендикулярно по отношению к плоскости бумаги. Связи, посредством которых атомы прямо присоединены к атомам с двойными связями, лежат в плоскости бумаги и обозначаются линиями нормальной толщины.
- 7.4. Изомеры представлены в виде двух последовательностей правильно ориентированных атомов или групп (которые присоединены к одному атому двойной связью), размещенных в тех же самых участках осевой плоскости для (Z)-изомера и с противоположной стороны в случае (E)-изомера:



(Z)

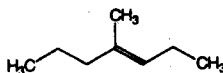


(E)

- 7.5. В упрощенной углеродной цепи, обозначенной линиями под углами друг к другу, водород, если это возможно, можно опустить (см. разделы 10 и 11):

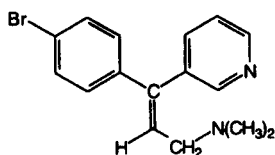


(Z)

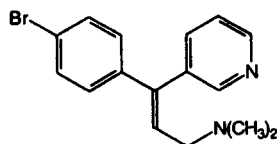


(E)

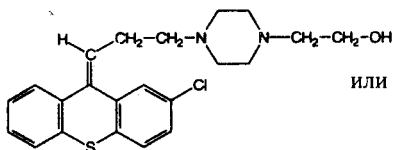
Примерами (*Z*)-соединений могут быть:



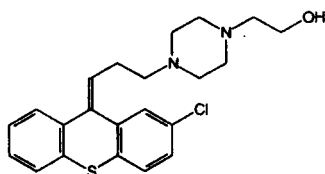
или



цимелдин

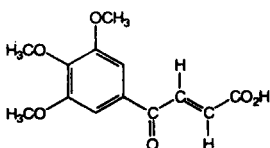


или

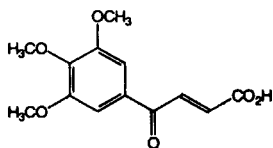


цуклопентиксол

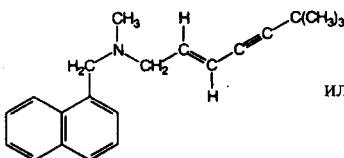
Примерами (*E*)-соединений служат:



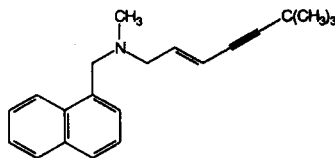
или



бакситоцин



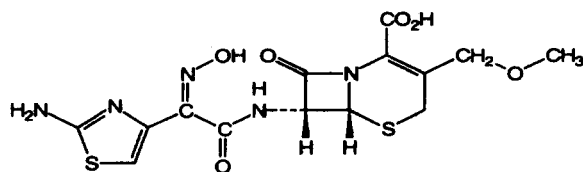
или



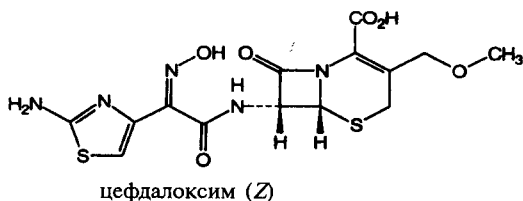
тербинафин

(Следует заметить, что две связи, соединенные с углеродом тройных связей, представлены прямой линией.)

7.6. Те же самые условия применимы к изомерам оксимов:



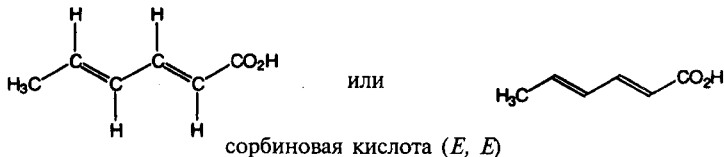
или



- 7.7. Если стереохимия по отношению к двойным связям не обозначается, то может быть полезным следующее линейное выражение:

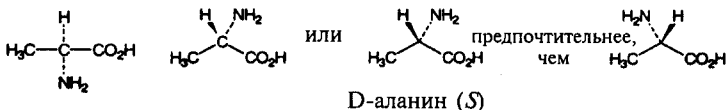
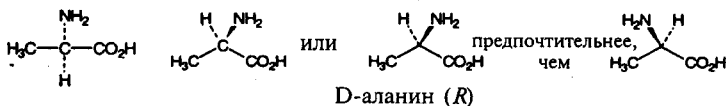


- 7.8. Те же самые правила используются для соединений с несколькими двойными связями:



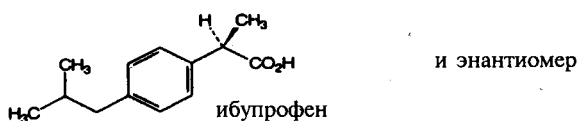
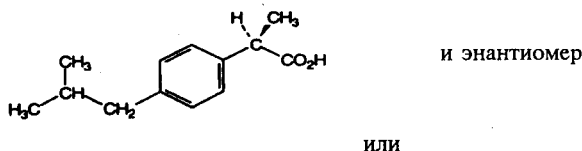
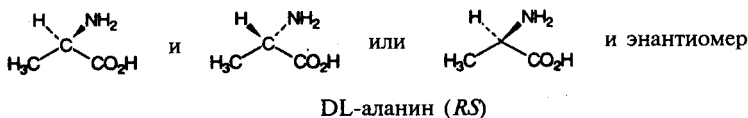
Соединения с одним центром асимметрии

- 7.9. В ациклических соединениях с одним центром асимметрии, согласно общему правилу, каждый изомер может быть представлен или в виде линейной структуры, или в виде линий, направленных под углом друг к другу (если возможно, то более компактные группы помещают справа по эстетическим соображениям).

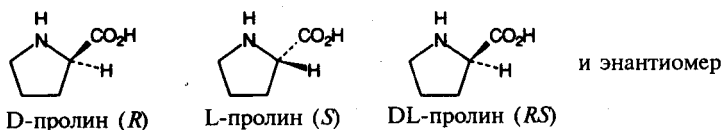


(Применение Международных непатентованных наименований по определению для L-формы.)

- 7.10. Рацемат может быть представлен в виде обоих изомеров рядом или еще проще изобразить только (*R*)-изомер, за которым следует надпись “и энантиомер”:

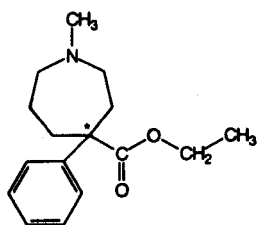


- 7.11. Подобное представление формул применяется для циклических соединений с одним центром асимметрии:



(Применение Международных непатентованных наименований по определению для L-формы.)

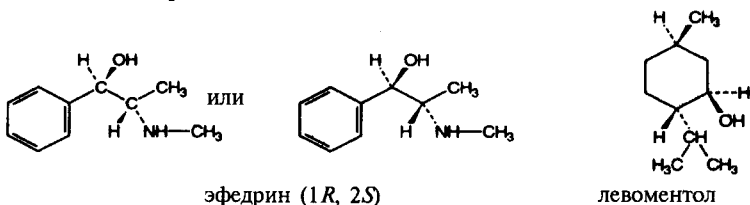
- 7.12. Если хиральность центра не определена или недостаточно специфична, связи, соединяющие атомы или группы с хиральным атомом, показаны в виде линий “нормальной” толщины. Использование звезд или звездочек для выделения хирального центра может быть иногда полезным:



этогептазин (неопределенный)

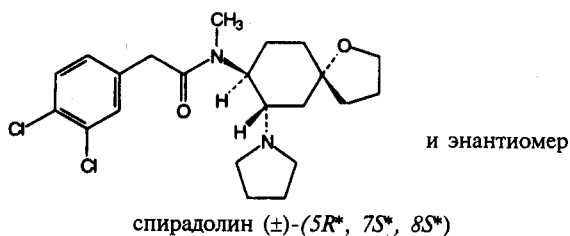
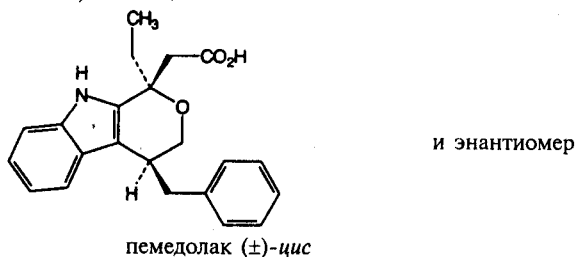
Соединения с несколькими хиральными центрами

- 7.13. К соединениям, содержащим несколько центров асимметрии, применимы те же самые условия, что и к каждому из этих центров в отдельности:

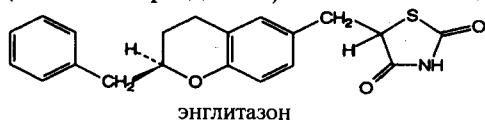


- 7.14. Рацематы (рацефедрин и рацментол) изображаются теми же самыми структурами, за которыми следует надпись “и энантиомер” гораздо чаще, чем два изомера рядом.

- 7.15. Те же самые правила применяются к *цис-транс*-изомерии по отношению к плоскости (или приблизительно к плоскости) кольца:



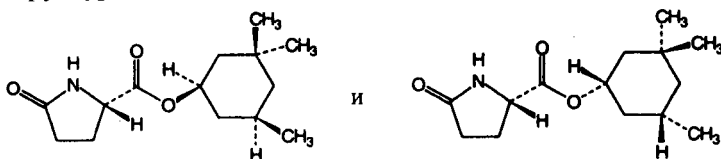
- 7.16. Смеси эпимеров часто изображаются путем использования обычных черточек, направленных к центру эпимера (см. также раздел 11):



Однако предпочтительнее представлять вещество, изображая (*R*)-изомер по направлению к центру эпимера, со звездочкой около атома углерода (C) и добавляя слова “и эпимер к C*”:



- 7.17. В более сложных случаях лучше изображать каждый компонент смеси, для того чтобы показать все особенности структуры:

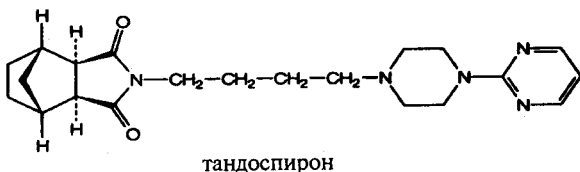


крилвастин: ($\pm$)-*цис* только для циклогексанового кольца

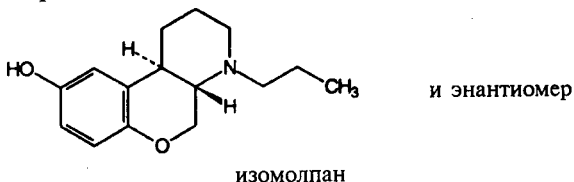
Изомерия конденсированных колец

- 7.18. В полициклических соединениях атомы или группы, прикрепленные к насыщенному основанию, в основном, к двум кольцам, изображаются в виде их символов, так чтобы показать стереохимию, полученную в результате этого присоединения, для того чтобы кольца были сконденсированы.

Цис-изомер обозначается связями, показанными или клинышками, или пунктирными линиями:

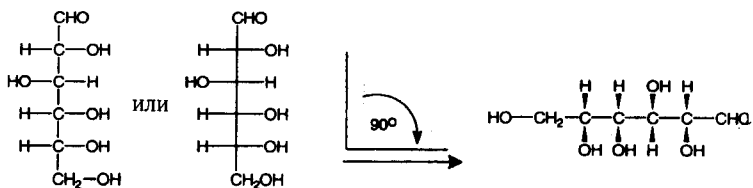


транс-изомер обозначается с одной из связей в виде заштрихованного клинышка, а с другой пунктирной линией:

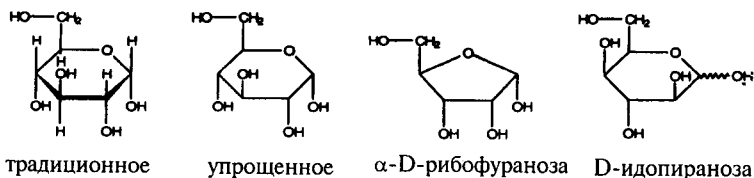


8. Углеводы

- 8.1. Проекция Фишера применяется для обозначения ациклических форм моносахаридов: цепь располагается вертикально с углеродом-1 на вершине, с горизонтальными линиями от углерода-2 до предпоследнего углеродного атома, который, как предполагается, ориентирован вперед на зрителя. Вид формулы может быть упрощен за счет невключенного последнего "С" в центральной цепи. Иногда формулы могут быть расположены горизонтально. Затем их поворачивают на 90° по часовой стрелке так, что углерод-1 располагается справа. Такое написание — не длиннее настоящей проекции Фишера. Вертикальные связи должны быть показаны клинышками для того, чтобы избежать двусмысленного прочтения.

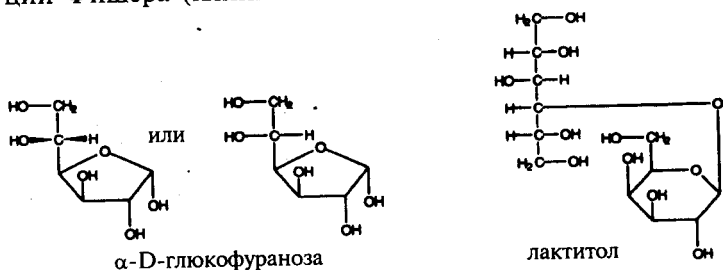


- 8.2. Изображение Хаворта (Haworth) гораздо лучше, для того чтобы показать циклическое строение моносахаридов, а не тех соединений с кольцами в виде "стульев". В пиранозном кольце кислород помещают в верхний угол с правой руки, в фуранозном. Если расположение аномерного углерода нехарактерно, то используют волновую линию. На практике традиционное изображение Хаворта упрощено. Более низко изображенная часть кольца, которая как предполагается, расположена ближе к зрителю, обозначена нормальными линиями, и атом водорода, связанный с атомами углерода в кольце, обычно не указывается:

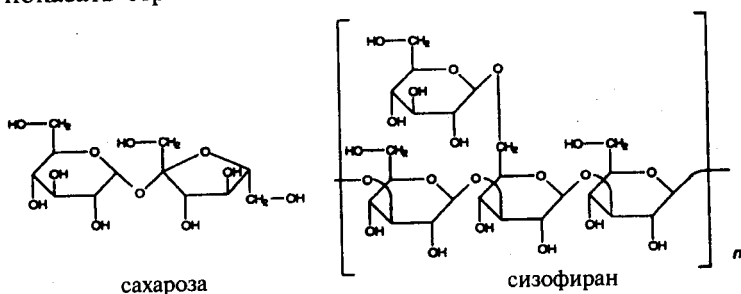


Изображение Хаворта
 α -D-глюкопиранозы

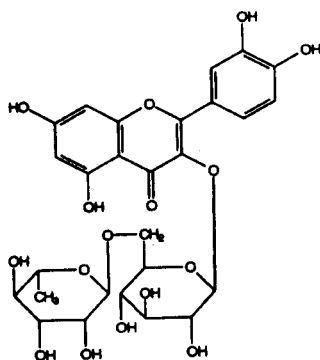
- 8.3. Нециклическая часть сахара изображена в виде проекции Фишера (клинышки использовать необязательно):



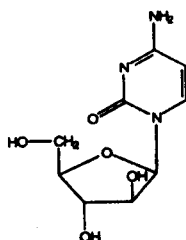
- 8.4. Стандартное изображение применяется для того, чтобы показать строение олиго- и полисахаридов:



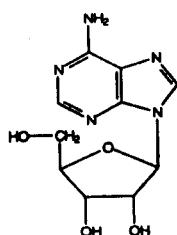
- 8.5. В тех структурах, где сахарады представлены как часть общего соединения, они показаны в соответствии со стандартными правилами изображения углеводов, а оставшаяся структура — в соответствии с правилами, принятыми для ациклических или циклических химических соединений, или таких веществ, как стероиды, полипептиды и т.д.:



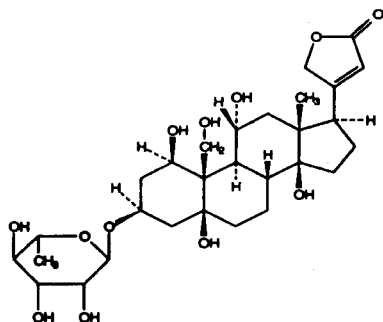
рутозид



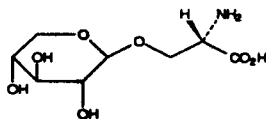
цитарабин



аденозин



уабаин



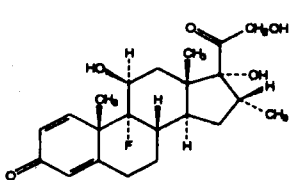
α -ксилопиранозил-L-серин

9. Стероиды

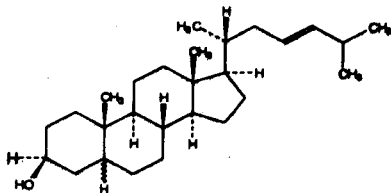
9.1. Кольца стероидов изображаются в виде проекции на плоскости листа бумаги. Обычно проекцию следует ориентировать так, чтобы положение 3 располагалось внизу слева, а правильные пятиугольные кольца D наверху справа, а положение 17 — наивысшее.

9.2. Связь, которая расположена как бы ниже плоскости листа бумаги, обозначена греческой буквой α и представлена пунктирной линией. Связь, которая находится выше плоскости листа бумаги, обозначается буквой β и изображается клинышками, в то время как связь, конфигурация которой неясна, обозначается буквой ξ и представлена волнообразной линией. Все атомы водорода, которые прикреплены к центру асимметрии, изображаются.

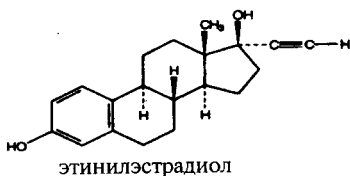
9.3. Скелет боковой цепи до C-17 лучше изобразить в плоскости бумаги (линии обычной толщины), связи между C-17 и C-20 обозначаются аналогично. Боковые цепи обычно представлены линиями, расположенными под углом друг к другу, а концевые группы обычно пишутся полностью, как показано ниже. Стереохимия, благодаря заместителям в цепи, выражается обычными клинышками и пунктирными линиями:



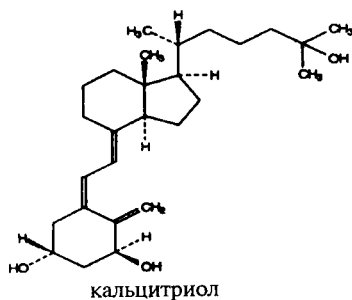
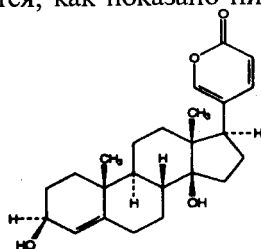
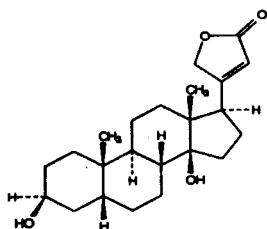
дексаметазон



(23E)-5 ξ -холест-23-ен-3 β -ол

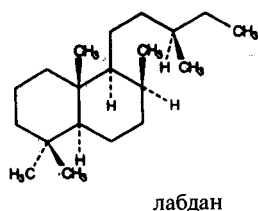
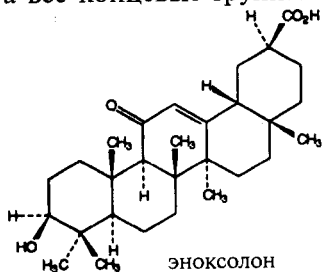


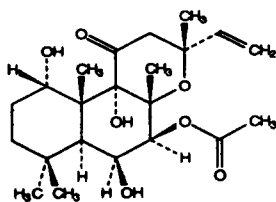
Карданолиды (см. также раздел 8.5), буфанолиды и производные калциферола изображаются, как показано ниже:



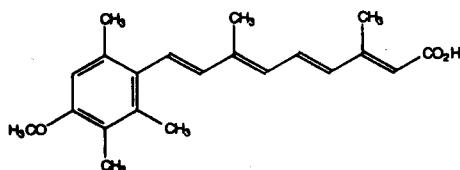
10. Терпеноиды

- 10.1. Терпены и родственные соединения изображаются так же, как и стероиды, на основе тех же самых правил. Длинные цепи представлены в виде линий под углом друг к другу, а все концевые группы пишутся полностью:





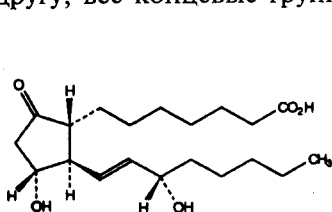
колфорсин



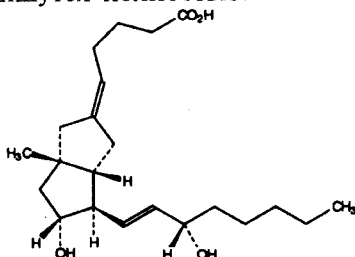
ацитретин

11. Простаноиды

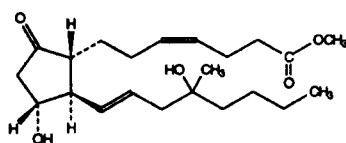
- 11.1. Простагландины и родственные вещества представляются на основании тех же самых правил, по которым строятся формулы стероидов и терпенов. Длинные цепи представлены в виде линий, расположенных под углом друг к другу, все концевые группы пишутся полностью:



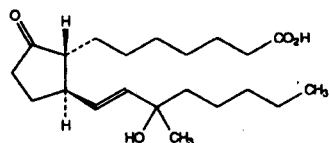
альпростадил



ципростен

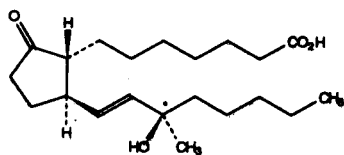


энизпрост



доксапрост

Последние два соединения представляют собой эпимеры в углеродной цепи, которые могут быть изображены таким же способом, о котором говорилось в разделе 7.16:

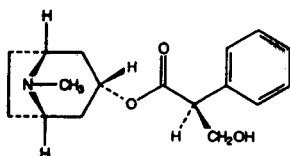


доксапрост

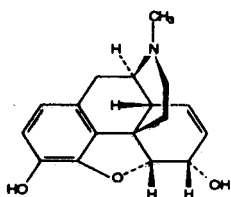
и эписмер до C^*

12. Алкалоиды

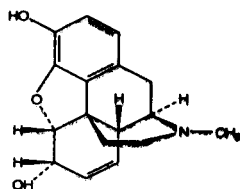
- 12.1. Общих правил для изображения формул алкалоидов нет, хотя многие из них пишутся в виде обычного скелета, что может быть использовано для написания группы подобных соединений:



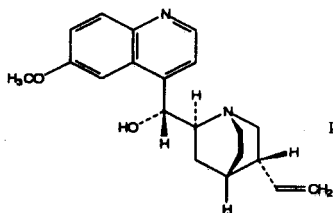
хиосциамин



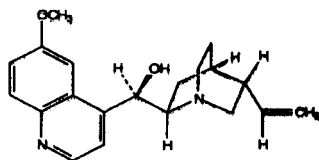
или



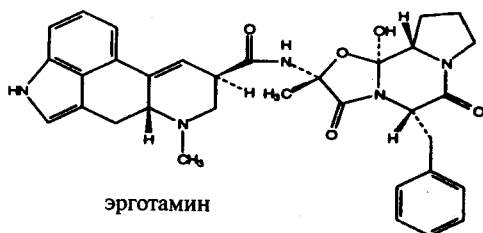
морфин



или



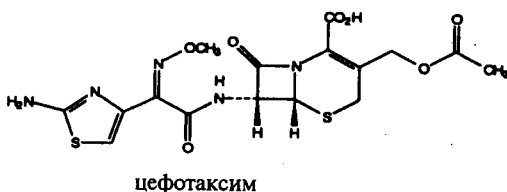
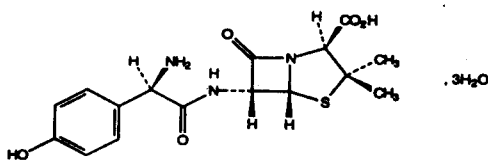
ХИНИН



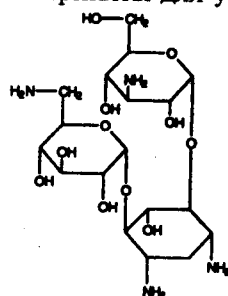
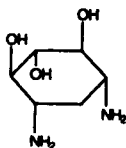
13. Антибиотики

13.1. Некоторые антибиотики могут изображаться в виде принятых диаграмм, которые используются для целой серии подобных веществ.

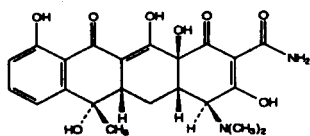
13.2. β -Лактамы (пенициллины и цефалоспорины) показаны ниже:



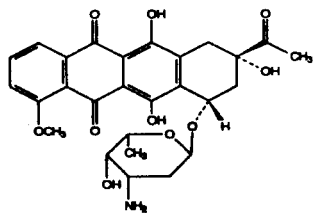
13.3. Аминозиды связываются с 2-дезоксид-Д-стрептамином в соответствии с правилами, которые приняты для углеводов:



- 13.4. Тетрациклины и рубицины изображаются следующим образом:

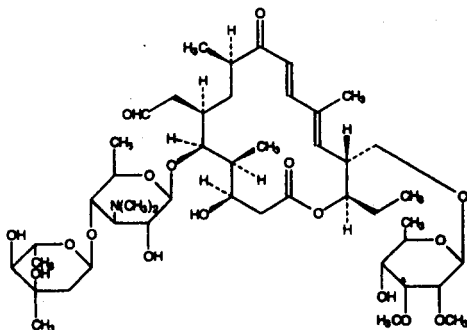


тетрациклин

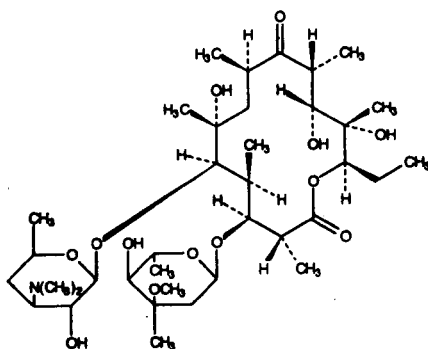


даунорубин

- 13.5. Изображение больших колец макролидов бывает различным, например:

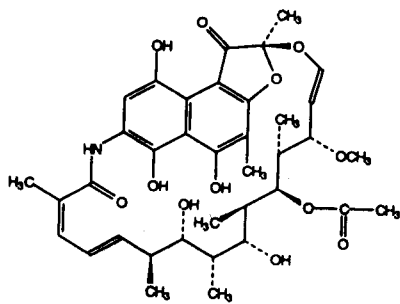


ТИЛОЗИН



эритромицин

- 13.6. Изображение производных рифамицина основано на той родственной структуре, которая представлена ниже:

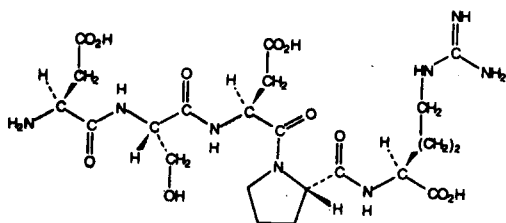


рифамицин

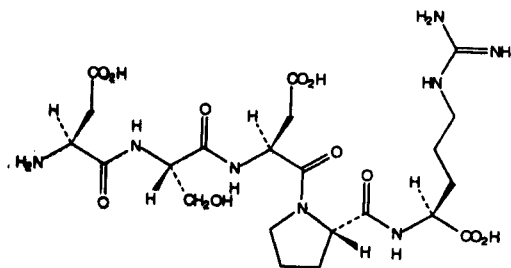
14. Полипептиды

14.1. В полипептидах линейные последовательности аминокислотных остатков изображаются с концевым остатком амина слева и карбоксильным концевым остатком справа (за которым следует “-NH₂”, если это карбоксамид).

14.2. Олигопептиды, полученные путем конденсации менее чем пяти аминокислот, часто изображаются в полной форме. Так как некоторые полипептиды этого типа применяются в качестве лекарственных препаратов, то полная структурная формула полезна для того, чтобы отразить введенные химические модификации:



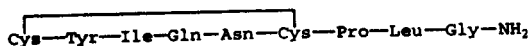
ИЛИ



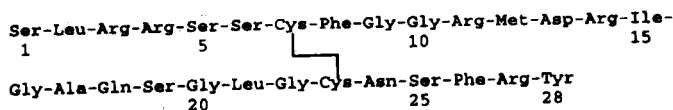
пентигетид

14.3. При изображении формул полипептидов аминокислоты выражаются в виде стандартного трехбуквенного кода, а пептидные связи, предполагается, что существуют между С-1 и N-2 смежных аминокислотных остатков. Код, который дается без дальнейших оговорок, означает, что упомянутые аминокислоты принадлежат L-серии. Если аминокислоты принадлежат D-серии, то буква "D" предшествует трехбуквенному коду и присоединяется с помощью дефиса. Необычные остатки пишутся полностью. Если полипептиды занимают более одной строки, то дефис ставится в конце каждой последующей строки до тех пор, пока формула не будет закончена.

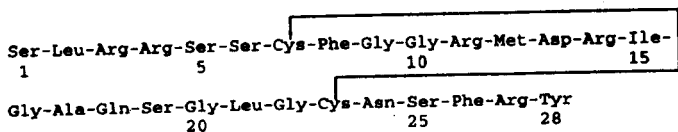
14.4. Дисульфидные мостики изображаются в виде линий, связывающих S-атомы с "Cys"-звеньями, не указывая тех атомов. Линии следует проводить вертикально так, чтобы они проходили через среднюю букву "y". Они могут размещаться выше или ниже части цепи, в зависимости от требований. Любая из форм, представленных ниже, может быть приемлемой:



ОКСИТОЦИН



ИЛИ

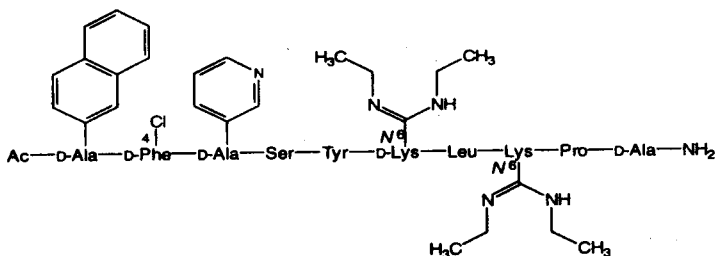


карпетид

Иногда приходится смешивать два стиля для уверенности, что мостики не пересекают друг друга.

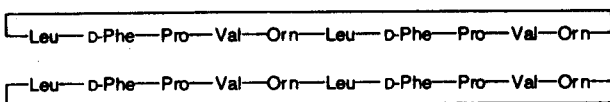
14.5. Если аминокислотный остаток замещается при N-2-атоме, то обозначение заместителя помещается перед трехбуквенным кодом. Если модифицируется боковая цепь, то заместитель может изображаться или полностью, или посредством соответствующих символов, размещенных или сверху, или снизу трехбуквенного кода, и соединяется с

основной формулой вертикальными линиями, которые проходят через центральную букву кода. Если необходимо, то рядом с вертикальной линией ставится символ атома, по которому идет присоединение, для того чтобы обозначить заместителя — боковую цепь:

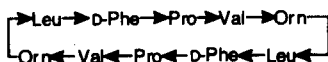


ганиреликс

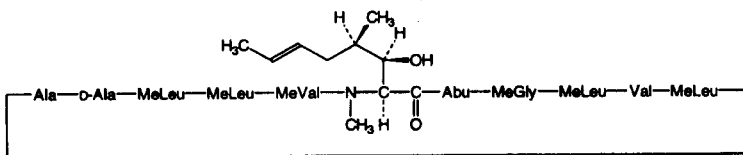
- 14.6. В случае циклических пептидов аминокислотная последовательность конструируется обычным образом, но аминокислотные остатки в каждом конце строки соединяются удлиненной связью. Если аминокислотные остатки пишутся на двух строчках, то последовательность замыкается связью на одном из них. В этом случае направление от CO к NH внутри пептида должно быть показано стрелками:



или

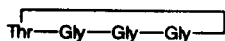


грамцидин S

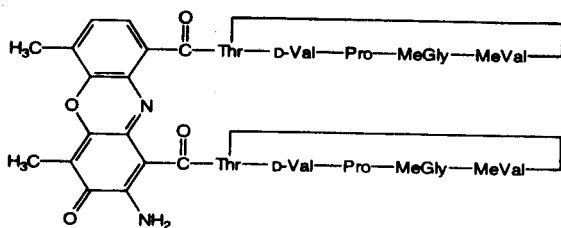


циклоспорин

- 14.7. Циклические эфиры обозначаются с помощью удлиненных связей, которые начинаются от карбонильного окончания последовательности и заканчиваются у символа гидроксиаминокислоты:



- 14.8. Если часть молекулы не полипептид, то ее можно представить в соответствии с правилами, на основе которых строятся формулы ациклических и циклических соединений:



дактиномицин

- 14.9. Для изображения полипептидов, образующихся в результате конденсации большого числа аминокислот, чаще используют код аминокислоты, состоящий из одной буквы, а не из трех, для того чтобы сэкономить место и облегчить компьютерный процесс. При однобуквенном коде каждый пакет из 10 букв разделен промежутком. Для соблюдения нумерации в последовательности номер отдельной аминокислоты обычно помещают ниже кодовой строки. Например, полипептидная последовательность эпозтина-альфа может быть представлена следующим образом:

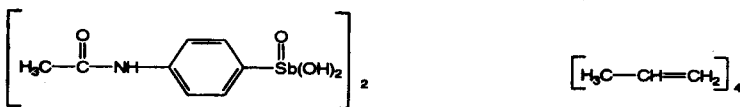
Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-	10
Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-	20 30
Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-Val-Pro-Asp-Thr-Lys-	40
Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-	50 60
Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-	70
Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-	80 90
Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-	100
Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-	110 120
Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-	130
Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-	140 150
Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-Cys-Arg-Thr-Gly-Asp	160

или в сокращенной форме:

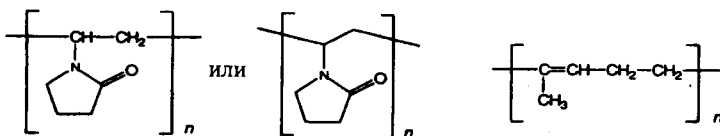
APPRLICDSR	VLERYLLEAK	EAENITTGCA	EHCSLNENIT	VPDTKVNPPYA
WRKMEVGQQA	VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL	LVNSSQPWEP	LQLHVNKAWS
GLRSLTTLRR	ALGAQKEAIS	PPNAASAAPL	RTITADTFRK	LFRVYSNFLR
GKCLKLYTGEA	CRTGD			

15. Полимеры

- 15.1. Изображение структурных формул полимеров основано на применении “повторяющихся групп”, т.е. последовательности идентичных групп. Эта последовательность групп сокращается и выражается в виде $[X]_n$ в квадратных скобках, где число n соответствует тому, сколько раз повторяется эта группа.
- 15.2. Повторяющиеся группы представляют собой или мономеры, т.е. обычные структурные формулы, или повторяющиеся структурные единицы, которые обладают относительно сложными мультивалентными радикалами.
- 15.3. Обычные формулы, т.е. те, которые соответствуют мономерам, используются в тех случаях, когда трудно определить, каким образом соединяются момеры, или для того, чтобы показать простой олигомер, состоящий из максимум восьми повторяющихся групп:

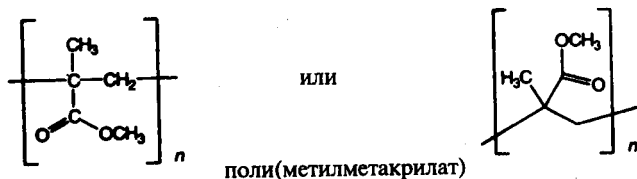


- 15.4. Как правило, полимеры изображаются в виде повторяющихся структурных единиц, в которых обозначена концевая связь. В линейных полимерах такие единицы имеют бивалентные радикалы:

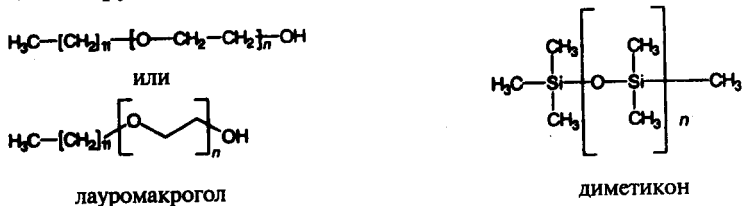


поливидон

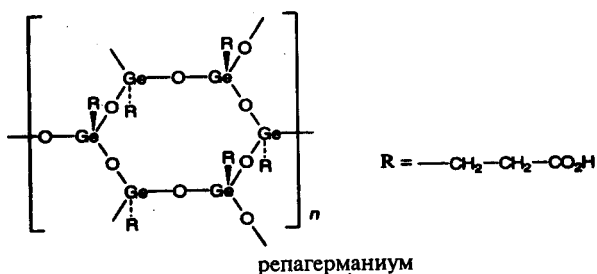
полиизопрен



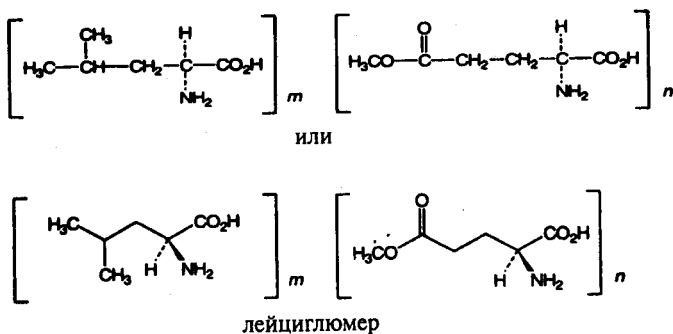
Это также применимо к полимерам, когда указаны концевые группы:

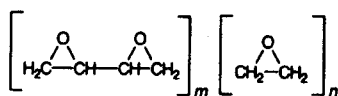


- 15.5. Сетчатые полимеры могут быть представлены в виде повторяющихся мультивалентных структурных единиц:

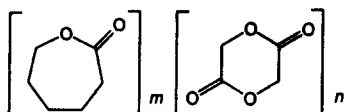


- 15.6. Изображение сополимеров зависит от того, что известно о связях составляющих полимеров. Таким образом, используются обычные формулы, когда затруднительно определить, каким образом связаны между собой мономеры:



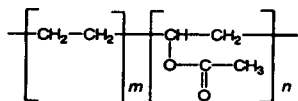


полиэтаден

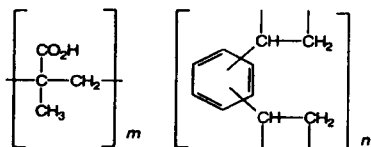


полиглекапрон

Повторяющиеся структурные единицы используются в тех случаях, когда определен атом, включающийся в связывание. Связи представлены в виде непрерывных линий между мономерами в тех случаях, когда их положение известно, но когда участок связывания точно не определен, то формулы мономеров пишутся отдельно:

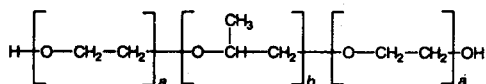


сополимеры этилена и
винилэтаната (ацетата)
(ЭВА)



полакрилин

- 15.7. Последовательность полимеров может быть представлена следующим образом:



полоксамер

Благодарность

Приносим особую благодарность проф. R.C. Moreau, бывшему президенту Французской фармакопейной комиссии, Париж, Франция, который подготовил это приложение, а также г-ну R.B. Trigg, секретарю, Британский комитет по утверждению наименования (BAN), Лондон, Англия, за его ценный вклад и помощь в издании этого приложения.

Список литературы

1. **Международный совет по теоретической и прикладной химии, Отделение органической химии, Комиссия по номенклатуре органической химии.** *Nomenclature of organic chemistry, sections A, B, C, D, E, F, and H*, 4th ed. Oxford, Pergamon, 1979.
2. **Leigh GJ, ed.** *Nomenclature of inorganic chemistry: recommendations 1990*. Oxford, Blackwell Scientific, 1990.

Приложение 2

Перечень имеющихся Международных эталонных химических веществ¹

Международные эталонные химические вещества были отобраны по совету Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Они поставляются прежде всего для использования в физических и химических тестах и анализах, описание которых дается в спецификациях по контролю качества лекарственных препаратов, опубликованных в *Международной фармакопее* или в специальных монографиях.

Руководство для применения и аналитические данные, необходимые для испытаний, которые предлагаются в *Международной фармакопее*, приводятся в сертификатах, приложенных к веществам, которые поступают в систему распределения. Более детальные аналитические отчеты об этих веществах можно получить, запросив их в Сотрудничающем центре ВОЗ по эталонным химическим веществам.

Международные эталонные химические вещества можно использовать для тестов и анализов, описания которых не даны в *Международной фармакопее*. Однако ответственность за оценку пригодности веществ остается за пользователем или за фармакопейной комиссией, или другими органами, которые предлагают их к применению.

Эти вещества обычно рекомендуется хранить в защищенном от света и влажности месте и желательно при температуре около 5° С. Когда требуются специальные условия хранения, об этом сообщается на этикетке или в сопровождающем листке-вкладыше.

¹ Обновленный на Тридцать четвертом заседании Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов, 28 ноября — 2 декабря 1994 г.

Стабильность Международных эталонных химических веществ, которые хранятся в Сотрудничающем центре, подвергаются постоянной перепроверке, и любые материалы, которые портятся, заменяются более новыми партиями по мере необходимости. Перечни, в которых даются контрольные номера текущих партий, выпускаются в ежегодном сборнике докладов Центра и могут быть получены по запросу.

Заказы на Международные эталонные химические вещества следует посылать по адресу:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden
Telex: 115 53 APOBOL S
Fax: 46 8 740 60 40

Международные эталонные химические вещества поставляются только в стандартной упаковке, как указано в следующем перечне.

<i>Эталонное вещество</i>	<i>Размеры упаковки</i>
ацеклидина салицилат	100 мг
азатиоприн	100 мг
аллопуринол	100 мг
2-амино-5-нитротиазол	25 мг
3-аминопиразол-4-карбоксамид гемисульфат	100 мг
амитриптилина гидрохлорид	100 мг
амодиахина гидрохлорид	200 мг
ампициллин (безводный)	200 мг
ампициллина натриевая соль	200 мг
ампициллина тригидрат	200 мг
амфотерицин В	400 мг
ангидротетрациклина гидрохлорид	25 мг
атропина сульфат	100 мг
ацетазоламид	100 мг
p-ацетамидобензалазин	100 мг
бацитрацин цинка	200 мг
беклометазона дипропионат	200 мг
бендазола гидрохлорид	100 мг
бензиламина сульфат	100 мг

Эталонное вещество

Размеры упаковки

бензилпенициллина калиевая соль	200 мг
бензилпенициллина натриевая соль	200 мг
бензобарбитал	100 мг
бетаметазон	100 мг
бетаметазона валерат	100 мг
бетанидина сульфат	100 мг
бефениума гидроксиафтоат	100 мг
бупивакаина гидрохлорид	100 мг
варфарин	100 мг
винкристина сульфат	9,7 мг/на ампулу
витамина А ацетат (раствор) см. ретинола ацетат (раствор)	
галоперидол	100 мг
гидрокортизон	100 мг
гидрокортизона ацетат	100 мг
(-)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-гидразино-2-метиламин (3-О-метилкарбидофа)	25 мг
(-)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-аланин	25 мг
гидрохлортиазид	100 мг
гризеофульвин	200 мг
дапсон	100 мг
дезоксикортиона ацетат	100 мг
дексаметазон	100 мг
дексаметазона ацетат	100 мг
дексаметазон (соль фосфорной кислоты)	100 мг
дексаметазонфосфат натрия	100 мг
дiazepam	100 мг
диазоксид	100 мг
дигитоксин	100 мг
дигоксин	100 мг
диклоксациллина натриевая соль	200 мг
диколиниума йодид	100 мг
N, N'-ди-(2,3-ксилил)антраниламид	50 мг
дикумарол	100 мг
диэтилкарбамазина дигидрогенцитрат	100 мг
дофамина гидрохлорид	100 мг
зукломифен	50 мг
ибупрофен	100 мг

*Эталонное вещество**Размеры упаковки*

изониазид	100 мг
имипрамина гидрохлорид	100 мг
индометацин	100 мг
о-йодгиппуровая кислота	100 мг
карбамазепин	100 мг
карбенициллина мононатриевая соль	200 мг
клоксациллина натриевая соль	200 мг
кломифенцитрат	100 мг
кломифенцитрат Z-изомер (см. зукломифен)	
колекальциферол (витамин D ₃)	500 мг
кортизона ацетат	100 мг
кофеин	100 мг
ланатозид С	100 мг
леводопа	100 мг
левотироксин натрия	100 мг
лидокаин	100 мг
лидокаина гидрохлорид	100 мг
лиотиронин натрия	50 мг
метазид	100 мг
метаквалон	100 мг
метенаминовая кислота	100 мг
метилдофа	100 мг
метилтестостерон	100 мг
метициллина натриевая соль	200 мг
метронидазол	100 мг
натрия хромогликат	100 мг
нафциллина натриевая соль	200 мг
неамина гидрохлорид (неомицина А гидрохлорид)	0,5 мг
неостигмина метилсульфат	100 мг
никотинамид	100 мг
никотиновая кислота	100 мг
ниридазол	200 мг
ниридазол-хлорэтилкарбоксамид	25 мг
нистатин	200 мг
норэтистерон	100 мг
норэтистерона ацетат	100 мг
оксациллина натриевая соль	200 мг
окситетрациклина гидрохлорид	200 мг
окситетрациклина дигидрат	200 мг

Эталонное вещество**Размеры упаковки**

папаверина гидрохлорид	100 мг
пирантела эмбонат	500 мг
пиридостигмина бромид	100 мг
преднизолон	100 мг
преднизолона ацетат	100 мг
преднизон	100 мг
преднизона ацетат	100 мг
пробенецид	100 мг
прогестерон	100 мг
прокаина гидрохлорид	100 мг
прокарбазина гидрохлорид	100 мг
пропилтиоурацил	100 мг
пропициллина калиевая соль	200 мг
пропранолола гидрохлорид	100 мг
резерпин	100 мг
ретинола ацетат (раствор)	5 капсул ¹
рибофлавин	250 мг
рифампицин	200 мг
рифампицина хинон	200 мг
спектиномицин гидрохлорид	200 мг
сульфаметоксазол	100 мг
сульфаметоксипиридазин	100 мг
сульфаниламид	100 мг
сульфасалазин	100 мг
тестостерона пропионат	100 мг
тетрациклина гидрохлорид	200 мг
тиоацетазон	100 мг
4,4'-тиодиаанилин	50 мг
L-тироксина натриевая соль см. левотироксина натриевая соль	
толбутамид	100 мг
толнафтат	100 мг
триметадион	200 мг
триметилгуанидина сульфат	100 мг
триметоприм	100 мг
тубокурарина хлорид	100 мг
уабаин	100 мг

¹ Каждая капсула содержит около 9 мг в 250 мг масляного раствора.

*Эталонное вещество**Размеры упаковки*

фенетициллина калиевая соль	200 мг
фенитоин	100 мг
феноксиметилпенициллин	200 мг
феноксиметилпенициллина калиевая соль	200 мг
феноксиметилпенициллина кальциевая соль	200 мг
флуфеназина гидрохлорид	100 мг
флуфеназина деканоат дигидрохлорид	100 мг
флуфеназина энантат дигидрохлорид	100 мг
флуцитозин	100 мг
фолиевая кислота	100 мг
3-формилрифамицин	200 мг
фрамицетина сульфат (неомицина В сульфат)	200 мг
фторурацил	100 мг
фуросемид	100 мг
хлорамфеникол	200 мг
хлорамфеникола пальмитат	1 г
хлорамфеникола пальмитат (полиморф А)	200 мг
5-хлор-2-метиламинобензофенон	100 мг
2-(4-хлор-3-сульфамойлбензоил)-бензойная кислота	50 мг
хлорпромазина гидрохлорид	100 мг
хлорталидон	100 мг
хлортетрациклина гидрохлорид	200 мг
хлорфенамина гидрогенмалеат	100 мг
циметидин	100 мг
эметина гидрохлорид	100 мг
4-эпиангидротетрациклина гидрохлорид	25 мг
4-эпитетрациклина гидрохлорид	25 мг
эргокальциферол (витамин D ₂)	500 мг
эргометрина гидрогенмалеат	50 мг
эрготамина тартрат	50 мг
эритромицин	250 мг
эстрадиола бензоат	100 мг
эстрон	100 мг
этакриновая кислота	100 мг
эталонные вещества для определения точек плавления	
азобензол (69 °С)	4 г
ацетанилид (116 °С)	4 г
бензанилид (165 °С)	4 г
бензил (96 °С)	4 г

Эталонное вещество

Размеры упаковки

ваниллин (83 °С)	4 г
дицианодиамид (210 °С)	4 г
кофеин (237 °С)	4 г
сахарин (229 °С)	4 г
сульфаниламид (166 °С)	4 г
сульфапиридин (193 °С)	4 г
фенацетин (136 °С)	4 г
фенолфталеин (263 °С)	4 г
этамбутола гидрохлорид	100 мг
этинилэстрадиол	100 мг
этистерон	100 мг
этокарлид	100 мг
этосуксимид	100 мг

Приложение 3

Перечень имеющихся Международных эталонных инфракрасных спектров

Международные эталонные инфракрасные спектры были разработаны по совету Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Полномасштабное воспроизведение спектров, полученных с использованием достоверных материалов и соответствующей аппаратуры, предлагается для использования в опытах по идентификации, которые описаны в спецификациях контроля качества лекарственных средств *Международной фармакопеи* или в специализированных монографиях.

Точные инструкции для получения спектров даны на маркировке каждого эталонного спектра. Все Международные эталонные инфракрасные спектры распространяются вместе с документом, из которого можно почерпнуть дальнейшие детали, необходимые при использовании таких спектров, и который озаглавлен "Общие рекомендации для получения и использования инфракрасных спектров в фармацевтическом анализе" (см. приложение 4).

Заказы на Международные эталонные инфракрасные спектры следует посылать по адресу:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden

Telex: 115 53 APOBOL S
Fax: 46 8 740 60 40

В настоящее время в Центре имеются следующие Международные эталонные инфракрасные спектры¹:

¹ Спектры для некоторых других веществ еще в стадии утверждения и еще не готовы для широкого распространения.

аллопуринол
амитриптилина гидрохлорид
ампициллина тригидрат
ацеклидина салицилат
ацетазоламид

бензилпенициллина калиевая соль
бипериден
биперидена гидрохлорид
бупивакаина гидрохлорид

верапамила гидрохлорид

галламина триэтиодид
галоперидол
гидрохлортиазид
глибенкламид

декстрометорфана гидробромид
дiazepam
диколиниума йодид
дикумарол
дифеноксилата гидрохлорид
диэтилкарбамазина дигидрогенцитрат

ибупрофен
изониазид
имипрамина гидрохлорид
индометацин

клоксациллина натриевая соль
клофазимин
колхицин
кофеин (безводный)

лидокаин
лидокаина гидрохлорид
линдан

метронидазол
миконазола нитрат

никлозамид
никотинамид
носкапин

оксамнихин

папаверина гидрохлорид
пириметамин
примахина фосфат
пропилтиоурацил
протионамид

сальбутамол
сульбутамол сульфат
сульфадимидин
сульфадоксин
сульфаметоксазол
сульфаметоксипиридазин

тиабендазол
тригексифенидила гидрохлорид
триметоприм

фенитоин
фенобарбитал
феноксиметилпенициллина кальциевая соль
фуросемид

хлорфенамина гидрогенмалеат

цитарабин

эритромицина этилсукцинат
эритромицина стеарат
этакриновая кислота
этионамид
этосуксимид

Приложение 4

Общие рекомендации для получения и применения инфракрасных спектров в фармацевтическом анализе

1. Вступление

В фармацевтическом анализе используется область электромагнитного спектра $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ (длина волны $2,5\text{--}16,7\text{ мкм}$), т.е. средняя часть инфракрасного спектра. Спектрофотометрические измерения в этой области применяются в основном для целей идентификации. За исключением энантиомеров, у которых спектры идентичны в растворе, инфракрасные спектры любых других соединений строго индивидуальны. Полиморфизм или другие факторы, такие, как вариации размеров при кристаллизации и ориентации, процесс измельчения, а также возможное образование гидратов могут быть причинами, в результате которых возникают небольшие, а в некоторых случаях существенные вариации в инфракрасных спектрах соединений в твердом состоянии. Инфракрасные спектры обычно не очень чувствительны к загрязнениям, которые могут присутствовать в небольших количествах в испытуемых веществах. Для целей идентификации спектры сравнивают со спектрами эталонных веществ, приготовленными соответствующим образом, или с эталонными спектрами.

Определения для терминов *поглощение, пропускательность, поглощаемость, абсорбция, спектр поглощения* даны в *Международной фармакопее*, 3-е издание, т.1, с.37—39, в главе “Спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой областях спектра”.

2. Аппаратура

Стандартные инфракрасные спектрометры излучают инфракрасные лучи с помощью решетки или призм. Разви-

тие компьютерного лабораторного оборудования раскрывает дополнительные возможности применения интерферометров, присоединенных к компьютеру, для того чтобы уменьшить объем данных, путем превращения интерферограммы методом трансформации Фурье для получения инфракрасных спектров. Это оборудование называется превращающими инфракрасными спектрометрами Фурье (FTIRs). Кроме небольших различий в части спектра с низкой частотой, которая срезана, все более высокочастотные типы инфракрасной аппаратуры генерируют сравнительно одинаковые спектры и обычно могут быть взаимозаменяемыми при качественном анализе. Однако каждый аппарат обладает специфическими шумовыми сигналами и разрешающей способностью.

Спектрофотометры, пригодные для опытов по идентификации, обычно работают в диапазоне $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ ($2,5\text{--}16,7\text{ мкм}$) или в некоторых случаях до 250 см^{-1} (40 мкм). Если применяется вообще ослабленная отражающая аппаратура, то она должна быть снабжена соответствующими дополнительными устройствами, состоящими или из одинарного, или из мультирефлекторного элемента. Присоединение его и соответствующее повышение разрешающей способности позволяет приравнять такой аппарат к спектрофотометрам с максимальной трансмиссией.

3. **Метод проверки шкалы частоты и разрешающей способности**

Спектр пленки из полистирола подходящей толщины в норме записывается в диапазоне $0,03\text{--}0,05\text{ мм}$. Этот спектр включает максимумы при следующих частотах, которые выражены в длинах волн при размерности см^{-1} : 3027, 2851, 2924, 1944, 1871, 1802, 1601, 1583, 1181, 1154, 1069, 1028, 907, 699. Допустимые отклонения составляют $\pm 8\text{ см}^{-1}$ в диапазоне $4000\text{--}2000\text{ см}^{-1}$ и $\pm 4\text{ см}^{-1}$ в диапазоне $2000\text{--}600\text{ см}^{-1}$.

Разница между пропусканием (в процентах) при минимальной абсорбции при 2870 см^{-1} и максимуме абсорбции при 2851 см^{-1} должна быть больше 18 %, а разница между пропусканием при минимуме абсорбции при 1589 см^{-1} и при максимуме при 1583 см^{-1} должна быть более 12 %.

4. Окружающая среда

Следует принимать меры предосторожности, чтобы свести к минимуму влияние атмосферной влажности в процессе подготовки образца. Советуем хранить тарелки с поваренной солью, хлоридом натрия и другими поглотителями, а также все необходимое в сушильном шкафу при комнатной температуре над силикагелем и готовить образцы в атмосфере контролируемой температуры и влажности. В качестве альтернативы все манипуляции следует проводить при инфракрасном свете.

5. Использование растворителей

Растворитель, используемый при инфракрасной спектрофотометрии, не должен оказывать влияния на кювету. Он обычно состоит из галогенидной соли, например хлорида натрия или бромиды калия. По возможности следует использовать чистые спектральные растворители.

Нет растворителей, которые бы были полностью прозрачными по всему инфракрасному спектру. Четыреххлористый углерод R^1 практически полностью прозрачен (вплоть до 1 мм толщины) в диапазоне $4000-1700\text{ см}^{-1}$ (2,5—5,9 мкм). Дихлорметан R и дибромметан R — удобные растворители. Дисульфид углерода IR^2 (до 1 мм толщины) может применяться в качестве растворителя до 250 см^{-1} (40 мкм), исключая диапазоны $2400-2000\text{ см}^{-1}$ (4,2—5 мкм) и $1800-1300\text{ см}^{-1}$ (5,6—7,7 мкм), где он обладает сильной абсорбцией. Слабое поглощение отмечается в области $875-845\text{ см}^{-1}$ (11,4—11,8 мкм). Другие растворители имеют относительно узкие области прозрачности.

6. Подготовка вещества для исследования

Для того чтобы получить надлежащие инфракрасные спектры абсорбции, необходимо следовать инструкции, предложенной ниже для подготовки препарата для снятия спектра. Вещества, которые существуют в жидком состоянии, можно подвергать исследованиям непосредственно

¹ R — реактивы чистые.

² IR — подходящая чистота для использования в спектрофотометрии в области инфракрасной части спектра.

или в соответствующем растворе. Обычно перед исследованием тонко измельченные твердые вещества диспергируются в минеральном масле, заключаются в прозрачный диск или шарик, полученный путем тщательного смешивания с предварительно высушенным калийным галогенидом, и смесь прессуется или готовится раствор с применением соответствующего растворителя. Подготовка вещества для жидкостной полностью отражающей технологии будет описана отдельно.

6.1. **Метод 1**

Твердое вещество следует растереть с сухим, тонко измельченным калийным галогенидом (обычно бромидом калия). Когда исследуются гидрохлориды, следует использовать хлорид калия, для того чтобы избежать риска обмена галогенидов.

Соотношение между исследуемым веществом и галогенидом должно составлять примерно 1 к 200—300. Например, 1,5 мг в 300 мг галогенида при использовании аппаратуры с призмами или 1,0 мг в 300 мг галогенида при использовании решетчатой или трансформирующей аппаратуры Фурье. Смесь следует тщательно измельчить в агатовой ступке с пестиком в течение 1 мин. В исключительных случаях применяется шаровая мельница, однако при этом существует риск возникновения полиморфных изменений, которые перевешивают любые улучшения в разрешающей способности. Растертый порошок затем должен быть равномерно распределен в соответствующем штампе и спрессован под вакуумом при давлении около 800 мПа. В порядке альтернативы можно приготовить диски из калийного галогенида с применением ручного мини-пресса. Затем полученные диски помещают в соответствующий держатель.

Некоторые факторы, такие, как неадекватное или избыточное измельчение или влажность, или другие загрязнения на носителе-галогениде, могут приводить к получению неудовлетворительных по качеству дисков. Если только при их получении не возникает особенных трудностей, диск удаляют, если при визуальной оценке выявлены нарушения однородности или если при пропускании, равном около 2000 см^{-1} (5 мкм), в отсутствие полосы поглощения это меньше чем 75 % без компенсации.

Качество спектра часто можно улучшить путем помещения "заготовочного" диска из соответствующей калийного галогенида той же самой толщины, что и у диска исследуемого образца, в луч сравнения.

6.2. **Метод 2**

Небольшое количество тонко измельченного вещества следует растереть с минимальным количеством соответствующего минерального масла (например, Nujol) или с другой подходящей жидкостью для того, чтобы получить гладкую кремообразную пасту. 10 мг вещества, которое следует изучить, смешивают с 1—2 каплями минерального масла, и часто этого достаточно, чтобы приготовить удовлетворительную смесь. Приготовленная смесь должна быть непрозрачной. Часть этой смеси сжимают между двумя плоскостями пластинок из хлорида натрия или другого подходящего галогенида.

Если спектр используемого минерального масла накладывается на диапазон исследуемого вещества, тогда проводят дополнительное диспергирование этого соединения в среде, такой, как фторированное углеводное масло, или готовится гексахлорбутadiен R, и спектр записывается в той области, где минеральное масло имеет сильное поглощение.

6.3. **Метод 3**

Капиллярную пленку жидкости держат между двумя пластинками хлорида натрия, или используется заполненная кювета подходящей толщины.

6.4. **Метод 4**

Готовится раствор исследуемого вещества в подходящем растворителе и в нужной концентрации, а также выбирается толщина кюветы для получения нужного спектра в достаточно широком диапазоне длин волн. Как правило, хорошие спектры можно получить при концентрации 1—10 % масса/объем в кювете толщиной 0,1—0,5 мм. Для компенсации абсорбции растворителя кювета со сравнимой длиной пути, содержащая растворитель, помещается в луч сравнения либо спектр растворителя получают таким

образом, чтобы позволить дифференцировать абсорбцию между растворителем и пробой исследуемого вещества. В качестве альтернативы спектр поглощения растворителя против воздуха вычисляют, исходя из спектра поглощения раствора исследуемого вещества против воздуха для того, чтобы получить спектр поглощения самого вещества. (Когда используется аппаратура FTIR, спектр растворителя записывается в идентичных условиях и может быть рассчитан с помощью цифрового компьютера.)

6.5. **Метод 5**

Газы исследуются в кюветах с окошечками, которые прозрачны для инфракрасного излучения с оптической длиной пути около 100 мм. Кювета опорожняется и заполняется до желаемого давления через запирающий кран или ниппель посредством соответствующей линии, подающей газ, между кюветой и контейнером, заполненным исследуемым веществом. При необходимости давление в кювете доводится до атмосферного с помощью газа, прозрачного для инфракрасного излучения (т.е. это азот R или аргон R). Для того чтобы избежать мешающего поглощения, вызванного присутствием воды, двуокиси углерода или других атмосферных газов, идентичная кювета, которая или освобождается, или наполняется газом, прозрачным для инфракрасного излучения, помещается в луч сравнения.

7. **Идентификация с помощью эталонных веществ**

Как вещество, которое нужно изучить, так и эталонное вещество подготавливаются к исследованию с помощью одного и того же метода, и спектры каждого из них записываются в диапазоне от 4000 до 600 см^{-1} (2,5—16,7 мкм). Концентрация вещества должна быть такой, чтобы самый сильный пик, свойственный этому веществу, соответствовал пропусканию около 10 %.

Если положение и относительная интенсивность максимумов поглощения в спектрах веществ, которые исследуются, не соответствуют тем же параметрам в спектре эталонного вещества при использовании метода 1 и 2, то это может быть следствием различий кристаллических форм.

Чтобы обойти эти трудности, можно применять один из приемов, описанных ниже, для обоих веществ: и исследуемого, и эталонного:

- Растворы эталонного вещества и образца в соответствующих концентрациях готовятся согласно методу 4.
- Небольшое количество (2 или 3 капли) концентрированного раствора в летучем органическом растворителе помещают в заготовочный диск из калийного галогенида и выпаривают досуха в термостате при температуре 105 °С.
- Небольшое количество (2 или 3 капли) концентрированного раствора в летучем органическом растворителе смешивается с 300 мг калийного галогенида и выпаривается досуха в термостате при температуре 105 °С. Эталонное и исследуемое вещества обрабатываются тем же способом и затем подготавливаются в соответствии с методом 1.
- Оба вещества — и эталонное, и исследуемое, подвергаются перекристаллизации из соответствующих растворителей.

8. Идентификация веществ с помощью эталонных спектров

Исследуемое вещество готовится точно так же, как описано в примечании к Международным эталонным инфракрасным спектрам, и спектры в диапазоне приблизительно 4000—600 см^{-1} (2,5—16,7 мкм) записываются на аппаратуре, которая часто проверяется, для того чтобы быть уверенным в стандартных характеристиках. Эталонные максимумы полистироловой пленки следует наложить на спектр исследуемого вещества в точках 2851 см^{-1} (3,5 мкм), 1601 см^{-1} (6,25 мкм) и 1028 см^{-1} (9,73 мкм). Могут быть использованы другие полистироловые полоски в тех случаях, когда полоска с исследуемым веществом обладает взаимонакладывающимися спектрами. Когда полистироловые максимумы принимаются в расчет, то идентификация исследуемого вещества считается положительной, если основные максимумы поглощения в спектре исследуемого вещества согласуются с соответствующими максимумами, представленными в соответствующих Международных эталонных инфракрасных спектрах. Когда сравнивают два спектра, следует тщательно оценивать возможность различий в разрешающей силе аппаратуры, которая использовалась в Международных эталонных ин-

фракрасных спектрах и при исследовании веществ на мектах. Международные эталонные инфракрасные спектры полистирола, записанные на той же самой аппаратуре, что и коллекция эталонных спектров, следует использовать для оценки этих различий. Наибольшие вариации, связанные с различной разрешающей силой аппаратуры, связаны с диапазоном волн между 4000 и 2000 см^{-1} ($2,5$ и 5 мкм). Однако если положение и относительная интенсивность максимумов поглощения исследуемого вещества не совпадают с эталонным спектром при использовании метода 1 и 2, то, возможно, эта разница возникает за счет различий в кристаллической форме. Другие методики, которые даны в разделе 7, будут затем приведены в примечаниях, прилагаемых к эталонным спектрам.

9. Отражающая техника

9.1. Улучшенная методика полного отражения

Смягченная отражающая технология больше приспособлена к гладким и гибким поверхностям, таким как пластик, или к поверхностям, сильно абсорбирующим жидкость и растворы, но также может применяться для снятия инфракрасных спектров поглощения твердых веществ. Обычно твердое вещество нужно измельчить в тонкий порошок, который затем помещается прямо против отражающего элемента вплотную. В качестве альтернативного метода можно использовать клейкую ленту для облегчения контакта, измельченное вещество распыляется на клейкий слой ленты для получения почти полупрозрачного слоя, после чего напыленная сторона ленты придавливается к отражающему элементу. Затем вплотную придвигается задняя пластинка или применяется умеренное давление с помощью зажима в течение $1\text{--}2$ мин. И, наконец, отражающий элемент помещается в держатель. Используемая в этой методике лента желательно должна содержать натуральный резиновый клей. В отдельных случаях некоторые пластические материалы можно поместить прямо на отражающий элемент.

Отражающие элементы обычно сделаны из селенида цинка (индекс отражения = $2,3$) или германия (индекс отражения = $4,0$). Правильное положение точки соприкосновения в аппарате следует тщательно проверять.

9.2. **Диффузное отражение**

При технологии поверхность образца отражает свет во многих разных направлениях. Твердые вещества измельчаются в тонкий порошок с матриком, который не обладает поглощающей способностью (бромид или хлорид калия подходит для этих целей). Смесь помещается в измерительную чашечку держателя диффузно отражающего аппарата. Спектр матрикса, записанный в идентичных условиях, должен вычитаться с помощью компьютерной техники. Некоторые пластические материалы могут помещаться прямо в измерительную чашечку держателя диффузного отражателя.

Приложение 5

Руководство по испытанию стабильности фармацевтических препаратов, содержащих широко распространенные лекарственные вещества в соответствующих лекарственных формах

Общие сведения	79
Определения	81
1. Испытание стабильности	83
2. Рынок, для которого предназначены препараты	85
3. Проект исследований стабильности	87
4. Аналитические методы	90
5. Отчет о стабильности	91
6. Срок хранения и рекомендуемые условия хранения	92
Список литературы	94
Официальные, международные и национальные руководства	94
Дополнение 1	
Обзорная информация о стабильности фармацевтических препаратов, включенных в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств: проверочный лист для ответов	96
Дополнение 2	
Испытание стабильности: итоговый лист	99

Общие сведения

Стабильность окончательного фармацевтического продукта зависит, с одной стороны, от факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и освещенность. С другой стороны — от факторов, связанных с самим про-

дуктом, например химических и физических свойств активного вещества и фармацевтического наполнителя, лекарственной формы и ее составляющих частей, производственных процессов, характера системы окончательной упаковки и свойств упаковочных материалов.

Для широко распространенных лекарственных препаратов обычно достаточно литературных данных о процессах разрушения и деградации активного вещества [1] совместно с соответствующими аналитическими методами. Таким образом, изучение стабильности ограничивается изучением дозированных лекарственных форм.

Так как действительная стабильность дозированных форм в значительной степени зависит от технологии приготовления лекарственного средства и систем заключения их в оболочку, которая выбирается производителем, то рассмотрение проблем стабильности, например выбор наполнителей, определение их соотношения и процесс изготовления лекарственной формы, должно быть высоко приоритетным на любой стадии получения лекарственного препарата. Возможные взаимодействия лекарственного препарата с упаковочными материалами, в которых он поставляется на рынок, транспортируется и сохраняется в течение срока годности, должны также постоянно исследоваться.

Срок хранения препарата следует рассматривать, исходя из условий климатических зон (см. раздел 2), в которых препарат продается. Для некоторых препаратов срок хранения может гарантироваться только в тех случаях, если соблюдается специальная инструкция по их хранению.

Условия хранения, рекомендованные производителями на основании изучения стабильности, должны гарантировать качество, безопасность и эффективность в течение всего срока годности препарата. Влияние на лекарственные препараты экстремальных климатических условий, которые существуют в ряде стран, куда они ввозятся, должны быть предусмотрены в специальных указаниях (см. раздел 6).

Для обеспечения и безопасности больного и рационального управления снабжением лекарственными средствами важно указать дату окончания срока годности лекарственного препарата и, если необходимо, условия хранения на маркировке.

Определения

Определения, приведенные ниже, относятся к терминам, используемым в данном руководстве. Они могут иметь другое значение в иных контекстах.

ускоренное исследование стабильности

Исследования, проводимые в этом направлении, связаны с повышением скорости химической деградации и физических изменений лекарственных препаратов в ухудшенных условиях хранения, что служит частью официальной программы по тестированию стабильности. Таким образом, полученные данные вместе с данными изучения действительного времени стабильности могут быть использованы для оценки длительного химического влияния в обычных условиях и позволяют рассчитать кратковременное воздействие условий, не указанных на маркировке, которые могут возникнуть при транспортировке. Изучение тестирования в ухудшенных условиях не всегда позволяет предсказать физические изменения.

партия

Определенное количество препарата, которое было получено в процессе единственного процесса или серии процессов и поэтому должно быть гомогенным. При последовательном производстве каждая партия должна соответствовать определенной части продукции, которая характеризуется определенной гомогенностью.

климатические зоны

Разделение мира на четыре зоны основано на превалировании ежегодных климатических условий (см. раздел 2).

срок годности

Обычно дата указана на каждой упаковке (как правило, на маркировке) и показывает, до какого времени качество препарата остается в пределах спецификаций при правильном хранении. Эта дата устанавливается для каждой партии путем добавления периода срока хранения к дате производства препарата.

средняя кинетическая температура

Эта характеристика соответствует однократному температурному испытанию лекарственного препарата, оказывающему влияние на кинетику химической реакции, а именно: соотношение данной температуры и времени распре-

деления. Средняя кинетическая температура рассчитывается для каждой из четырех климатических зон в соответствии с формулой, предложенной Наупес [2]. Обычно эти значения выше по сравнению со среднеарифметическими значениями температуры.

изучение реального времени стабильности (долговременной стабильности)

Это опыты, связанные с изучением физической, химической, биологической, биофармацевтической и микробиологической характеристик лекарственных средств в течение и вне периода срока хранения образцов в тех условиях хранения, которые ожидаются на определенном рынке. Эти результаты используются для определения срока хранения, для подтверждения предполагаемого срока хранения и для рекомендаций, касающихся условий хранения.

срок хранения

Это период времени, в течение которого лекарственный препарат при правильном хранении будет соответствовать спецификации¹, который определяется по результатам изучения стабильности нескольких партий продукта. Срок хранения необходим для того, чтобы установить дату срока годности каждой партии.

стабильность

Это способность фармацевтического продукта сохранять свои химические, физические, микробиологические и биофармацевтические свойства в определенных пределах в период его срока хранения.

испытания на стабильность

Запланированные серии испытаний проводят для получения информации о стабильности фармацевтического препарата, для того чтобы определить срок хранения и период использования в определенных упаковках и условиях хранения.

дополнительные данные о стабильности

Это дополнительные сведения, такие как стабильность небольших партий, родственных лекарственных форм и

¹ Спецификация срока хранения означает следование требованиям, которые предъявляются в течение всего срока хранения продукта (не следует путать со "спецификацией на выпуск продукта").

препаратов, заключенных в упаковку, которые отличаются от тех, которые предназначены для продажи, а также партии для научных исследований, связанных с аналитическими процедурами, повторным тестированием или изучением срока и условий хранения.

период использования

Это время, в течение которого составной препарат или конечная дозированная форма в открываемых упаковках для многократного приема могут быть использованы.

1. Испытание стабильности

Основные цели и области применения тестов на стабильность показаны в табл.1.

Таблица 1

Основные цели определения стабильности

Цель	Тип исследования	Применение
Подбор адекватных (с точки зрения стабильности) лекарственных форм и систем закрытых упаковок	Ускоренный	Создание продукта
Определение срока и условий хранения	Ускоренный и обычный по времени	Разработка продукта и регистрационного удостоверения
Подтверждение заявленного срока хранения	Обычный по времени	Регистрационное удостоверение
Подтверждение того, что отсутствуют изменения в лекарственной форме или в процессе производства, которые могут оказывать вредное воздействие на стабильность продукта	Ускоренный и обычный по времени	Гарантия качества во всем, включая контроль качества

1.1. На подготовительной стадии

Ускоренное определение стабильности проводят путем сравнения альтернативных лекарственных форм, упаковочных материалов, и/или процессов производства в кратковременных экспериментах. Как только были определе-

ны окончательная лекарственная форма и процесс производства, производитель проводит серии ускоренных тестов на стабильность, которые дают возможность предсказать стабильность лекарственного препарата, а также определить срок и условия хранения. Для целей подтверждения исследования, обычные по времени, должны начинаться в одно и то же время. Путем соответствующих измерений устанавливается период использования препаратов в упаковках для многократного приема, особенно для локального применения.

1.2. **Для регистрационного удостоверения**

Органы, регулирующие состояние лекарственных средств, будут требовать от производителей информацию о стабильности лекарственных препаратов, полученную в результате тестирования конечной лекарственной формы в окончательной упаковке. Представленные на рассмотрение данные могут быть получены в процессе ускоренного тестирования и при обычном изучении. Могут также рассматриваться опубликованные и/или недавно полученные экспериментальные дополнительные данные о стабильности, например данные о стабильности активных ингредиентов или родственных форм.

В тех случаях, когда продукт следует разбавлять или составлять перед употреблением больным (например, порошок для инъекций или концентрат для пероральной суспензии) данные о стабильности "при использовании" должны быть представлены для подтверждения рекомендованного срока и условий хранения для дозированных форм.

С одобрения регулирующих органов часто устанавливается временный (предварительный) срок хранения при условиях, что производитель подписывает заявление о том, что будет продолжать или завершать требуемые исследования и представит на рассмотрение полученные данные органам, регистрирующим лекарственные средства.

1.3. **В период после регистрации**

Производитель должен проводить рутинные изучения стабильности, для того чтобы представить веские доказательства относительно окончания срока годности препарата и условий его хранения, которые были предварительно

предложены. Данные, необходимые для подтверждения временного срока хранения, должны быть представлены в регистрационный орган. Другие результаты исследований по текущей стабильности препарата подтверждаются в процессе проверки надлежащей практики производства (НПП). Для того чтобы быть уверенным в качестве и безопасности препаратов при особых замечаниях, касающихся разрушения препарата, национальным органам здравоохранения следует контролировать стабильность и качество препаратов, поступающих на рынок, посредством последующих инспекций и программы испытаний.

Если препарат уже был зарегистрирован, все равно требуются дополнительные исследования его стабильности всякий раз, когда вводятся значительные изменения в составную лекарственную форму, в производственный процесс, в упаковку и метод приготовления. Результаты этих исследований следует сообщать компетентным регулирующим органам.

2. Рынок, для которого предназначены препараты

В проектах программы тестирования стабильности следует принимать во внимание рынок, для которого предназначены лекарственные препараты, и климатические условия тех регионов, где они будут использоваться.

Могут быть выделены 4 климатические зоны в отношении тестирования стабильности лекарственных препаратов во всем мире. К ним относятся:

- Зона I — умеренная
- Зона II — субтропическая, с возможно высокой влажностью
- Зона III — жаркая/сухая
- Зона IV — жаркая/влажная

(См. Schumacher P. Aktuelle/Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln. [Текущие вопросы стабильности лекарственных препаратов.] *Pharmazeutische Zeitung*, 1974, 119:321—324.)

Основные климатические условия, расчетные данные и разработанные на основании этого условия хранения в этих зонах суммированы в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Средние климатические условия: данные измерений на открытом воздухе и в помещениях для хранения¹

Климатические зоны	Данные измерений на открытом воздухе		Данные измерений в помещении для хранения	
	°C	% ОВ	°C	% ОВ
I	10,9	75	18,7	45
II	17,0	70	21,1	52
III	24,4	39	26,0	54
IV	26,5	77	28,4	70

¹ ОВ — относительная влажность.

Таблица 3

Средние климатические условия: расчетные данные и выведенные из них условия хранения¹

Климатические зоны	Расчетные данные			Условия хранения (в исследованиях реального времени)	
	°C ²	°C СКТ ³	% ОВ ⁴	°C	% ОВ
I	20,0	20,0	42	21	45
II	21,6	22,0	52	25	60
III	26,4	27,9	35	30	35
IV	26,7	27,4	76	30	70

¹ Основано на: Grimm W. Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for drug products. *Drug development and industrial pharmacy*, 1993, 19:2795—2830.

² Расчетные температуры выведены исходя из измеряемых температур, но все измеряемые температуры ниже 19 °C были приравнены к 19 °C.

³ СКТ — средняя кинетическая температура (см. с. 81).

⁴ ОВ — относительная влажность.

Так как в зоне I находится лишь ряд стран, то производителю следует посоветовать основывать тестирование стабильности на условиях климатической зоны II, если его продукция предназначена для рынка стран с умеренным климатом. В тех странах, где некоторые районы находятся в зонах III и IV, а также с точки зрения мирового рынка рекомендуется, чтобы программы по тестированию

стабильности были основаны на условиях, соответствующих климатической зоне IV.

В процессе изучения стабильности исследуется влияние на рассматриваемый продукт изменений температуры, времени, влажности, интенсивности света и частичного давления пара. Эффективная, или средняя кинетическая, температура поэтому отражает действительную ситуацию лучше, чем измеряемые средние температуры. Продукт, который охраняют при температуре 20 °С в течение 1 мес и при температуре 40 °С в течение 1 мес, отличается от продукта, который хранили при температуре 30 °С в течение 2 мес. Более того, часто условия хранения бывают такие, когда температура выше, чем указанные средние метеорологические данные для страны.

Для некоторых лекарственных форм, особенно жидких или полутвердых, в план изучения следует включать температуры ниже нуля, например от -10° до -20° С (морозильная камера), замораживания и оттаивания или диапазон температур 2—8 °С (обычный холодильник). Для некоторых препаратов важно оценивать эффект, вызванный выдерживанием на свету.

3. Проект исследований стабильности

Исследования стабильности окончательного фармацевтического продукта должны планироваться с точки зрения свойств и характеристик стабильности лекарственного вещества, а также климатических условий зоны намеченного рынка его продажи. Прежде чем начать изучение стабильности лекарственной дозированной формы, следует поискать, собрать и проанализировать информацию о стабильности лекарственного вещества. О многих хорошо известных лекарственных веществах имеются опубликованные данные о стабильности.

3.1. Образцы для испытаний

Для целей регистрации образцы для исследования фармацевтических продуктов, содержащие достаточно стабильные активные ингредиенты, берут из двух разных партий этого препарата, а в тех случаях, когда продукт содержит быстро разлагающиеся активные составляющие или вещества с ограниченной датой стабильности, следует брать

образцы из трех разных партий. Партии для исследования должны представлять процесс производства, являющийся либо экспериментальным заводом, либо полномасштабным производственным предприятием. По возможности, исследуемые партии должны содержать активные ингредиенты, в свою очередь полученные из различных партий.

В процессе испытания следует брать текущие партии продукта в соответствии с заранее определенным графиком. Ниже предложены образцы такого графика:

- одна партия каждый следующий год для лекарственных форм, которые считаются стабильными, иначе говоря, одна партия в год;
- одна партия каждые 3—5 лет для лекарственных форм, чей профиль стабильности установлен, если только не происходит больших изменений, например, в составе лекарственной формы или методе производства.

Подробную информацию о партии, а именно: время упаковки продукта, номер партии, дату выпуска, размер партии и т.д., следует включать в протоколы испытаний.

3.2. **Условия испытаний**

3.2.1. **Ускоренные исследования**

Примеры условий для ускоренного исследования стабильности продукта, содержащего относительно стабильные активные составляющие, представлены в табл.4.

Для препаратов, содержащих менее стабильные лекарственные вещества, а также вещества с ограниченной датой стабильности, рекомендуется период ускоренного тестирования для зоны II увеличить до 6 мес.

Таблица 4

Примеры условий для ускоренного испытания стабильности препаратов, содержащих относительно стабильные активные ингредиенты

Температура хранения (°C)	Относительная влажность (%)	Период испытания (мес)
<i>Зона IV — для жарких климатических зон или мирового рынка:</i>		
40±2	75±5	6
<i>Зона II — для умеренных и субтропических климатических зон:</i>		
40±2	75±5	3

Могут быть и другие условия хранения, например хранение при температуре по крайней мере на 15°C выше ожидаемой действительной температуры хранения (вместе с соответствующей относительной влажностью). Хранение при более высокой температуре также может быть рекомендовано, например, 3 мес при температуре $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности (ОВ) 75 % в климатической зоне IV.

В тех случаях, когда обнаружены значительные изменения (см. ниже) в процессе ускоренного тестирования, необходимо проводить дополнительные испытания с промежуточными условиями, например $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ и $60\pm 5\%$ ОВ. Исходная регистрационная заявка должна, таким образом, включать как минимум шестимесячную дату начиная с одногодичного исследования.

К рассматриваемым значительным изменениям относятся те, которые могут возникать, если:

- показатели пробы снижаются на 5 % по сравнению с исходными показателями партии;
- любая специфическая деградация препарата отмечается в количествах больших, чем пределы, предусмотренные спецификацией;
- пределы значений pH для этого продукта больше не соблюдаются;
- пределы, предусмотренные спецификацией при растворении 12 капсул или таблеток, больше не соблюдаются;
- спецификации для внешнего вида или физических свойств, например цвета, разделения по фазам, спекания, твердости, больше не соблюдаются.

Хранение в условиях испытания при высокой относительной влажности особенно важно для твердых лекарственных форм в полупроницаемой упаковке. Для препаратов в первичной упаковке, которая служит барьером для проникновения воды, выпаривания, не обязательны условия хранения при высокой влажности. Как правило, ускоренное тестирование в меньшей степени подходит для полутвердых и гетерогенных лекарственных форм, например эмульсий.

3.2.2. *Исследования в рамках истинного времени*

Экспериментальные условия хранения должны быть наиболее приближены к проектным действительным услови-

ям в системах реального распространения (см. табл.3). В регистрационных целях результаты испытаний в течение не менее 6 мес должны быть представлены ко времени регистрации. Однако, если необходимо, предоставляется регистрационная справка до конца шестимесячного периода. Испытания в рамках истинного времени должны продолжаться до окончания срока хранения препарата.

3.3. Частота проведения испытаний и оценка полученных результатов

На стадии разработки и в процессе исследований в поддержку заявления о регистрации приемлемая частота тестирования продуктов, содержащих относительно стабильные активные ингредиенты, должна быть:

- при ускоренных исследованиях 0, 1, 2, 3 и в случае необходимости 6 мес;
- при исследованиях в рамках истинного времени от 0,6 до 12 мес и затем 1 раз в год.

При продолжающихся исследованиях образцы могут тестироваться с шестимесячным интервалом для подтверждения предварительного срока хранения и каждые 12 мес для хорошо известных устоявшихся продуктов. Высоко стабильные лекарственные формы можно исследовать на стабильность после 12 мес и затем в конце срока хранения. Препараты, содержащие менее стабильные лекарственные вещества, и те, для которых указана дата стабильности, следует исследовать каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в течение следующего, а затем ежегодно.

Результаты тестирования могут рассматриваться как положительные при отсутствии значительной деградации препарата или изменений в его физических, химических и, если уместно, биологических и микробиологических свойствах изучаемого продукта, если этот препарат остается в пределах данной ему спецификации.

4. Аналитические методы

Следует применять системные подходы к представлению и оценке информации о стабильности, которая включает, если необходимо, такие характеристики тестирования, как

физические, химические, биологические и микробиологические свойства.

По-видимому, следует оценивать все характеристики препарата, подверженные влиянию хранения, например активность, содержание продуктов распада, физико-химические свойства (твердость, разложение, частицы веществ и т.д.). Исследования должны проводиться для твердых и полутвердых дозированных форм, предназначенных для приема внутрь.

Методы тестирования для выявления эффективности добавок, таких как противомикробные препараты, следует применять для того, чтобы показать, остаются ли такие добавки эффективными и не изменяются ли они в течение проектируемого срока хранения препарата.

Аналитические методы должны быть утверждены или юридически закреплены, а также записаны правильно и точно (среднеквадратические отклонения). Выбранные методы должны точно свидетельствовать о стабильности препарата. Тесты на родственные вещества или продукты распада также должны быть утвержденными и показывать, что они специфичны по отношению к этим исследуемым веществам, а также обладать адекватной чувствительностью.

Проверочный лист, подобный тем документам, которые используются ВОЗ по исследованию стабильности фармацевтических препаратов, включенных в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств (приложение 1), может использоваться и для определения других характеристик стабильности этого фармацевтического продукта.

5. Отчет о стабильности

Отчет о стабильности предназначается для внутреннего использования, целей регистрации и т.д.; в нем указываются подробности исследовательского плана, а также результаты и заключение.

Результаты следует представлять и в таблицах, и в графическом виде. Для каждой партии должны быть представлены результаты испытаний во время производства и не-

скольких тестирований в процессе хранения препарата. Необходимо подготовить стандартные бланки, в которых можно суммировать результаты тестирования каждого фармацевтического препарата (см. приложение 2).

На основе этих результатов следует определять стабильность данного препарата, и уже на этом основании устанавливать срок и условия хранения.

6. Срок хранения и рекомендуемые условия хранения

Срок хранения препарата всегда определяют в зависимости от условий хранения. Если у партии данного препарата различные профили стабильности, то предлагаемый период хранения препарата должен основываться на наименьшей стабильности, если нет других обоснованных причин быть иным.

Результаты изучения стабильности, охватывающие физические, химические, биологические, микробиологические и биофармацевтические характеристики качества лекарственной формы, по мере необходимости оцениваются с целью установления предварительного срока хранения. Для интерпретации этих результатов часто применяются статистические методы. Иногда признается некоторая экстраполяция данных испытаний в рамках истинного времени вне рассматриваемых пределов, когда данные таких исследований подтверждены ускоренным тестированием.

Предварительный срок хранения в 24 мес может быть установлен при следующих условиях:

- известно, что активные составляющие будут стабильны (слабо деградирующие ингредиенты);
- должны быть проведены испытания стабильности, как это кратко освещалось в разделе 3.2 и не должно отмечаться каких-либо значительных изменений;
- подтверждающие данные должны показать, что подобные лекарственные формы имеют обусловленный срок хранения 24 мес или более;
- производитель продолжает проводить испытания в рамках истинного времени в течение всего предложенного срока хранения, с тем чтобы предоставить полученные данные регистрационным органам.

Препараты, содержащие менее стабильные активные ингредиенты и лекарственные формы, которые не пригодны для экспериментальных исследований при хранении в условиях повышенной температуры (например, суппозитории), нуждаются в более интенсивных испытаниях стабильности в рамках истинного времени. Предложенный срок хранения не может вдвое превышать период, охватываемый испытаниями в рамках истинного времени.

После оценки стабильности препарата одна из следующих рекомендаций относительно условий хранения должна быть четко указана на маркировке:

- хранить в обычных условиях¹;
- хранить при температуре 2—8 °С (в холодильнике, без замораживания);
- хранить при температуре ниже 8 °С (в холодильнике);
- сохранить при температуре между -5 и -20 °С (в морозильнике);
- хранить при температуре -18 °С (в морозильнике в глубоком холоде).

Нормальные условия хранения, определенные ВОЗ [3], следующие: “Хранить в сухом, хорошо вентилируемом помещении при температуре 15—20 °С или, в зависимости от климатических условий, вплоть до 30 °С. Посторонние запахи, загрязнения и интенсивный свет следует исключать”.

Эти условия выполняются не всегда, имея в виду действительное положение в некоторых странах. “Нормальные условия” могут также определяться на национальном уровне. Рекомендуемые условия хранения должны определяться в свете преобладающих условий в стране, в которой используются данные препараты.

Общие заявления о мерах предосторожности, такие, как “защищать от света” и/или “хранить в сухом месте”, можно включать, но не следует использовать их, чтобы скрыть проблемы, связанные со стабильностью.

Если это необходимо, то рекомендации следует давать и относительно периода использования и условий хранения препарата после открытия и растворения или восстанов-

¹ Это положение не всегда требуется для препаратов, предназначенных для регионов с умеренным климатом.

ления раствора, например препараты антибиотиков для инъекций, которые сохраняются в виде порошка и разводятся перед употреблением.

Список литературы

1. *Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions*. Geneva, World Health Organization, 1986 (неопубликованный документ WHO/PHARM/86.529; предоставляется по запросу Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
2. **Haynes JD**. World wide virtual temperatures for product stability testing. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1971, **60**:927—929.
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 790).

Официальные, международные и национальные руководства

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
Richtlinie und Kommentar [Guidelines and commentary]. *Pharmazeutische Industrie*, 1985, **47**(6): 627—632.

Европейское Сообщество

Stability test on active ingredients and finished products. Note for guidance concerning the application of Part 1, Section F. Annex to Directive 75/318. In: *The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. I, the rules governing medicinal products for human use in the European Community (III/3574/92)*. Brussels, EEC Office for Official Publications of the European Community, 1991:50.

Европейская организация по контролю качества

Cartwright AC. *The design of stability trials (memorandum and conclusions)*. London, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов, США

Guidelines for stability studies for human drugs and biologics. Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Standards, Food and Drug Administration, 1987.

Expiration dating and stability testing for human drug products. Inspection technical guide. Rockville, MD, Food and Drug Administration, 1985, No. 41.

Бывшая Германская Демократическая Республика

Testing of medicaments. *International digest of health legislation*, 1987, **38**(2): 309—316. (For original reference, see: First regulations of 1 December 1986 for the implementation of the Medicaments Law. Testing, authorization, and labelling of medicaments intended for use in human medicine. *Gesetzblatt der Deutschen Demokratischen Republik*, Part I, 10 December 1986, **37**: 479—483).

Pharmacopoeia of the German Democratic Republic, English version. Berlin, 1988:99 (AB DDR 85).

Международная конференция по гармонизации

Stability testing of new drug substances and products. *Harmonised tripartite guideline*. 1993 (можно получить в ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St-Jean, 1211 Geneva, Switzerland).

Япония

Draft policy to deal with stability data required in applying for approval to manufacture (import) drugs and draft guidelines for stability studies. Tokyo, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1990.

Конвенция по инспектированию фармацевтических препаратов

Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9—11 June 1976 (можно получить в the Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9—11 rue de Varembe, 1202 Geneva, Switzerland).

Обзорная информация о стабильности фармацевтических препаратов, включенных в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств: проверочный лист для ответов

Проверочный лист, подобно показанному здесь, может применяться для определения характеристики стабильности продукта

Фамилия отвечающего Адрес
лица

Страна
Климатическая зона

НАИМЕНОВАНИЕ ОСНОВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

Описание препарата

Лекарственная форма

- | | | |
|-------------------------------|--|--|
| 1. таблетка | покрытая
оболочкой ☐ | непокрытая
оболочкой ☐ |
| 2. капсула | твердая ☐ | мягкая ☐ |
| 3. ампула для инъекций | жидкая ☐ | порошок ☐ |
| 4. жидкость для приема внутрь | раствор ☐ | суспензия ☐ |
| 5. полутвердая консистенция | крем ☐ | мазь ☐ |
| 6. препарат для глаз | жидкость ☐ | полутвердый ☐ |
| 7. другая (просьба указать) | | |

Упаковка (материал или тип)

- | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. стекло | бутылка ☐ | флакон ☐ | ампула ☐ |
| 2. пластик | бутылка ☐ | флакон ☐ | ампула ☐ |
| 3. бумага | коробка ☐ | мешок ☐ | ☐ |
| 4. металл | ☐ | | |
| 5. пузырьковая упаковка | ☐ | | |
| 6. другая (просьба указать) | | | |

Состояние упаковки

целая ☐ поврежденная ☐

Условия хранения

соответствуют ли указаниям производителя?

да ☐ нет ☐

Срок хранения (если имеется)
заявленный производителем
истекший при тестировании

..... лет мес
..... %

Источник тестируемого продукта

1. произведенный в стране потребления ☐
2. ввезенный из соседней страны/ стран ☐
3. ввезенный из дальней страны/стран ☐

Возникающие проблемы

Наличие

1. очень часто
2. случайно, но важно
3. редко

Несоблюдение положений фармакопеи

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| ☐ | 1. идентификация | ☐ |
| ☐ | 2. проба | ☐ |
| ☐ | 3. тесты на чистоту | ☐ |
| | 4. другие фармакопейные тесты | |

Органолептические

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. изменение цвета | ☐ |
| 2. видимые изменения
(например, оболочка,
повреждение, пенится) | ☐ |
| 3. видимая неомогенность | ☐ |
| 4. кристаллизация | ☐ |
| 5. частицы, мутность, осадок | ☐ |
| 6. осаждение, спекание,
появление агломератов | ☐ |
| 7. запах, т.е. образование
газа | ☐ |
| 8. прогорклость | ☐ |
| 9. разделение эмульсии
по фазам | ☐ |
| 10. взаимодействие с
упаковочным материалом | ☐ |
| 11. другие (просьба указать) | |

Микробные

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 1. обнаруженные микроорганизмы | ☐ |
| 2. тесты на бактерии положительны | ☐ |
| 3. тесты на грибки положительны | ☐ |
| 4. тесты на пирогены положительны | ☐ |
| 5. другие (просьба указать) | |

Дополнительная информация

.....
.....
.....

Дата:

Инструкции

1. Опросно-ответный лист следует заполнить для препарата, упомянутого в следующем перечне основных лекарственных средств, с которым у вас возникли проблемы, связанные со стабильностью:

ацетилсалициловая кислота	метилдофа
аминофиллин	нифедипин
ампициллин	парацетамол
	феноксиметилпенициллин
бензилпенициллин	пропранолол
	спиронолактон
хлорамфеникол	сульфаметазол+триметоприм
хлорохин	суксаметониума бромид
хлорпромазин	
	тетрациклин
эпинефрин (адреналин)	тиамин
эрготамин	
этинилэстрадиол	варфарин
нитроглицерин	
ибупрофен	
индометацин	
нитросорбид	

- Отдельный ответный лист следует заполнить для каждого из вышеупомянутых препаратов, представленных в специфических окончательных лекарственных формах, например один для капсулы с тетрациклином и другой для тетрациклиновой мази.

То же применимо для других категорий, таких как упаковочный материал, источник лекарственного продукта и т.д.

- Климатические зоны [Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln. (Текущие вопросы о стабильности лекарственного средства.) *Pharmazeutische Zeitung*, 1974, 119: 321—324]:

зона I — умеренная
зона II — субтропическая с возможной высокой влажностью
зона III — жаркая и сухая
зона IV — жаркая и влажная.

Испытание стабильности: итоговый лист

Ниже представлен пример бланка, который содержит результаты тестирования стабильности лекарственных препаратов. Отдельный бланк должен быть заполнен для каждого испытанного фармацевтического препарата.

Ускоренные/в рамках истинного времени испытания

Наименование лекарственного продукта

Производитель

Адрес

Активный ингредиент (INN)

Лекарственная форма

Упаковка

Номер партии	Дата производства	Срок годности
1	.././19..	.././19..
2	.././19..	.././19..
3	.././19..	.././19..
Срок хранения	... год(ы)	... месяц(ы)
Размер партии	Тип партии (экспериментальная, экспериментальный завод, производственное предприятие)	

1	
2	
3	

Испытанные образцы (на партию)

Условия хранения/испытания:

Температура	... °C	Влажность	...%
Свет	... КД		

Результаты

1. Химические сведения
2. Микробиологические и биологические сведения
3. Физические сведения
4. Заключение

Ответственное лицо Дата .././19..

Приложение 6

Надлежащая практика производства: руководства по утверждению производственных процессов

Введение	100
Глоссарий	101
Общие сведения	103
1. Типы утверждения процесса	105
2. Предпосылки для утверждения процесса	109
3. Подходы	109
4. Организация	112
5. Рамки программы утверждения процесса	113
6. Протокол утверждения и отчет	114
Список литературы	115
Библиография	115

Введение

Эти руководства не включают дополнительных требований в области надлежащей практики производства (НПП). Цель этого приложения — объяснить и продвинуть концепцию утверждения, помочь в определении приоритетов и выборе подходов, когда программа утверждения будет разрабатываться. Так как руководство ВОЗ по НПП [1] применимо в основном к производству фармацевтических дозированных лекарственных форм, то этот текст также касается получения таких конечных форм препаратов. Однако общие принципы процесса утверждения, описанные здесь, применимы главным образом к производству активных ингредиентов. Хотя акцент делается на процесс производства, многие рекомендации также имеют силу и для сопровождающих процессов, таких, как очистка. Анали-

тические утверждения в данном тексте не обсуждаются¹. Дальнейшие советы даются в “Утверждении аналитических процедур, используемых для исследования фармацевтических материалов” [2].

Руководство по НПП фармацевтических препаратов (раздел 5) [1, с.27] требует утверждения решающих процессов так же, как и изменений в производственных процессах, которые могут повлиять на качество продукта. Опыт показывает, что немногие производственные процессы не включают этапы, которые были бы решающими и смогли изменить качество окончательного продукта. Добросовестный производитель поэтому будет утверждать все производственные процессы и сопровождающие действия, включая процедуру очистки. Термин “критический процесс” в этом контексте обозначает процесс, операцию или этап, которые требуют особенно пристального внимания, например стерилизация, в ходе которой воздействие на качество продукта может быть критическим. Следует заметить, что некоторые руководства НПП, например те, которые приняты в Европейском сообществе [3], не делают различий между критическими и обычными процессами с точки зрения утверждения.

Глоссарий

Определения, приведенные ниже, относятся к терминам, используемым в данном руководстве. Они могут отличаться от толкований, приведенных в других контекстах.

калибровка

Проведение испытаний и повторных тестов для уверенности, что измерительная аппаратура (например, для измерения температуры, массы, pH), которая используется в производственных процессах или аналитических процедурах (при получении или при контроле качества), проводит правильные измерения в установленных пределах.

¹ Аналитическое утверждение стремится показать, что аналитические методы дают результаты, которые позволяют объективно оценить специфическое качество фармацевтического продукта. Лицо, возглавляющее лабораторию контроля качества, должно быть уверенным, что методы тестирования утверждены. Аналитическая аппаратура для этих методов должна быть соответствующей, и измерительные приборы, используемые для квалификационных целей, должны быть откалиброваны. Каждый новый метод должен быть утвержден.

сертификация

Окончательная рецензия и формальное одобрение утверждения или повторного утверждения, за которым следует одобрение процесса для рутинного использования.

проблемные испытания/наихудший случай

Условие или ряд условий, ограниченных верхней и нижней границами процесса или обстоятельствами, входящими в стандартные применяемые процедуры, которые предлагают наилучший шанс для процесса или неудачи в получении продукта при сравнении с идеальными условиями.

оценка нововведений

Проведение тестов для того, чтобы быть уверенным, что нововведения (такие как машины, измерительные инструменты, услуги, производственные зоны), используемые в процессах производства, отбираются соответствующим образом, правильно вводятся и действуют в соответствии с установленной спецификацией.

производственные процессы¹

Превращение исходного материала в окончательный продукт (лекарственные вещества или фармацевтические дозированные формы) в ходе единственной операции или последовательных операций, включающих введение, персонал, документацию и условия окружающей среды.

операционная оценка

Документированное подтверждение, что система или подсистема представлена как намеченная для всего предполагаемого операционного диапазона.

оценка оборудования

Это акт планирования, проведения и регистрации результатов испытаний с использованием оборудования, для того чтобы показать, что оно работает, как предполагалось.

переутверждение

Повторное утверждение уже одобренных процессов (или их части), чтобы обеспечить их соответствие установленным требованиям.

¹ Для этой цели в этом приложении термин "производственный процесс" используется как синоним термина "процесс изготовления".

утверждение

Сбор и оценка данных, начатые в стадии развития процесса и продолжающиеся в процессе стадии получения продукции, которые дадут уверенность, что производственный процесс (включая оборудование, здания, персонал и материалы), способен достигнуть намеченных результатов на постоянной и последовательной основе. Утверждение — это установление документированного доказательства того, что система работает так, как предполагалось. Существуют также и другие определения, например те, которые приведены в руководствах НПП фармацевтических препаратов [1, с. 32].

протокол (или план) утверждения

Документ, описывающий производственные действия, следует представлять в утверждении, которое включает приемлемые критерии для утверждения производственного процесса (или части его) при рутинном применении.

отчет утверждения

Это документ, в котором собраны записи, результаты и оценки полной программы утверждения. Сюда могут быть также включены предложения по улучшению процессов и/или аппаратуры.

Общие сведения

Утверждение — это составная часть гарантии качества, однако применение этого термина в связи с производством нередко вызывает затруднения. Как было определено выше, под этим подразумевается систематическое изучение системы, облегчение проведения процессов, что имеет целью определить, соответствуют ли они намеченным функциям адекватно и последовательно, согласно спецификации. Операция утверждения — это такая операция, которая, как было показано, обеспечивает высокую степень гарантии, с которой бы производились одинаковые партии, отвечающие требуемой спецификации, и поэтому является формально одобренной.

В отличие от многих других требований НПП утверждение само по себе не улучшает процесса. Оно может подтвердить (или не подтвердить в некоторых случаях), что процесс был проведен правильно и под контролем. В идеале любой разрабатываемый процесс на поздней стадии дол-

жен заканчиваться фазой утверждения¹. Это частично включает производство исследуемых продуктов и перевод процесса с опытных заводов на предприятие. В этом случае НПП как *производственная практика* может сопровождаться переутверждением, например, когда переходят из стадии разработки в производство после предложенных модификаций (в исходных материалах, оборудовании и т.д.) или когда представляется очередное переутверждение.

Однако нельзя предположить, что все эти процессы в фармацевтическом производстве, широко известные во всем мире, были утверждены на стадии разработки. Следовательно, утверждение, которое обсуждается здесь в более широком контексте, — это действие, которое начинается на стадии разработки и продолжается до того, пока не будет достигнута стадия полного производства. В действительности, это должно происходить по порядку: на стадии разработки ключевых процессов, этапов или блоков проводимых операций.

Надлежащая практика утверждения требует тесного сотрудничества отделов, связанных с разработкой, производством, техникой, гарантией качества и контролем. Это особенно важно, когда процессы переходят в рутинное полномасштабное производство в полном объеме вслед за фармацевтической разработкой и экспериментальным производством. С целью облегчения последующего утверждения и его оценки в ходе проверки качества или регулирующей инспекции рекомендуется, чтобы вся документация, отражающая такие изменения, хранилась вместе в отдельной папке (“документы по изменению технологии”).

Адекватное утверждение может оказывать благоприятное действие на производителей по многим аспектам:

- это углубляет понимание процессов, снижает риск возникновения проблем в процессах получения фармацевтических препаратов и таким образом позволяет гарантировать спокойное и гладкое протекание процесса;
- это снижает риск появления неправильных затрат;
- это снижает риск регулирующего несоответствия;
- при полном процессе утверждения требуется проводить меньше контролирующих процессов и тестирования конечного продукта.

¹ Следует отметить, что в некоторых странах данные о процессе утверждения требуются на предрегистрационной стадии (при подаче документов или при запросе о маркетинговом разрешении).

1. Типы утверждения процесса

В зависимости от того, когда представляется утверждение, связанное с производством, оно может быть перспективным, текущим, ретроспективным или повторным (перепроверждение).

Перспективное утверждение проводится в процессе стадии разработки путем анализа риска процессов получения продукта, которые разбиваются на отдельные этапы и затем оцениваются на основе прошлых опытов, с тем чтобы определить, могут ли они привести к критической ситуации. Когда выявляются возможные критические ситуации, то риск оценивается, изучаются его потенциальные причины, определяют вероятность и степень этого риска, составляются планы испытаний и устанавливаются приоритеты. Затем проводятся испытания и их оценка, и делается заключение. Если, в конце концов, получают приемлемые результаты, то процесс считается удовлетворительным. Неудовлетворительные процессы должны изменяться и улучшаться до тех пор, пока они не будут признаны удовлетворительными в ходе утверждения. Форма утверждения важна для того, чтобы ограничить риск ошибок, возникающих в процессе получения продукта, например при получении препаратов для инъекций.

Текущее утверждение проводят в процессе обычного получения продукта. Этот метод эффективен только тогда, когда на стадии разработки авторы пришли к должному пониманию основ этого процесса. Первые три партии широкого производства должны контролироваться как можно тщательнее¹. Природа и спецификация последовательных ступеней в процессе и конечные испытания основываются на оценке результатов такого контролирования.

Текущее утверждение вместе с определенным анализом, включающим оценку стабильности, следует проводить в соответствующих временных параметрах в течение всего периода существования препарата.

Ретроспективное утверждение включает анализ прошлого опыта получения продукта, исходя из предположения, что

¹ Тщательное контролирование первых трех партий широкого производства иногда рассматривается как перспективное утверждение.

состав, процедура получения и оборудование остались неизменными. Такой опыт и окончательное контрольное испытание затем оцениваются. Отмеченные трудности и недостатки в процессе получения продукта подвергаются анализу с целью определения ограничений параметров процесса. Определенный анализ проводят для того, чтобы определить степень, в которой параметры исследуемого процесса укладываются в дозволенные пределы.

Очевидно, что ретроспективное утверждение само по себе не может быть мерой гарантии качества и никогда не должно применяться к новым процессам или продуктам. Его следует учитывать только при определенных обстоятельствах, например, когда затребованное утверждение впервые предоставляется компании. Затем ретроспективное утверждение может быть полезным при определении приоритетов для программы утверждения. Если результаты ретроспективного утверждения положительные, то это указывает на то, что процесс не требует немедленного внимания и может быть утвержден в соответствии с обычным расписанием. Для таблеток, которые запрессовывались в отдельных ячейках, чувствительных к давлению, с использованием соответствующего оборудования, ретроспективное утверждение служит наиболее всеохватывающим исследованием всего производственного процесса этой лекарственной формы. С другой стороны, его нельзя применять при производстве стерильных продуктов.

Переутверждение необходимо в тех случаях, когда требуется показать, что изменения в процессе и/или в процессах окружающей среды, преднамеренные или непреднамеренные, не оказывают отрицательного влияния на характеристики процесса и качество продукта.

Переутверждение может быть разделено на две большие категории:

- переутверждение после любых изменений, которые могут отражаться на качестве продукта;
- периодические переутверждения, проводимые с интервалами, предусмотренными расписанием.

Переутверждение после изменений. Переутверждение следует проводить при любых изменениях, оказывающих влияние на производство и/или стандартные процедуры, которые основываются на характеристиках, установленных

для этого продукта. Такие изменения могут быть связаны с исходными материалами, производственным процессом, оборудованием, контролем внутри процесса, производственными площадями или вспомогательными системами (вода, пар и т.д.). Каждое такое требуемое изменение следует рассмотреть квалификационной группой по утверждениям, которая решит, достаточно ли значительны эти изменения, чтобы поддержать переутверждение, и если так, то в каком объеме.

Переутверждение после внесенных изменений может основываться на проведении тех же самых испытаний и мероприятий, которые применялись в процессе исходного утверждения, включая испытания в подпроцессах и на рассмотренном оборудовании. К некоторым типичным изменениям, которые требуют переутверждения, относятся следующие:

- изменения в исходных материалах. Изменения физических свойств, таких как плотность, вязкость, размеры частиц распределения, типы кристаллов и модификации активных составляющих или наполнителей, могут оказывать влияние на механические свойства материала и как следствие этого вредно воздействовать на процесс получения продукта;
- изменения в упаковочном материале, например замена пластика на стекло, требуют и изменений в упаковочной процедуре и поэтому могут влиять на стабильность продукта;
- изменения в процессе, например изменения во времени перемешивания, температуры высушивания и режима охлаждения, могут влиять на последовательные этапы процесса и качество продукта;
- изменения в оборудовании, включая измерительную аппаратуру, могут влиять и на процесс, и на продукт. Починка и поддержание в рабочем состоянии, такие как замена основных элементов оборудования, могут повлиять на процесс;
- изменения в площадях производства и вспомогательных системах, например переустройство производственных площадей и/или изменения во вспомогательных системах, могут привести к изменениям в процессе. Ремонт или содержание вспомогательных систем, таких как вентиляция, могут изменить условия окружающей среды, и как следствие этого может потребоваться переутверждение/переоценка в основном в производстве стерильных продуктов;

- неожиданные изменения и отклонения могут наблюдаться во время собственной проверки или аудита, а также в процессе продолжительного специального анализа данных процесса.

Периодическое переутверждение. Известно, что изменения в процессах могут происходить постепенно, даже если опытный оператор проводит свою работу правильно в соответствии с установленной методикой. Подобным образом, изнашивание оборудования также может приводить к постепенным изменениям. Следовательно, переутверждение расписания советуем проводить, даже если нет умышленно вызванных изменений.

Решение о предоставлении периодического переутверждения должно базироваться в основном на обзоре исторических данных, т.е. на данных, полученных в ходе процессов и на стадии конечного продукта, тестируемого после самого последнего утверждения, нацеленного на то, чтобы показать, что процесс протекает в правильном направлении. В ходе такого обзора исторических данных любое направление в собранных данных должно быть рассмотрено и оценено.

В некоторых процессах, таких как стерилизация, дополнительное тестирование, необходимо для того, чтобы дополнить исторические данные. Необходимая степень тестирования будет очевидна из исходного утверждения.

Дополнительно необходимо проверять во время запланированного переутверждения следующие пункты:

- Были ли изменения в оригинальной формуле или методе, размерах партии и т.д.? Если так, то оценивалось ли их влияние на продукт?
- Проводилась ли калибровка в соответствии с установленной программой или временным расписанием?
- Проводился ли предварительный ремонт в соответствии с программой и временным расписанием?
- Модернизировались ли надлежащим образом стандартные процедуры процесса?
- Проводились ли стандартные процедуры процесса?
- Осуществлялись ли очистительные и гигиенические программы?
- Были ли внесены изменения в контрольные аналитические методы?

2. **Предпосылки для утверждения процесса**

Прежде чем начать утверждение процесса, следует определиться относительно производственного оборудования, контрольных инструментов, а также лекарственных форм. Лекарственную форму фармацевтического продукта следует детально изучить и определить на стадии разработки, т.е. перед заявкой о представлении ее на рынок. К этому относятся исследования, проводимые на предварительной стадии получения лекарственной формы, изучение совместимости активных составляющих частей и наполнителей, а также окончательного лекарственного препарата и упаковочного материала, а также изучение стабильности и т.д.

Следует утверждать и другие аспекты производства, включая и состояние критических служб (вода, воздух, азот, энергетическое обеспечение и т.д.) и поддерживающих процессов, таких как очистка оборудования и санитарная обработка помещения. Надлежащее обучение и мотивировка, касающиеся персонала, служат предпосылкой для успешного утверждения.

3. **Подходы**

Существует два основных подхода к утверждению самого процесса (независимо от качества оборудования, используемого в производстве, калибровки контрольных и измерительных инструментов, оценки факторов окружающей среды и т.д.), а именно: экспериментальные методы и методы, основанные на анализе исторических данных.

К экспериментальным методам, которые применимы и к перспективному и текущему утверждениям, относятся:

- интенсивное изучение продукта;
- стимулирование испытаний;
- изучение проблемных/наихудших случаев;
- контролирование параметров процесса (главным образом, физических).

Одной из наиболее практикующихся форм утверждения процесса, главным образом для нестерильных продуктов, является окончательное тестирование продукта в значительно более расширенном варианте по сравнению с обычным контролем качества. Сюда относятся интенсив-

ный отбор проб, выходящий за рамки требуемых для обычного контроля качества и исследования для обычных спецификаций контроля качества, и нередко только для исследования определенных параметров. Таким образом, например, несколько сот таблеток на партию может взвешиваться для того, чтобы определить одинаковость дозы в каждой таблетке. Затем эти результаты обрабатываются статистически для того, чтобы подтвердить "нормальное" распределение и определить среднеквадратическое отклонение от средней массы. Затем оцениваются вероятные пределы для отдельных результатов и гомогенности всей партии. Четкая уверенность обеспечивается тем, что пробы, взятые наугад, будут отвечать требованиям закономерности, если вероятные пределы будут укладываться внутрь сжатой спецификации.

Подобным образом можно проводить учащенный отбор проб и тестирование в ответ на любое требование, касающееся качества продукта. Кроме того, тем же самым способом могут утверждаться промежуточные стадии процесса, например отбирают отдельно множество проб для утверждения стадии смешивания или гранулирования при производстве таблеток с более низкой дозировкой путем применения единого теста на определение содержания. Препараты (как промежуточный продукт или конечный) могут иногда исследоваться для определения необычных качеств. Так, почти невидимые частицы в препаратах для парентерального введения могут быть определены электронной аппаратурой или таблетки/капсулы могут исследоваться на профиль разрушения, даже если такие тесты не предусмотрены для каждой партии.

Испытания, которые моделируют процессы, применяются главным образом для утверждения асептических свойств парентеральных препаратов, которые не могут быть термически стерилизованы. Это относится к заполненным ампулам с культурной средой в нормальных условиях, после инкубации и контроля роста микробов. В прошлом уровень загрязнения менее 0,3 % рассматривался как вполне приемлемый, однако современный целевой уровень не должен превышать 0,1 %.

Провокационные опыты проводят для определения устойчивости процесса, т.е. способности проходить гладко, когда его параметры достигают допустимых ограничений. С использованием ряда параметров, характеризующих качество исходных материалов в экспериментальной партии,

можно провести оценку тех диапазонов, в которых процесс еще способен протекать так, чтобы конечный продукт отвечал спецификациям.

Физические параметры процесса при нормальном его протекании контролируются для того, чтобы получить дополнительную информацию об этом процессе и его надежности. Сверхчувствительное температурное устройство вводится в автоклав или стерилизатор сухого жара (помимо проб, которые используются обычно), чтобы провести исследование о влиянии жара на распределение жара при нескольких загрузках. Измерения, касающиеся проникновения жара, рекомендуется проводить для препаратов с высокой вязкостью или с объемом больше 5 мл, предназначенных для инъекций. Пресс для изготовления таблеток с ячейками, чувствительными к давлению, может оказаться полезным для сбора статистических данных о равномерности распределения штамповки, и, следовательно, об общей гомогенности.

В методах, основанных на анализе исторических данных, не проводят опытов по ретроспективному утверждению, но вместо этого все доступные исторические сведения, касающиеся нескольких партий, собираются и вместе анализируются. Если процесс производства протекает гладко в течение периода, предшествующего утверждению, сведения об изучении внутренних этапов процесса и конечного тестирования продукта собираются вместе, и результаты обрабатываются статистически. Результаты, основанные на сведениях об изучении характеристик процесса, тенденциях анализа и т.д., покажут, протекает ли процесс под контролем или нет.

Графики контроля качества могут быть использованы для ретроспективного утверждения. Для этого берутся комплекты из 10—25 партий или более, преимущественно полученных в течение периода не свыше 12 мес, и исследуются вместе. (Партии, забракованные во время обычного контроля качества, в это рассмотрение не включаются, так как они принадлежат к различным “популяциям”, но результаты неудачных исследований представляются отдельно.) Критические параметры качества конечного продукта отбираются, например величина пробы или активность, равномерность дозировки в отдельной единице, время распада препарата или степень растворения. Аналитические результаты, касающиеся параметров исследуемых партий, получают из документации партий, выпу-

щенных в прошлом и объединенных вместе, в то время как результаты для каждой партии обрабатываются как для подгруппы. Средняя статистическая величина ("средняя величина для процесса") и контрольные пределы рассчитываются, и строятся графики или диаграммы в соответствии с инструкциями, приводимыми в многочисленных публикациях, касающихся контрольных диаграмм. (см. Библиография, с. 115.)

Тщательное рассмотрение диаграмм позволит оценить надежность процесса. Процесс рассматривается как удовлетворительный, если графические данные укладываются внутри контрольных ограничений и вариабельность индивидуальных результатов или стабильна, или имеет тенденцию к снижению. Иначе говоря, необходимы исследования и возможно улучшение процесса¹.

Кроме того, проводится анализ информации, связанной с проблемами продукта. Надежность процесса показана тогда, когда в течение рассматриваемого периода отсутствуют отклонение продукта, жалобы, возврат, многочисленные побочные реакции и т.д. Процесс может быть признан как ретроспективно утвержденный, если результаты статистического анализа будут положительными и будут отсутствовать серьезные проблемы, что документально зафиксировано. Однако следует отметить, что эти методы не пригодны при производстве стерильных продуктов.

4. Организация

Существуют несколько возможных методов организации утверждения, одним из которых служит создание группы утверждения. С этой целью назначается человек, ответст-

¹ Следует отметить, что раз построенные контрольные диаграммы для партий, выпущенных в прошлом, могут стать решающим инструментом для перспективного обеспечения качества. Данные для новых партий накладываются на те же самые диаграммы, и для каждого результата, выходящего за контрольные пределы, отыскивается причина, которая будет новым фактором, влияющим на процесс, и когда она будет найдена, ее следует устранить. При постоянном применении этих методов в период протекания процесса последний может быть значительно улучшен.

венный за утверждение (чиновник по утверждению), который формирует группу (бригаду, комитет). Бригада возглавляется лидером и представляет все основные стадии: разработку, производство, инженерное обеспечение, гарантию качества и контроль. Состав группы необходимо время от времени менять, для того чтобы дать возможность новым людям вводить новые идеи и приобретать опыт. Затем группа утверждения готовит программу, которая определяет объем работ, приоритеты, расписание, необходимые ресурсы и т.д. Программа затем рассылается для изучения и одобрения в отделы и заинтересованные организации. За окончательный вариант рассмотрения и одобрения ответственность несет чиновник по утверждению.

5. Рамки программы утверждения процесса

Возможные приоритеты программы утверждения перечислены в табл.1. Для новых процессов рекомендуется, чтобы несколько первых законченных с точки зрения производства партий (например, 3 партии) не выпускались из карантина после одобрения отделом контроля качества до тех пор, пока утверждение не будет окончательно закончено, результаты представлены и обсуждены, а процесс одобрен (сертифицирован).

Таблица 1

Примеры приоритетов для программы утверждения процесса

Тип процесса	Требования, необходимые для утверждения
Новый	Каждый новый процесс необходимо утверждать перед запуском его в рутинное производство
Существующие: процессы, предназначенные для получения стерильных продуктов	Все процессы, которые влияют на стерильность и окружающую среду должны быть утверждены; наиболее важная стадия — стерилизация
Процессы, не требующие стерильности	Таблетки и капсулы, содержащие низкие дозы препарата с высокой активностью: утверждение процесса смешивания и грануляции проводят с точки зрения однородности содержания Другие таблетки и капсулы: утверждение прессования таблеток и заполнения капсул проводится с точки зрения однородности массы

Протокол утверждения и отчет

Возможная схема протокола утверждения и последующий отчет, касающийся определенного процесса, приведены ниже:

Часть 1. Цель (утверждения) и предпосылки

Часть 2. Предоставление данных о полном процессе и отдельных его частей, текущие диаграммы, критические этапы/возможный риск

Часть 3. Протокол утверждения, одобрение

Часть 4. Установление квалификации, рисунки

Часть 5. Квалификационные протоколы/отчеты

5.1. 1-й этап процесса

5.1.1. Цель

5.1.2. Методы/процедуры, перечень производственных методов, стандартных операционных процедур и написанных процедур, которые были применены

5.1.3. Процедуры отбора проб и тестирования, критерии одобрения (детальное описание или ссылки на установленные процедуры, которые описаны в фармакопейных справочниках)

5.1.4. Отчеты

5.1.4.1. Калибровка испытательной аппаратуры, используемой в процессах получения продукта

5.1.4.2. Данные тестирования (необработанные данные)

5.1.4.3. Результаты (обобщения)

5.1.5. Одобрение и процедура переквалификации (переоценки)

5.2. 2-й этап процесса (то же самое, что и для 1-го этапа процесса)

5.n. Этап процесса n-й

Часть 6. Характеристики продукта, данные тестирования партий, отобранных для утверждения

Часть 7. Оценка, включающая сравнение с признанными критериями и рекомендациями (включающими частоту переутверждения/переоценки)

Часть 8. Сертификация (одобрение)

Часть 9. Если возможно, то готовят сокращенный вариант отчета утверждения для внешнего пользования, например регулирующими органами

Протокол утверждения и отчет могут также включать копии отчета о стабильности продукта или обобщение его содержания, документацию утверждения, касающуюся методов очистки и аналитических методов.

Список литературы

1. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В.: *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
2. Утверждение аналитических процедур, используемых при испытаниях фармацевтических материалов. В: *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 169—175 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823.)
3. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community.* Brussels, Commission of the European Communities, 1992.

Библиография

Общие вопросы

Комиссия Европейских сообществ

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 4. Analytical validation. Note for guidance. In: *The rules governing medicinal products in the European Community.* Brussels, CEC (III/844/87-EN, Final, August 1989; Addendum, July 1990).

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 5. Investigation of bioavailability and bioequivalence. Note for guidance. In: *The rules governing medicinal products in the European Community.* Brussels, CEC (revised 1991; Volume III, Addendum No. 2, 1992).

Германия

Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. [Factory regulations for pharmaceutical manufactures.] Bonn, §5 and §6, Ministry of Health, 1985, and amendments (in German).

- Basic text: March 9, 1985. *Bundesgesetzblatt*, 1985, I:546.
- First amendment: March 25, 1988. *Bundesgesetzblatt*, 1988, I:840.
- Reunification Treaty: August 31, 1990. *Bundesgesetzblatt*, 1990, II:885, 1084.
- Second amendment: July 13, 1994. *Bundesgesetzblatt*, 1994, I:1560.
- German Pharmaceutical Law, 5th amendment, Art. 4, No. 1, August 9, 1994. *Bundesgesetzblatt*, 1994, I:2071.

Международная фармацевтическая федерация

Diding N et al. Komitee für Laboratorien und Offizielle Medikamentenkontrolldienste und der Sektion der Industrieapotheker der FIP. Guidelines for Good Validation Practice (GVP). In: Feiden K. *Validation, FIP experience and application in the FR Germany. Drugs made in Germany*. 1983, **XXVI**:80—85.

Feiden K. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, Rechtsvorschriften mit speziellen Begründungen, ergänzenden internationalen Richtlinien und einer Einführung. [Factory Regulations for Pharmaceutical Manufacturers, legal provisions with special explanations, complementary international guidelines and an introduction.] In: *PIC-Richtlinien für die gute Validierungspraxis. [PIC guidelines on good validation practice]*, 3rd ed., Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1991:109—112 (in German).

Richtlinien für die gute Validierungs-Praxis. [Guidelines on good validation practice.] *Pharmazeutische Industrie*, 1980, **42**(10):982—984 (in German).

Нигерия

Good manufacturing practice for Nigerian pharmaceutical manufacturers. Lagos, Manufacturers' Association of Nigeria, 1991.

Конвенция по инспекции фармацевтических препаратов

Validation. The collected papers given at a seminar held in Dublin from 14 to 17 June 1982. Geneva, PIC.

Швеция

Validation and qualification processes. Stockholm, Association of Swedish Pharmaceutical Industry [Läkemedelindustriföreningen], 1986.

Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

General principles of validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1987.

Validation of process and control procedures. Rockville, MD, CDER, 1984.

Guide to inspections of bulk pharmaceutical chemicals. Rockville, MD, CDER, 1994.

СССР (бывший)

Надлежащая практика производства. Нормативный документ. Министерство медицинской промышленности, Москва, 1991 (РД 64—125—91, на русском языке).

Всемирная организация здравоохранения

Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В: Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1992: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).

Разное

Barr DB, Crabbs WC, Cooper C. FDA regulation of bulk pharmaceutical chemical production. *Pharmaceutical technology*, 1993, **17**(9):57—70.

Berry IR, Nash RA, eds. *Pharmaceutical process validation*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1993.

Broker CG. Validation in perspective. *Journal of parenteral science and technology*, 1981, **35**(4):167—169.

Khan MSP. *Assurance of quality pharmaceuticals*. Total quality approach. Chittagong, Bangladesh, Signet Press, 1990.

Martinez ER. An FDA perspective on bulk pharmaceutical chemical GMPs, control and validation. *Pharmaceutical engineering*, 1994, **14**(5/6):8—14.

Maynard DW. Validation master planning. *Journal of parenteral science and technology*, 1993, **47**(2):84—88.

Sucker H. *Praxis der Validierung*. [Validation in practice.] Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1983 (in German).

Утверждение процесса

Комиссия Европейских сообществ

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). Development pharmaceuticals and process validation. Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. In: *The rules governing medicinal products in the European Community*, Vol. III. Brussels, CEC, 1989.

Германия

Arbeitsausschuss Phytopharmaka des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie. *Leitlinien zur Herstellung und Analytik von Phy-*

topharmaka. [Guidelines on the manufacture and analysis of phytopharmaceuticals.] *Pharmazeutische Industrie*, 1989, **51**(7):731—734 (in German).

Ассоциация производителей фармацевтических препаратов, США
Concepts for the process validation of bulk pharmaceutical chemicals.
Washington, DC, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 1993 (December): 34—40.

Управление США по санитарному надзору качества пищевых продуктов и медикаментов
Guidelines on general principles of process validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, 1987.

Разное

Akers J, McEntire J, Sofer G. Biotechnology product validation. Part I. Identifying the pitfalls. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, **6**(2):32—34.

Berry I. Validation: practical applications to pharmaceutical products. *Drug development and industrial pharmacy*, 1988, **14**(2&3):377—389.

Bias-Imhoff U, Glanzmann G, Woiwode W. Annual product review. *Pharmazeutische Industrie*, 1992, **54**(2):177—182.

Chapman KG. The PAR approach to process validation. *Pharmaceutical technology*, 1984, **8**(12):22—36.

Chiu YH. Validation of the fermentation process for the production of recombinant DNA drugs. *Pharmaceutical technology*, 1988, **12**(6):132—138.

Cipriano PA. Process validation begins with initial plant design. *Pharmaceutical engineering*, 1982, **2**(3):2.

Loftus BT. Process validation. *Pharmazeutische Industrie*, 1980, **42**(11a):1202—1205.

Melliger GW. Process validation — practical experience in industry. *Pharmazeutische Industrie*, 1980, **42**(11a):1199—1202.

Morris JM. Development pharmaceuticals and process validation. *Drug development and industrial pharmacy*, 1990, **16**(11):1749—1750.

Sharp JR. The problems of process validation. *The pharmaceutical journal*, 1986, **1**:43—45.

Утверждение нестерильных процессов

Feiden K. Validierung als Beitrag zur Arzneimittel-Sicherheit. [Validation as a contribution to the safety of medicines.] In: *Qualifizierung und Validierung bei der Herstellung flüssiger und halbfester Arzneiformen.* [Qualification and validation in the manufacturing of liquid and semiliquid finished dosage forms.] Heidelberg, Concept, 1987 (in German).

Simmons PL. Solid process validation. *Pharmaceutical engineering*, 1981, 1(4): 38—39, 41.

Thieme H. Implementation of a validation of equipment demonstrated on a Diosna P 600. *Pharmazeutische Industrie*, 1982, 44(9):919—924 (in German).

Утверждение стерильных процессов

Международная фармацевтическая федерация

FIP Committee on Microbial Purity. Validation and environmental monitoring of aseptic processes. *Journal of parenteral science and technology*, 1990, 44(5): 272—277; *Pharmazeutische Industrie*, 1990, 52(8):1001—1005 (in German); *Pharmaceutica acta helvetica*, 1990, 65(12):327—333 (in French).

Управление США по санитарному надзору качества пищевых продуктов и медикаментов

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guideline for submitting documentation for sterilization process validation in application for human and veterinary drug products. *Federal register*, 1993, 58(231, December 3): 63996-64002.

FDA-Richtlinie für mittels aseptischer Verfahren hergestellte Arzneimittel. [FDA guideline on sterile drug products produced by aseptic processing.] *Pharmazeutische Industrie*, 1987, 49(12):1237—1246 (in German).

Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing. Rockville, MD, CDER, 1987.

Sterilization process validation. Recommendations for information to be submitted to human and veterinary drug applications. Rockville, MD, Center for Veterinary Medicine, CDER, 1993.

Всемирная организация здравоохранения

Стерильные фармацевтические препараты (раздел 17 в Надлежащей практике производство фармацевтических препаратов). В: Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 85—104 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).

Разное

Agalloco JP, Akers J. Current practices in the validation of aseptic processes — 1992. *Journal of parenteral science and technology*, 1993, 47:S1—S21.

Carleton FJ, Agalloco JP. *Validation of aseptic pharmaceutical processes.* New York, Marcel Dekker, 1986.

Carleton FJ et al. Design concepts for the validation of a water for injection system. Philadelphia, Parenteral Drug Association, 1983 (Technical Report No. 4).

Gail L, Wallhäusser KH, Klavehn M. Die Validierung von Trockenhitze-Sterilisatoren. [The validation of dry-heat sterilizers.] *Pharmazeutische Industrie*, 1982, **44**:613—618 (in German).

Lingnau J. Standard versus non-standard sterilization processes. *Pharmazeutische Industrie*, 1991, **53**(8):771—775.

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 1. Sterile media fill. *Pharmazeutische Industrie*, 1987, **49**(11):1176—1183 (in German).

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 2. Environmental monitoring. *Pharmazeutische Industrie*, 1988, **50**(7):851—863 (in German).

Simmons PL. The secret of successful sterilizer validation. *Pharmaceutical engineering*, 1980, **1**(1):1.

Tetzlaff RF. Regulatory aspects of aseptic processing. *Pharmaceutical technology*, 1984, **8**(11):38—44.

Wallhäusser KH. Validation procedure for control of sterilization by filtration. *Pharmazeutische Industrie*, 1982, **44**(4):401—404 (in German).

Утверждение процессов очистки

Швеция

Validation of cleaning methods for process equipment in pharmaceutical manufacturing. Stockholm, Association of Swedish Pharmaceutical Industry [Läkemedelindustriföreningen], 1991.

Управление США по санитарному надзору качества пищевых продуктов и медикаментов

Guide to inspections of validation of cleaning processes. Rockville, MD, Division of Field Investigation, 1993.

Разное

Adner N, Sofer G. Biotechnology product validation. Part 3: chromatography cleaning validation. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, **6**(4):22—28.

Baseman HJ. SIP/CIP validation¹. *Pharmaceutical engineering*, 1992, **12**(2):37—46.

Fourman GL, Mullen MV. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical technology*, 1993, **17**(4):54—60.

LeBlanc DA, Danforth DD, Smith JM. Cleaning technology for pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical technology*, 1993, **17**(7):84—91.

¹ CIP = Cleaning in place/position, SIP = Sterilizing/steaming in place/position.

McCormick PY, Cullen LF. Cleaning validation. In: Berry IR, Nash RA, eds. *Pharmaceutical process validation*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1993:319—349.

Seiberling DA. Alternatives to conventional process/CIP¹ design — for improved cleanability. *Pharmaceutical engineering*, 1992, **12**(2): 16—26.

Smith JA. A modified swabbing technique for validation of detergent residues in clean-place systems. *Pharmaceutical technology*, 1992, **16**(1):60—66.

Zeller AO. Cleaning validation and residue limits. A contribution to current discussions. *Pharmaceutical technology*, 1993, **17**(10):70—78; *Pharmaceutical technology international*, 1993, **17**(11):18—21.

Утверждение аналитических процедур

Всемирная организация здравоохранения

Утверждение аналитических процедур, используемых при испытаниях фармацевтических материалов. В: *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 169—175 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).

Разное

Grimm W., Schepky G. *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie.* [Stability testing in pharmacy.] Aulendorf, Germany, Editio Cantor, 1980:335—348 (in German).

Lachman L et al. Quality control charts. In: *The theory and practice of industrial pharmacy.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1986:817—824.

Quality control methods. In: *Remington's pharmaceutical science*, 18th ed. Easton, PA, Mack, 1990:128—129.

Seely RJ et al. Validation of chromatography resin useful life. In: *Biotechnology product validation*, part 7. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, **6**(11):32—38.

Утверждение компьютеризированных систем и компьютеризированных процессов

Управление США по санитарному надзору качества пищевых продуктов и медикаментов

A guide to inspection of software development activities (the software lifecycle). Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1987.

CDER. Guide to inspection of computerized systems in drug processing. *Pharmaceutical industry*, 1983, **1**:39—68.

Computerized drug processing: source code for process control application programs. Compliance Policy Guide No. 7132a. 15. *Federal register*, 1987, **52**(95):18612.

Guidance manual: CANDAs, computer assisted new drug applications. Rockville, MD, CDER, 1992:1—103.

Points to consider: computer assisted submissions for license applications. Rockville, MD, Center for Biologics Evaluation and Research, 1990.

Software development activities, reference materials and training aids for investigators. Rockville, MD, Division of Field Investigations, 1987.

Разное

Christ GA, Unkelbach H-D, Wolf H. Computer-Validierung. [Computer validation.] *Pharmazeutische Industrie*, 1993, **55**(7):640—644.

Fry EM. FDA regulations of computer systems in drug manufacturing. *Pharmaceutical engineering*, 1988, **8**(5):47—50.

Geschwandtner R et al. Validation of computer-assisted production processes in pharmaceutical manufacturing. *Pharmazeutische Industrie*, 1989, **51**(8):911—913.

Isaacs A. Validation machinery with electronic control systems. *Manufacturing chemistry*, 1992, **2**: 19—27.

Kuzel NR. Fundamentals of computer system validation and documentation in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical technology*, 1985, **9**(9):60—76.

Motise PJ. What to expect when FDA audits computer-controlled processes. *Pharmaceutical manufacturing*, 1982, **7**(7):33—35.

Passing H, Unkelbach H-D. Software-Validierung aus dem Blickwinkel der GLP-bzw. GMP-Richtlinien. [Software validation from the point of view of GLP or GMP guidelines.] *Pharmazeutische Industrie*, 1987, **49**(6):590—595 (in German).

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Part I. *Pharmaceutical technology*, 1992, **16**(3):112—124.

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Part II. *Pharmaceutical technology*, 1992, **16**(4):60—72; *Pharmaceutical technology international*, 1992, **16**(9):30—38.

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Inspections of computerized laboratory systems. Part III. *Pharmaceutical technology international*, 1992, **16**(10):36—50.

Приложение 7

Надлежащая практика производства лекарственных препаратов: дополнительное руководство по производству фармацевтических продуктов, используемых в клинических испытаниях на людях

1. Вступительные замечания

Юридический статус фармацевтических продуктов, используемых в научно-исследовательских целях в клинических испытаниях на людях в разных странах, отличается друг от друга. В некоторых из них, например в Германии, Соединенных Штатах и др., эти препараты производятся и исследуются как обычные лицензионные фармацевтические препараты. Однако в большинстве других стран эти препараты охватываются юридическими и регламентирующими условиями в области инспекции надлежащей практики производства (НПП) и т.д.

Тем не менее руководство Европейского сообщества [1] рекомендует ввести эти принципы как соответствующие производству таких препаратов, а руководство ВОЗ по НПП, согласно формулировке в общих соображениях, применимо к “приготовлению комплектов для клинических испытаний” [2, с. 32].

2. Общие рассуждения

Настоящее руководство дополняет и руководство ВОЗ по НПП, и руководство по надлежащей клинической практике (НКП) испытаний фармацевтических продуктов [3]. Применение принципов НПП к изготовлению препаратов для исследовательских целей необходимо по следующим причинам:

- для того чтобы гарантировать постоянство между партиями и внутри партий препаратов, предназначенных для исследований, и, таким образом, гарантировать пригодность их для клинических испытаний;
- для того чтобы гарантировать постоянство между препаратом, предназначенным для исследования, и будущим коммерческим продуктом и, следовательно, его пригодность для клинических испытаний, касаемо эффективности и безопасности продаваемого продукта;
- чтобы защитить субъект в условиях клинических испытаний от низкокачественного препарата, полученного в результате ошибок производства (пропуска таких критических этапов, как стерилизация, контаминация, перекрестная контаминация, смешивание, плохая маркировка и т.д.), плохих исходных материалов и компонентов несоответствующего качества;
- чтобы документировать все изменения в производственном процессе.

В связи с этим очень важен отбор соответствующих доз для клинических испытаний. Следует признать, что лекарственные формы в период ранних клинических испытаний могут весьма отличаться от предполагаемой конечной лекарственной формы (например, капсулы вместо таблеток). Поэтому в период основной фазы изучения (фаза III) препарат должен быть таким, каким он планируется для демонстрации на коммерческой презентации. Иначе говоря, этими испытаниями не обязательно доказывается, что продаваемый продукт и эффективен, и безопасен.

Если открывается существенная разница между клиническими и коммерческими лекарственными формами, то результаты следует представить на рассмотрение регистрационным органам для утверждения, что конечная лекарственная форма эквивалентна с точки зрения биопригодности и стабильности той, которая использовалась в клинических испытаниях. Окончательные методы производства следует переутвердить, если произошли изменения производственного процесса, улучшить и передать в другие места производства и т.д.

Это приложение специально адресуется той производственной практике, которая может отличаться для препаратов, предназначенных для исследования, которые обычно не производятся в процессе рутинного производства или могут быть не полностью охарактеризованы в период начальной стадии клинических испытаний.