
Зміст

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А.

12-й Центральноевропейський симпозиум з фармацевтичних технологій та регуляторних питань (the 12th CESPT), 20-22 вересня 2018 р., м. Сегед, Угорщина.....5

До введення у дію Державної Фармакопеї України

Котов А. Г., Котова Е. Е., Вовк О. Г., Соколова О. О.

Підходи до розробки проекту національної монографії на сировину конвалії.
Частина 1. Макро- та мікроскопічні ознаки, сторонні домішки9

Проект

КОНВАЛІЇ ЛИСТЯ^N 18

Тимченко О. В., Котов А. Г.

Питання законодавчого забезпечення якості дієтичних добавок у Європейському союзі..... 19

Фармакологічні дослідження

Меркулова Ю. В.

Пошук, розробка та удосконалення методів фармакопейного аналізу пірогенних речовин у системі стандартизації лікарських засобів30

Дискусійний форум

Тулегенова А. У.

Підхід гнучкості й можливість його застосування у Фармакопеї Євразійського економічного союзу 40

Гризодуб О. І., Котов А. Г.

Питання проведення визначення розчинності субстанцій відповідно до вимог Державної Фармакопеї України 46

Тулегенова А. У.

Створення Фармакопеї ЄАЕС: принципи, підходи і вбудовування у глобальну систему регулювання обігу лікарських засобів51

-
- Рецензенти: к. фарм. н. Воловик Н. В.; к. фарм. н., доцент Губін Ю. І.; д. фарм. н., доцент Кошовий О. М.; д. фарм. н., професор Краснопольський Ю. М.; д. х. н., професор Гризодуб О. І.;
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 4 від 17.09.2018.
 - Підписано до друку 28.09.18. Тираж 500 прим.
-

Содержание

Международные конгрессы, семинары, выставки

Воловик Н. В., Леонтьев Д. А.

12-й Центральноевропейский симпозиум по фармацевтическим технологиям и регуляторным вопросам (the 12th CESPT), 20-22 сентября 2018 г., г. Сегед, Венгрия 5

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины

Котов А. Г., Котова Э. Э., Вовк А. Г., Соколова О. А.

Подходы к разработке проекта национальной монографии на сырье ландыша.

Часть 1. Макро- и микроскопические признаки, посторонние примеси..... 9

Проект

ЛАНДЫША ЛИСТЯ^N 18

Тимченко О. В., Котов А. Г.

Вопросы законодательного обеспечения

качества диетических добавок в Европейском союзе 19

Фармакологические исследования

Меркулова Ю. В.

Поиск, разработка и совершенствование методов фармакопейного

анализа пирогенных веществ в системе стандартизации лекарственных средств..... 30

Дискуссионный форум

Тулегенова А. У.

Подход гибкости и возможность его применения

в Фармакопее Евразийского экономического союза 40

Гризогуб А. И., Котов А. Г.

Вопросы проведения определения растворимости субстанций

в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины 46

Тулегенова А. У.

Создание Фармакопеи ЕАЭС: принципы, подходы и встраивание

в глобальную систему регулирования обращения лекарственных средств 51

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Воловик Н. В., Леонт'єв Д. А.

12-й Центральноевропейський симпозиум з фармацевтичних технологій та регуляторних питань (the 12th CESPT), 20-22 вересня 2018 р., м. Сегед, Угорщина

20-22 вересня 2018 р. у м. Сегед, Угорщина, відбувся 12-й Центральноевропейський симпозиум з фармацевтичних технологій та регуляторних питань (the 12th CESPT).

Цей науковий форум традиційно збирає колеги з усієї Європи і слугує міцним та стабільним підґрунтям для постійного діалогу між фармацевтами та іншими науковцями, які працюють у сфері фармацевтичних досліджень та виробництва. Серія конференцій розпочалась у 1995 р. під патронатом EUFEPS (Європейської федерації фармацевтичних наук) з метою створення платформи для колег із Центральноевропейського регіону, які працюють у галузі фармацевтичної технології в промисловості, університетах або академічних інститутах. Тематика конференцій постійно розширюється, щоб охоплювати сучасні тенденції та зміни у фармацевтичному секторі. Так, на минулих конференціях було додано секцію з питань, що стосуються фармацевтичної біотехнології. На 12-му симпозиумі додано секцію, яка присвячена регуляторним аспектам розробки та виробництва лікарських засобів.

Участь у триденному симпозиумі взяли 270 дослідників з академічних організацій, промислових кіл та регулюючих органів з різних куточків світу, але переважно з Центральної та Східної Європи. З урочистими привітаннями виступили Президент симпозиуму проф. Ільдико Чока (Dr. Ildikó Csóka), Президент Угорського товариства фармацевтичних наук проф. Ева Сьокьо (Dr. Éva Szökő), Ректор університету Сегеду проф. Рово Ласло (Dr. Rovó László) та інші представники приймаючої сторони.

На пленарному засіданні особливу увагу привернула доповідь проф. Марка Олаха (Dr. Márk Oláh, Gedeon Richter) щодо сучасних систем доставки ліків для персоналізованої медицини конкретним групам населення за допомогою передових технологій виробництва, враховуючи нещодавно ухвалені нормативні документи. Наразі більшість лікарських засобів розробляється без урахування індивідуальних відмінностей людей, внаслідок чого ті самі ліки можуть бути ефективними для одних й зовсім неефективними для інших. Персоналізована



Урочисте відкриття симпозиуму



Делегати від ДП «Фармакопейний центр»



Доповідь Воловик Н. В.

медицина — це інноваційний підхід, який надає медичним працівникам необхідні ресурси для цільового специфічного лікування захворювань. Європейська комісія нещодавно схвалила політику щодо персональної медицини, спрямовану на зміни в системі охорони здоров'я. Проте персоналізовані підходи стикаються з багатьма проблемами, які включають технології та ноу-хау. Окрім питань збирання, зберігання та наявності генетичних та клінічних даних, впродовж останнього десятиліття занепокоєння викликають етичні, соціальні та правові питання.

Доповідь проф. Тамаша Паала (Dr. Tamás L. Paál, Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, Угорщина), яка була присвячена необхідності врахування регуляторних вимог під час розробки лікарських засобів, також викликала великий інтерес з боку слухачів. Доповідач порушив питання про те, що академічні дослідники, керуючись переважно даними наукової літератури, приділяють недостатньо уваги регуляторним вимогам, які викладено у законах і керівництвах, і майже нехтують сучасною регуляторною практикою. Проблема цієї невідповідності, на думку доповідача, полягає в тому, що метою академічних досліджень є розробка чогось нового, тоді

як регуляторні вимоги передбачають роботу в суворій відповідності керівним принципам, якщо не доведено інше. Однак регулюючий світ потребує академічних досліджень у галузі розробки лікарських засобів, а останні потребують включення регуляторного мислення. Рішенням може стати ретельне поєднання двох підходів та вибір таких тем досліджень, які нещодавно викликали регуляторний інтерес.

Чимало доповідей було присвячено технологіям 2D/3D друку, цільовій доставці ліків, розробці лікарських засобів для застосування у педіатрії та геріатрії, техніці частинок та біофармацевтичним препаратам. Загалом було представлено 2 пленарні доповіді, 8 лекцій від запрошених спікерів, а також 25 усних і 152 стендові доповіді. Напередодні, у межах основного заходу, відбувся сателітний симпозиум з фармацевтичних біотехнологій, на якому додатково було представлено 7 доповідей. Від ДП «Фармакопейний центр» вдруге делегатами симпозиуму стали заступник директора з наукової роботи, начальник відділу валідації та стандартних зразків д. фарм. н., ст. н. співроб. Леонтьєв Дмитро Анатолійович і заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків, к. фарм. н. Воловик Наталя Валеріївна.



Доповідь Леонтьєва Д. А.

Леонтьєв Д. А. представив 2 стендові доповіді на теми:

«Встановлення вимог до максимально припустимої незначущості для валідації методик контролю за очищенням технологічного обладнання» (співавтори — співробітники ДП «Фармакопейний центр»: д. х. н., проф. Гризодуб О. І., к. фарм. н. Воловик Н. В., к. фарм. н. Чикалова С. О.);

«Розробка підходу до трансферу аналітичних методик для кількісного визначення дезлоратадину у таблетках із плівковим покриттям» (співавтори: аспірант НФаУ, інженер департаменту досліджень і розробок ПАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод» Петрус В. В., к. фарм. н. Воловик Н. В., д. х. н., проф. Гризодуб О. І.).

Воловик Н. В. представила усну доповідь на тему «Принцип прозорості фармакопейних стандартних зразків» (співавтори — співробітники ДП «Фармакопейний центр»: д. фарм. н., ст. н. співроб. Леонтьєв Д. А., д. х. н., проф. Гризодуб О. І.).

Представлені Леонтьєвим Д. А. і Воловик Н. В. доповіді викликали інтерес з боку організаторів конференції та представників регуляторних органів з Угорщини і Словенії. Ми сподіваємося, що проведені перемовини із закордонними колегами сприятимуть ініціації спільних дослідницьких проектів.

Підсумовуючи: три плідних дні симпозіуму надали чудову можливість учасникам представити й обговорити результати наукових доробок, розширити знання щодо нових досягнень та перспектив в царині фармацевтичних технологій та регуляторних аспектів створення та контролю якості лікарських засобів.

Докладніше з програмою симпозіуму, складом організаційного та наукового комітетів, інформацією щодо запрошених спікерів можна ознайомитися на офіційному сайті симпозіуму за посиланням: <https://cespt2018.org/wp/>.

Під час написання статті використовували інформацію з офіційного сайту симпозіуму, а також друкованих матеріалів, які були надані під час заходу.

До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 615.11:615.322

Котов А. Г., Котова Е. Е., Вовк О. Г., Соколова О. О.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Підходи до розробки проекту національної монографії на сировину конвалії. Частина 1. Макро- та мікроскопічні ознаки, сторонні домішки

Показано доцільність стандартизації національної сировини конвалії листя (*Convallariae folia*). Проведено порівняльний аналіз показників якості лікарської рослинної сировини (ЛРС) конвалії листя, описаної в монографіях Державної Фармакопеї СРСР XI видання, Державної Фармакопеї Російської Федерації XIII видання, Державної Фармакопеї Республіки Білорусь, Німецької Фармакопеї (DAB), French Homeopathic Pharmacopoeia та British Herbal Pharmacopoeia. Встановлено необхідність розробки монографії «Конвалії листя» для Державної Фармакопеї України. За результатами дослідження семи серій сировини до розділу «Ідентифікація» пропонується ввести такі діагностичні макро- і мікроскопічні характеристики: еліптична або ланцетоподібна форма пластинки листка з цільним краєм і загостреною верхівкою, звужена пластинка біля основи і поступовий перехід її у довгу піхву; тонка ламка листкова пластинка з голою блискучою поверхнею; довжина листка до 20 см, ширина — до 8 см; зелене або бурувато-зелене забарвлення пластинки листка, дугове жилкування, витягнуті вздовж листка клітини епідерми з прямими оболонками; породики занурені, округлі, орієнтовані вздовж листка, тетрацитний тип продихового апарату; «лежача» палисадна хлоренхіма; пухка губчата хлоренхіма з розгалужених клітин; пучки тонких рафід, стилоїди та їх групи в окремих клітинах мезофілу. Розроблено проект розділів «Ідентифікація А», «Ідентифікація В» та «Сторонні домішки» для національної монографії «Конвалії листя» Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: конвалія, листя, стандартизація, макроскопічні ознаки, мікроскопічні ознаки, сторонні домішки.

UDC 615.11:615.322

Summary

Kotov A. G., Kotova E. E., Vovk O. G., Sokolova O. O.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

Approaches to the development of a draft national monograph on a herbal drug of lily of the valley.

Part 1. Macro- and microscopic features, foreign matter

The expediency of standardization of a national herbal drug of lily of the valley leaves (*Convallariae folia*) is shown. A comparative analysis of the quality indices of the herbal drug of lily of the valley leaves described in the monographs of the State Pharmacopoeia of the USSR XI, the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition, the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, the German Pharmacopoeia, the French Homeopathic Pharmacopoeia and the British Herbal Pharmacopoeia is carried out. The need to develop a monograph «Lily of the Valley Leaves» of the State Pharmacopoeia of Ukraine is established. According to the results of the study of seven series of the herbal drug, the following diagnostic macro- and microscopic characteristics are proposed to introduce into the Identification section: an elliptic or lanceolate, with entire margins, sharp-tipped leaf blade shape; a narrowing of the leaf blade at the base with a gradual transition into the long sheath; a thin, brittle leaf blade with a bare shiny surface; the leaf is up to 20 cm in length and up to 8 cm in width; green or brownish-green color of the leaf blade, arcuate venation, epidermis cells with straight cell walls elongated along the leaf; stomata submerged, rounded, oriented along the leaf, tetracytic type of stomatal apparatus; «procumbent» palisade chlorenchyma; loose spongy chlorenchyma formed by branched cells; bundles of thin raphides, styloids and their groups in individual mesophyll cells. A draft of the sections «Identification A», «Identification B» and «Foreign matter» for the national monograph «Lily of the Valley Leaves» of the State Pharmacopoeia of Ukraine has been developed.

Keywords: lily of the valley, leaves, standardization, macroscopic features, microscopic features, foreign matter.

УДК 615.11:615.322

Резюме

Котов А. Г., Котова Э. Э., Вовк А. Г., Соколова О. А.

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

Подходы к разработке проекта национальной монографии на сырье ландыша.

Часть 1. Макро- и микроскопические признаки, посторонние примеси

Показана целесообразность стандартизации национального сырья ландыша листьев (*Convallariae folia*). Проведен сравнительный анализ показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) листьев ландыша, описанного в монографиях Государственной Фармакопеи СССР XI издания, Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания, Государственной Фармакопеи Республики Беларусь, Немецкой Фармакопеи (DAB), French Homeopathic Pharmacopoeia и British Herbal Pharmacopoeia. Установлена необходимость разработки монографии «Ландыша листья» для Государственной Фармакопеи Украины. По результатам исследования семи серий сырья в раздел «Идентификация» предлагается ввести такие диагностические макро- и микроскопические характеристики: эллиптическая или ланцетовидная форма пластинки листа с цельным краем и заостренной верхушкой; сужение пластинки у основания и постепенный переход ее в длинное влагалище; тонкая ломкая листовая пластинка с голой блестящей поверхностью; длина листа до 20 см, ширина — до 8 см; зеленый или буровато-зеленый цвет пластинки листа, дуговое жилкование, вытянутые вдоль листа клетки эпидермиса с прямыми оболочками; устьица погруженные, округлые, ориентированные вдоль

листа, тетрацитний тип устьичного апарата; «лежачая» палисадная хлоренхима; рыхлая губчатая хлоренхима из разветвленных клеток; пучки тонких рафид, стилоиды и их группы в отдельных клетках мезофилла. Разработан проект разделов «Идентификация А», «Идентификация В» и «Посторонние примеси» для национальной монографии «Ландыша листья» Государственной Фармакопеи Украины».

Ключевые слова: ландыш, листья, стандартизация, макроскопические признаки, микроскопические признаки, посторонние примеси.

Вступ

Фармакопейними є декілька видів конвалії (*Convallaria* L.), а саме — к. звичайна (*C. majalis* L.), к. закавказька (*C. transcaucasica* Utkin ex Grossh.) та к. Кейске (*Convallaria keiskei* Mig.). Усі вони належать до родини конвалієві — *Convallariaceae*.

Багато століть конвалія є популярною лікарською рослиною, а її лікувальні властивості визнаються не тільки народними травниками, а й офіційною медициною. Надземні частини к. звичайної містять серцеві глікозиди (конвалотоксин, конвалотоксол, конвалозид, дезглюкохейротоксин, валаротоксин), сапонін конвалярин, флавоноїди (3-глікозиди ізорамнетину, кверцетину, кемпферолу, лютеоліну), яблучну та лимонну кислоти. У квітках, крім того, є ефірна олія, що містить фарнезол [1]. Серцеві глікозиди, виділені з сировини конвалії, мають високу кардіотонічну і біологічну активність, швидкий розвиток фармакологічної дії і слабо виражені кумулятивні властивості. Препарати конвалії підсилюють серцеві скорочення, але уповільнюють їх ритм, збільшують сечовиділення, знімають болі, задишку та набряки. Їх призначають у разі гострої і хронічної серцевої недостатності, кардіосклерозу, пороків і неврозів серця. У разі перорального введення препаратів конвалії переважає седативна дія на організм [2]. У народній медицині настойку квіток вживають у разі хвороб шлунка та кишкових колітів, також як сечогінний засіб у разі набряків, розведеною настоякою промивають очі у разі кон'юнктивітів [3].

На сьогодні лікарська рослинна сировина (ЛРС) к. звичайної використовується у виробництві фітопрепаратів («Корглікон», «Конвалозид», «Конвалотоксин», настойка конвалії, краплі Зеленіна), а також є перспективною для розробки вітчизняних лікарських засобів з новими видами фармакологічної активності. Монографія на сировину конвалії є в понад 10 фармакопях світу. Але відомості щодо розробки національної нормативної документації на ЛРС конвалії, яка б відповідала сучасним вимогам до стандартизації сировини, в Україні відсутні. Отже, розробка сучасної нормативної документації на сировину конвалії є актуальним завданням. Метою роботи було проведення аналізу показників якості сировини в

існуючих на тепер монографіях та визначення підходів щодо розробки національної монографії на сировину конвалії для включення її до Державної Фармакопеї України (ДФУ); проведення досліджень макро- та мікроскопічних ознак сировини конвалії та аналіз сировини на сторонні домішки; розробка проекту розділів «Ідентифікація А», «Ідентифікація В» та «Сторонні домішки» для національної монографії на сировину конвалії.

Матеріали та методи

Об'єкт наших досліджень — сировина к. звичайної (*Convallaria majalis* L.). Нами досліджено 27 серій ЛРС, одержаних від виробників із різних областей України, а саме: ТОВ «Сумифітофармація», ТОВ «Альфарудпром», ТОВ «Примед», ТОВ «СИНТА-ФАРМ», ФОП «Окунь Г. Г.», ФОП «Любимая О. А.», ФОП «Половицький А. В.» та ін. Усі серії зареєстровані у ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» як дослідні (RS n). На упаковках деяких серій сировини виробником було зазначено назву «Трава конвалії», а деяких — «Листя конвалії». Зразки сировини заготовлені у 2010–2018 рр. у період до або початку цвітіння. Вивчали макроскопічні ознаки висушеної цільної сировини неозброєним оком, за допомогою лупи (×10) та бінокулярного мікроскопа БМ-51-2. Вивчали мікроскопічні ознаки сировини, фіксованої сумішшю етанол — гліцерин — вода (1:1:1), використовуючи світловий мікроскоп «МЕОПТА» ПРАНА. Діагностичні структури фіксували цифровою фотокамерою OLYMPUS FE-140.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано всі зразки сировини конвалії щодо їх відповідності вимогам Державної Фармакопеї ЄСР XI (ГФ XI) за макро-, мікроскопічними ознаками та числовими показниками. Згідно з цими вимогами конвалії трава має містити не менше 5 % суцвіть [4]. Встановлено, що жоден із вивчених зразків не відповідає вимогам нормативної документації за цим показником. Отже, надану сировину не можна вважати травою, оскільки наявні в ній суцвіття становлять значно менше 5 % від загальної маси зразка сировини. Враховуючи отримані результати, був зроблений акцент на розробці національної монографії «Конвалії листя».

Проаналізовано досліджувану сировину щодо її відповідності вимогам до показників якості, зазначених у деяких інших фармакопеях:

- ГФ XI, Державна Фармакопея Російської Федерації XIII вид. (ГФ РФ XIII) і Державна Фармакопея Республіки Білорусь регламентують якість трави, листя та квіток;
- French Homeopathic Pharmacopoeia (FHPH) та British Herbal Pharmacopoeia (BHP) регламентують якість листя конвалії;
- Німецька Фармакопея (DAB) регламентує якість трави конвалії [4 – 9].

Порівняльний аналіз важливих для стандартизації показників якості ЛРС «конвалії листя» за макроскопічними та мікроскопічними ознаками виявив таке (Табл. 1).

У розділі «Визначення» монографії «Листья ландыша», наведеної у ГФ XI, ГФ РФ XIII та у Державній Фармакопеї Республіки Білорусь, описано сировину трьох видів: к. звичайної (*C. majalis* L.), к. закавказької (*C. transcaucasica* Utkin ex Grossh.) та к. Кейске (*C. keiskei* Mig). Відповідно до FHPH, BHP і DAB стандартизації підлягає лише один вид конвалії — к. звичайна (*C. majalis* L.); FHPH і BHP сировиною вважають лише листя конвалії, а DAB — траву. У всіх монографіях зазначено, що конвалія належить до род. лілійні — *Liliaceae*, але за класифікацією А. Л. Тахтаджяна [10] рід конвалія віднесено до род. конвалієві — *Convallariaceae*. Обидві класифікації — існуючі, тому немає протиріч у питанні віднесення конвалії до родини лілійні або конвалієві.

У розділі «Властивості» монографії аналізованих фармакопей зазначають, що сировина має слабкий запах. Смак сировини конвалії не визначається, оскільки вона отруйна. Виняток становить монографія BHP, відповідно до якої визначають різкий запах і гіркий смак сировини.

Розділ «Макроскопія» включає опис зовнішніх морфологічних ознак пластинки (форма, розмір, колір, характер поверхні, форма краю, тип жилкування) і піхви листка.

У монографіях ГФ XI і ГФ РФ XIII визначені макроскопічні ознаки цільної та подрібненої сировини.

Розділ «Мікроскопія» свідчить, що всі аналізовані фармакопеї майже однотипно описують характерні риси будови епідерми, розглядаючи препарат досліджуваної ЛРС з поверхні листка, а саме форму клітин і тип продихового апарату. Крім зазначеного, регламентують анатомічну будову пластинки на поперечному зрізі. Опис мезофіду на поперечному зрізі в різних фармакопеях відрізняється. ГФ XI

Таблиця 1

Вимоги фармакопей щодо стандартизації ЛРС конвалії листя за макро- та мікроскопічними ознаками

Визначення	ГФ XI Листья ландыша Folia convallariae	ГФ РФ XIII Ландыша листья Convallariae folia	DAB Maiglöckchenkraut Convallariae herba	French homeopathic pharmacopoea Lily of the valley Convallaria majalis	British Herbal Pharmacopoea Convallariae folium
	Зібрані та висушені листки (до цвітіння та на початку цвітіння) багаторічної трав'янистої рослини конвалії звичайної — <i>Convallaria majalis</i> L., конвалії закавказької — <i>C. transcaucasica</i> Utkin ex Grossh. та конвалії Кейске — <i>C. Keiskei</i> Mig., родині лілійні — <i>Liliaceae</i> .	Зібрані та висушені листки (до цвітіння та на початку цвітіння) багаторічної трав'янистої рослини конвалії звичайної — <i>Convallaria majalis</i> L., к. закавказької — <i>C. transcaucasica</i> Utkin ex Grossh. та к. Кейске — <i>C. Keiskei</i> Mig., родині лілійні — <i>Liliaceae</i> .	Цілі або різані, висушені надземні частини <i>Convallaria majalis</i> L. або споріднених видів, зібрані під час періоду цвітіння (з травня до червня).	Цільна свіжа квітуча рослина <i>Convallaria majalis</i> L., родині лілійні — <i>Liliaceae</i> .	Висушені листки <i>Convallaria majalis</i> L., родині лілійні — <i>Liliaceae</i> .

Таблиця 1 (продовження)

	ГФ XI Листья ландыша <i>Folia convallariae</i>	ГФ РФ XIII Ландыша листья <i>Convallariae folia</i>	DAB Maiglöckchenkraut <i>Convallariae herba</i>	French homeopathic pharmacopoea Lily of the valley <i>Convallaria majalis</i>	British Herbal Pharmacopoea <i>Convallariae folium</i>
Властивості	Запах слабкий. Смак не визначається.	Запах слабкий. Смак не визначається (сировина отруйна).	Майже без запаху.	Характерний запах.	Різкий запах. Гіркий смак.
	Листки цілі, рідше поламани, окремі або з'єднані по 2–3.	Листки цілі, рідше поламани, окремі або з'єднані по 2–3.		Багаторічна рослина з повзучим кореневищем, що несе численні корінці. Стебло від 10 см до 20 см біля основи має 2 прикореневі затверділі листки.	Листки парні.
	Форма листка еліптична або ланцетоподібна із загостреною верхівкою, листки звужуються біля основи і поступово переходять у довгі піхви.	Форма листка еліптична або ланцетоподібна із загостреною верхівкою, листки звужуються біля основи і поступово переходять у довгі піхви.	Форма листка еліптична із загостреною верхівкою, листки звужуються до низу, переходячи в стебло.	Форма листка ланцетно-овальна.	Форма овально-ланцетна або еліптична із загостреною верхівкою. Основа листка оточена скрученою оболонкою довжиною 5–12 см.
Макроскопія	Край листка цільний, жилкування дугове.	Край листка цільний, жилкування дугове.	Край листка цільний, жилкування паралельне, особливо помітне з нижнього боку листка.		Край листка цільний, жилкування паралельне.
	Листкова пластинка тонка, з голою блискучою поверхнею.	Листкова пластинка тонка, ламка, з голою блискучою поверхнею.	Листкова пластинка гола.		Листкова пластинка гладенька.
	Довжина листка до 20 см, ширина — до 8 см.	Довжина листка до 20 см, ширина — до 8 см.	Листки довжиною до 20 см, шириною — до 4 см.	Довжина листка 10–15 см, ширина — до 4 см.	Довжина листка 8–20 см, ширина — 3–5 см.
	Колір зелений, рідше — бурувато-зелений.	Колір зелений, рідше — бурувато-зелений.			Колір зелений.
	<i>Погріблена сировина:</i> шматочки листків різної форми, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм.	<i>Погріблена сировина:</i> шматочки листків різної форми, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм.			

Таблиця 1 (продовження)

ГФ ХІ Листья ландыша <i>Folia convallariae</i>	ГФ РФ ХІІІ Ландыша листья <i>Convallariae folia</i>	ДАВ Maiglöckchenkraut <i>Convallariae herba</i>	French homeopathic pharmacopoea Lily of the valley <i>Convallaria majalis</i>	British Herbal Pharmacopoea <i>Convallariae folium</i>
Мікроскопія Під час розглядання листка з поверхні з обох боків видно видовжені вздовж листка клітини епідерми з прямими оболонками.	Під час розглядання листка з поверхні з обох боків видно видовжені вздовж листка клітини епідерми овальної, прямокутної, широковеретеноподібної, ромбовидної і комбінованої форми, з прямими оболонками. Оболонки клітин мають чоткоподібні потовщення.	Випробування проводять під мікроскопом з використанням розчину хлоралгідрату. Клітини нижньої епідерми однакові, подовжені, більш-менш прямокутні, розташовані паралельно, з часто потовщеними пунктирними оболонками.	Випробування проводять під мікроскопом з використанням розчину хлоралгідрату. Клітини нижньої епідерми листка більш-менш прямокутні, близько 100 мкм довжиною та 25 мкм шириною.	Клітини верхньої та нижньої епідерми тонкостінні, витягнуті, яйцеподібноі форми, з гладенькою кутикулою. Над жилками — клітини епідерми прямокутної форми. Вздовж краю листка клітини епідерми мають сосочки.
Продихи занурені, округлі, орієнтовані вздовж листка, оточені 4 клітинами епідерми (тетраперигенний тип).	Продихи занурені, округлі, орієнтовані вздовж листка, оточені 4 клітинами епідерми (тетрацитний тип).	Продихи невеликі, округлі, розташовані у паралельних поздовжніх рядах між кожними 1 — 2 подовженими клітинами епідерми.	Численні продихи оточені чотирма біяпродиховими клітинами (аналогічними іншим клітинам епідерми), дві — з обох боків продихової щілини, дві інші — на кожному кінці продиху.	Продихи численні, паралельно орієнтовані.
Під верхньою епідермою видно клітини палісадної тканини, витягнуті вздовж ширини листка («лежача» палісадна тканина). Губчаста тканина пухка і складається з розгалужених клітин, витягнутих вздовж ширини листка.	Під верхньою епідермою видно клітини палісадної тканини, витягнуті вздовж ширини листка («лежача» палісадна тканина). Губчаста тканина пухка і складається з розгалужених клітин, витягнутих вздовж ширини листка.	На поперечному зрізі листка видно гомотенний мезофіл без палісадного шару клітин, міжклітинники у цьому шарі з верхнього боку менші, ніж з нижнього. На зрізі видно паралельні гострі клітини, які розташовані перпендикулярно до поздовжньої осі листка.	Клітини мезофілу ізобілатеральні, недиференційовані.	Клітини мезофілу ізобілатеральні, недиференційовані.

Таблиця 1 (продовження)

	ГФ XI Листья ландыша <i>Folia convallariae</i>	ГФ РФ XIII Ландыша листья <i>Convallariae folia</i>	ДАВ Maiglöckchenkraut <i>Convallariae herba</i>	French homeopathic pharmacopoea Lily of the valley <i>Convallaria majalis</i>	British Herbal Pharmacopoea <i>Convallariae folium</i>
	В окремих клітинах мезофілу видно пучки тонких рафід і великі голчасті кристали (стилоїди) кальцію оксалату.	В окремих клітинах мезофілу видно пучки тонких рафід і великі голчасті кристали (стилоїди) кальцію оксалату.	У мезофілі зустрічаються клітини з кристалами кальцію оксалату у вигляді рафід або 1 – 4-голчастими кристалами, розташованими під го-стрим кутом до епідерми.		Деякі з клітин мезофілу містять тонкі голчасті кристали кальцію оксалату близько 50 – 60 мкм завдовжки. Інші містять подовжені призматичні кристали до 120 мкм завдовжки.
					На поперечному зрізі листка — паралельний ряд закритих колатеральних пучків, які містять тільки флоему та ксилему.
Мікроскопія порошку			Порошок зеленого кольору. Випробування проводять під мікроскопом з використанням хлоралгідрату розчину. У порошок виявляються: фрагменти листка з однорідним мезофілом без палісадної паренхіми, рафід і голчасті кристали кальцію оксалату, фрагменти листка з видовженими, прямокутної форми, розташованими паралельно клітинами епідерми та маленькими продихами у паралельних поздовжніх рядах між кожними 1 – 2 видовженими клітинами епідерми, фрагменти губчастої паренхіми овівитини з пучками рафід кальцію оксалату, фрагменти епідерми овівитини з ко-нічними сосочками, округло-овальні пилкові зерна до 35 мкм у діаметрі, з гладенькою екзиною.		

і ГФ РФ XIII детально описують два типи клітин хлоренхіми: субепідермальні клітини, витягнуті вздовж ширини листка, називаючи ці клітини палісадною «лежачою» тканиною, та розгалужені клітини пухкої губчастої хлоренхіми [4–6]. ГНРн описує тільки клітини епідерми [7]. ВНР говорить про хлоренхіму як про ізобілатеральну недиференційовану тканину [8]. ДАВ описує гомогенний мезофіл без палісадного шару клітин, міжклітинники в цьому шарі з верхнього боку менші, ніж з нижнього. А далі наводиться опис паралельних гострих клітин, які розташовані перпендикулярно до поздовжньої осі листка, але палісадною цю тканину ДАВ не називає [9].

Кристали кальцію оксалату у вигляді рафід, стилоїдів та їх груп описують всі аналізовані фармакопей.

Також ВНРн описує на поперечному зрізі листка паралельний ряд закритих колатеральних пучків, які містять тільки флоему та ксилему.

Отже, проаналізувавши всі вимоги фармакопей, ми з'ясували, що діагностичними макроскопічними ознаками сировини конвалії листя є еліптична або ланцетоподібна форма пластинки листка з цільним краєм і загостреною верхівкою, звужена пластинка біля основи і поступовий перехід її в довгу піхву; тонка ламка листкова пластинка з голою блискучою поверхнею; довжина листка до 20 см, ширина — до 8 см; зелене або бурувато-зелене забарвлення, дугове жилкування. Зазначені характерні ознаки сировини мають бути включені до розділу «Ідентифікація А» національної монографії «Конвалії листя».

Діагностичними мікроскопічними ознаками сировини конвалії листя слід вважати: витягнуті вздовж листка клітини епідерми з прямими оболонками; продихи занурені, округлі, орієнтовані вздовж листка, тетрацитний тип продихового апарату; «лежача» палісадна хлоренхіма; пухка губчаста хлоренхіма із розгалужених клітин; пучки тонких рафід, стилоїди та їх групи в окремих клітинах мезофілу. Зазначені характерні ознаки сировини мають бути

включені до розділу «Ідентифікація В» національної монографії «Конвалії листя».

Наступним кроком розробки монографій є експериментальний аналіз зразків на відповідність обраним діагностичним ознакам. Нами було проведено вибіркового макро- та мікроскопічний аналіз семи (із 27) серій сировини конвалії листя, який показав, що досліджувана сировина має всі вищезазначені характерні макро- та мікроскопічні ознаки, наявність яких вимагають монографії цитованих фармакопей. Також нами було виявлено, що закриті колатеральні пучки мають паренхімну обкладку та з'єднані з епідермами балками склеренхімних клітин із товстими лігніфікованими оболонками. Тому ми пропонуємо включити до розділу «Ідентифікація В» проекту монографії наявність вищезазначених склеренхімних балок як діагностичну ознаку.

Монографія «Maiglöckchenkraut» (DAV 10) пропонує здійснювати мікроскопічну ідентифікацію сировини не лише з поверхні пластинки, а й досліджуючи під мікроскопом подрібнену на порошок сировину (Табл. 1). На підставі вимог Німецької Фармакопей були визначені діагностичні ознаки порошку конвалії листя, а саме: порошок зеленого кольору, під мікроскопом з використанням *хлоралгідрату розчину Р* виявляються фрагменти листка з однорідним мезофілом без палісадної хлоренхіми, рафіди та голчасті кристали кальцію оксалату, фрагменти епідерми з подовженими, прямокутної форми, розташованими паралельно клітинами та дрібними продихами у паралельних поздовжніх рядах [9]. Нами проаналізовано подрібнену на порошок досліджувану сировину на відповідність цим вимогам та зроблено висновок, що досліджувана сировина має всі характерні ознаки порошку сировини конвалії листя, наявність яких вимагає монографія «Maiglöckchenkraut».

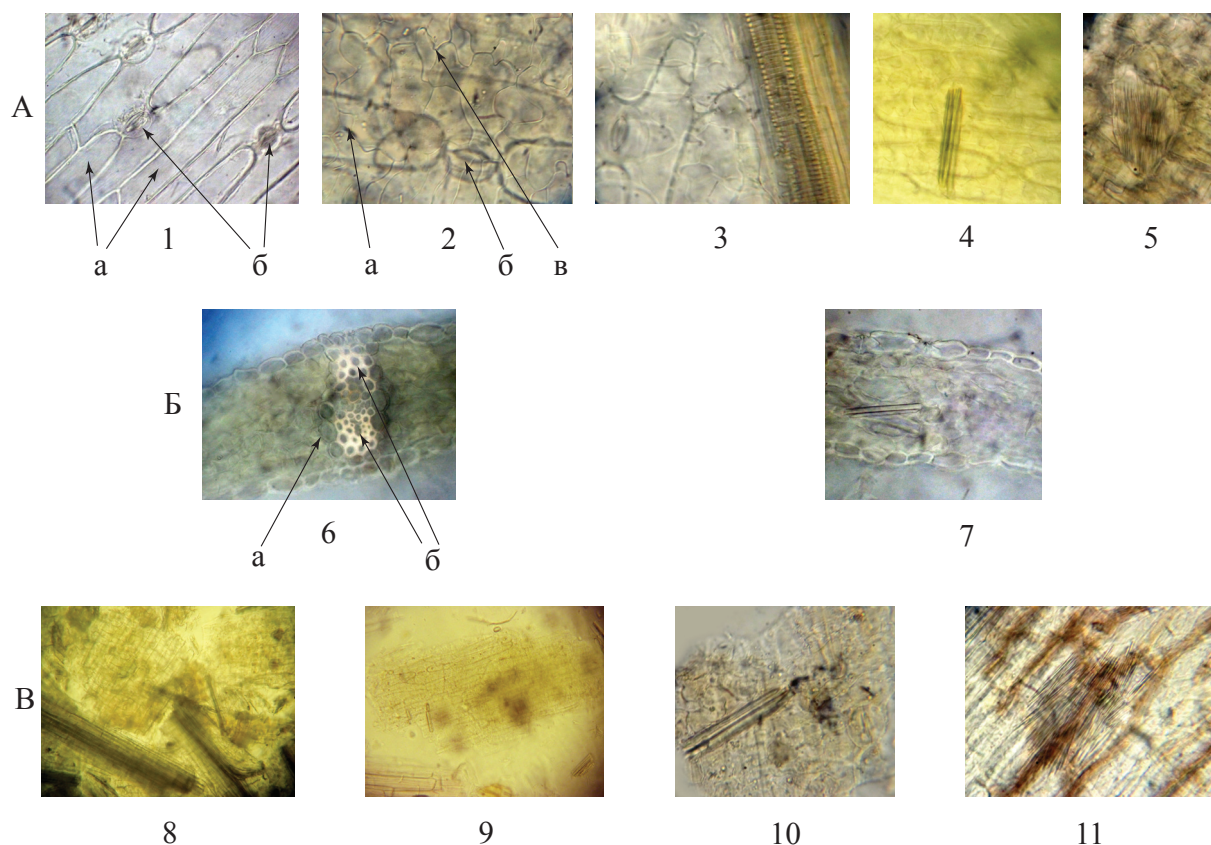
Виявлені під час мікроскопічного дослідження характерні риси будови тканин сировини конвалії листя на поперечному зрізі та діагностичні структури у подрібненій на порошок си-

Таблиця 2

Дослідження сировини конвалії листя за числовими показниками

Вимоги ГФ XI	Вміст, %						
	RS 762	RS 763	RS 764	RS 766	RS 769	RS 773	RS 779
Пожовтілі та побурілі листки, % (не більше 5 %)	2.13	4.07	11.74	8.70	10.69	5.88	6.67
Органічна домішка, % (не більше 1 %)	0.49	4.47	1.81	1.35	0.86	1.00	3.33
Мінеральна домішка, % (не більше 0.5 %)	0.43	0.10	0.37	0.43	0.34	0.29	0.67

Рисунок 1



Діагностичні мікроскопічні ознаки сировини конвалії листя

Примітки:

А — вигляд листка з поверхні:

- 1 — верхня епідерма: а — основні клітини, б — продихи;
- 2 — нижня епідерма: а — основні клітини, б — продихи, в — клітини губчастої паренхіми;
- 3 — жилка;
- 4 — група стилоїдів;
- 5 — ідіобласт з рафідами.

Б — поперечний зріз пластинки листка:

- 6 — судинно-волокнистий пучок: а — паренхіма обкладки, б — балки склеренхіми;
- 7 — стилоїд.

В — препарат порошку:

- 8–9 — загальний вигляд;
- 10 — група стилоїдів;
- 11 — розсіяні рафіди.

ровині мають бути включені до розділу «Ідентифікація В» національної монографії «Конвалії листя».

Для сировини конвалії листя розділ «Числові показники» ГФ XI регламентує вміст поживних і побурілих листків — не більше 5 %, органічної домішки — не більше 1 % та мінеральної домішки — не більше 0.5 %. Результати дослідження відповідності семи серій конвалії листя вимогам ГФ XI наведено в Табл. 2.

Отже, лише сировина серії RS 762 відповідала вимогам фармакопеї за зазначеними числовими показниками. Шість із семи проаналізованих серій сировини конвалії листя не відповідали вимогам ГФ XI або за показником «Вміст

поживних і побурілих листків» (RS 769), або за кількістю органічних домішок (RS 763), або за обома зазначеними показниками (RS 764, RS 766, RS 773, RS 779). Причиною такої низької якості сировини може бути неправильний спосіб її збирання. Під час збирання конвалії листя сировину необхідно зрізати серпом або ножем на висоті 3–5 см від рівня ґрунту, вище бурих лускатих піхов.

Отже, пропонуємо включити до ДФУ проєкт монографії, що регламентує опис, макро- і мікроскопічні ознаки та числові показники конвалії листя (для більшої інформативності всі регламентуючі діагностичні мікроскопічні ознаки наведено на Рис. 1). У проєкті націо-

нальної монографії пропонується регламентувати вміст сторонніх домішок на рівні вимог ГФ XI, оскільки відповідно до концепції розробки національних монографій ДФУ вони є граничними.

Висновки

Проаналізовано зміст інформації у фармакопях ГФ XI, ГФ РФ XIII, Державній Фармакопеї Республіки Білорусь, ГНPh, ВНР, ДАВ та інших наукових джерелах щодо стандартизації сировини конвалії листя за макро- та мікроскопічними ознаками та за вимогами до вмісту сторонніх домішок.

Досліджено важливі для стандартизації та ідентифікації діагностичні макроскопічні та мікроскопічні ознаки семи серій сировини.

Визначено відповідність досліджуваної сировини вимогам зазначених фармакопей.

Розроблено проект розділів «Ідентифікація А», «Ідентифікація В» та «Сторонні домішки» національної монографії «Конвалії листя^N» Державної Фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гродзінський А.М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / під ред. А.М. Гродзінського. — К.: Українська енциклопедія, 1992. — 544 с.
2. Barnes J. Herbal Medicines / J. Barnes, J.D. Phillipson, A. Anderson. — Pharmaceutical Press, London. — 2007.
3. Самылина И.А. Лекарственные растения Государственной фармакопеи / И.А. Самылина, В.А. Северцова. — М.: АНМИ, 2003. — 458 с.
4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 371 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. — Т. 2. — Молодечо: Типография «Победа», 2008. — 431 с.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т. — Т. 3. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. — 1004 с.
7. Pharmacopée française. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopée-française-Préparations-homeopathiques-Anglais>, вільний. — Заголовок з екрана (дата звернення 04.09.2018).
8. British Herbal Pharmacopoeia. — London: British Herbal Medicine Association, 1996. — 212 p.
9. Deutsches Arzneibuch 10. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1999.
10. Тахтаджян А.Л. Система магнолиофитов / Тахтаджян А.Л. — Л.: Наука, 1987. — 439 с.

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д. фарм. н. (2014).

Kotov Andrey Georgievich. Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Sc. D. (2014).

Котов Андрей Георгиевич. Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Д. фарм. н. (2014).

Котова Еліна Едуардівна. Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (2005).

Kotova Elna Eduardovna. Head of the Experimental Support Sector for the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Ph. D. in Pharmacy (2005).

Котова Элина Эдуардовна. Заведующая сектором экспериментальной поддержки разработки монографий на ЛРС ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». К. фарм. н. (2005).

Вовк Олександра Григорівна. Провідний фахівець із стандартизації сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (1969), доцент (1972).

Vovk Aleksandra Grigorievna. Leading Standardization Specialist of the Department of Experimental Support of the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Ph. D. in Pharmacy (1969), Associate Professor (1972).

Вовк Александра Григорьевна. Ведущий специалист по стандартизации сектора экспериментальной поддержки разработки монографий на ЛРС ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». К. фарм. н. (1969), доцент (1972).

Соколова Ольга Олександрівна. Мол. наук. співроб. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Sokolova Olga Aleksandrovna. Junior Research Assistant of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Соколова Ольга Александровна. Мл. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Проект монографії ДФУ

КОНВАЛІЇ ЛИСТЯ^N

Convallariae folium

Висушені цілі, ламані або різані листки багаторічних трав'яних рослин *Convallaria majalis* L., *Convallaria transcaucasica* Utkin ex Grossh. і *Convallaria keiskei* Mig., зрізані до або на початку цвітіння.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Листки середньої формації прикореневі, розвиваються по 2–3, зрідка по одному. Вони мають зелену, зрідка коричнювато-зелену, тонку ламку голу цілісну еліптичну, овально-ланцетну або ланцетоподібну пластинку з цільним краєм і загостреною верхівкою, до 20 см завдовжки та 4–8 см завширшки. Пластинка нижнього прикореневого листка, звужуючись, формує замкнуту піхву світло-зеленого кольору довжиною до 10 см, що обгортає черешок верхнього прикореневого листка. Іноді наявні піхви кількох низових листків. Жилкування дугоподібне.

В. Мікроскопічне дослідження (2.8.23). На поперечному зрізі пластинки листка виявляються: верхня та нижня епідерма із основних прямокутних клітин із потовщеними зовнішніми оболонками, вкритими гладенькою кутикулою (Рис. 1.1); під верхньою епідермою мезофіл утворюють клітини, витягнуті вздовж ширини пла-

стинки — «лежача» палісадна хлоренхіма; губчаста хлоренхіма пухка, складається із розгалужених лопатевих клітин, витягнутих вздовж ширини пластинки (Рис. 1.2); закриті колатеральні провідні пучки з паренхімною обкладкою з'єднані з епідермами балками склеренхімних клітин із товстими лігніфікованими оболонками (Рис. 1.3, 6); деякі клітини мезофілу — ідіобласти — містять кристали кальцію оксалату: крупні призматичні — стилоїди (Рис. 1.4, 7) інші — пучки тонких рафід (Рис. 1.5).

Порошок зеленого кольору. У порошок виявляються (Рис. 1.8, 9): фрагменти епідерми пластинки листка із видовжених товстостінних основних клітин, розташованих паралельно, та округлих продихових апаратів тетрацитного типу (2.8.3), оточених 4 клітинами, дві з них розташовані паралельно продиховій щілині, інші — полярно; фрагменти пластинки листка із жилками та мезофілом; фрагменти пластинки листка, де крізь нижню епідерму просвічуються лопатеві клітини губчастого мезофілу; фрагменти пластинки листка, у мезофілі якого виявляються клітини, заповнені пучками численних тонких голчастих рафід або крупними поодинокими чи зібраними по 2–4 стилоїдами (Рис. 1.10); розсіяні стилоїди та рафіди (Рис. 1.11).

ВИПРОБУВАННЯ

Сторонні домішки (2.8.2). Вміст пожовтілих і побурілих листків — не більше 5%; органічної домішки — не більше 1%; мінеральної домішки — не більше 0.5%.

УДК 664.658

Тимченко О. В., Котов А. Г.

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

Вопросы законодательного обеспечения качества диетических добавок в Европейском союзе

Обеспечение качества диетических добавок как продуктов, пользующихся широкой популярностью, является актуальной проблемой во всех развитых странах. С целью обобщения опыта европейских стран проведен анализ законодательства Европейского союза (ЕС) в области обеспечения качества диетических добавок. Изучена система регуляторных органов ЕС в области оборота диетических добавок и основные законодательные акты в данной сфере. Обобщена информация о гармонизированных положениях законодательства стран — членов ЕС в области диетических добавок, а также о национальных аспектах соответствующей законодательной базы. Установлено, что в ЕС диетические добавки относятся к категории пищевых продуктов. В ЕС гармонизированы следующие аспекты законодательства в области оборота диетических добавок: понятие «диетическая добавка», правила использования витаминов и минералов и общие принципы определения максимальных уровней витаминов и минералов в составе диетических добавок, правила их маркировки и процедуры ввода в обращение новых диетических добавок на территории стран ЕС. На национальном уровне регулируются предельные уровни содержания витаминов и минеральных веществ в разовой или суточной дозе диетических добавок, а также допустимые дозы биологически активных компонентов, отличных от витаминов и минералов. Установлено наличие национальных списков растительных компонентов и других биологически активных ингредиентов, разрешенных и запрещенных к включению в состав диетических добавок. Как показал проведенный анализ, Европейским союзом предпринимаются активные попытки унификации соответствующей нормативной базы. Проанализированы европейские руководства по оценке безопасности компонентов диетических добавок и обеспечению их качества на всех этапах оборота. Установлено наличие рекомендаций по использованию монографий Европейской Фармакопеи в обеспечении качества диетических добавок. Опыт стран — участниц ЕС в области производства и реализации диетических добавок может стать базой для дальнейшей гармонизации соответствующего законодательства ЕС и Украины.

Ключевые слова: диетические добавки, качество, Европейский союз, Европейская Фармакопея.

UDC 664.658

Summary

Tymchenko O. V., Kotov A. G.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

Issues of legislative support of the quality of food supplements in the European Union

Quality assurance of food supplements is an issue of current importance to all developed countries. An analysis of the European Union (EU) legislation on quality assurance of food supplements was carried out. The EU regulatory system of food supplements turnover and relevant main legislation acts were studied. Information on regulations and national aspects of EU member states legislation on food supplements were summarized. In the EU, food supplements belong to the food products category. The EU has harmonized the following legislative aspects: the definition of food supplements, rules for the use and labelling of vitamins and minerals, as well as general principles for determining their maximum levels in food supplements and a procedure for placing them on the EU market. The limit levels of vitamins and minerals in a single or daily dose of food supplements and permissible doses of other biologically active components are regulated at the national level. National lists of herbal ingredients and other biologically active ingredients both allowed and prohibited for inclusion in the food supplements were analyzed. The European Union attempts to unify the relevant regulatory framework. European guidelines for the safety assessment of food supplement components and their quality assurance at all stages of the turnover were examined. Recommendations on the use of the European Pharmacopoeia monographs to ensure the quality of food supplements were studied. The experience of the EU member states in the production and sale of food supplements can be used as the basis for harmonization of the Ukrainian and EU legislation.

Keywords: food supplements, quality assurance, European Union, European Pharmacopoeia.

УДК 664.658

Резюме

Тимченко О. В., Котов А. Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Питання законодавчого забезпечення якості дієтичних добавок у Європейському союзі

Забезпечення якості дієтичних добавок як продуктів, що користуються широкою популярністю, є актуальною проблемою в усіх розвинених країнах. З метою узагальнення досвіду європейських країн проведений аналіз законодавства Європейського союзу (ЄС) у галузі забезпечення якості дієтичних добавок. Вивчено систему регуляторних органів ЄС в галузі обігу дієтичних добавок і основні законодавчі акти у цій сфері. Узагальнено інформацію щодо гармонізованих положень законодавства країн — членів ЄС в галузі дієтичних добавок, а також національні аспекти відповідної законодавчої бази. Встановлено, що у ЄС дієтичні добавки належать до категорії харчових продуктів. В ЄС гармонізовано такі аспекти законодавства в галузі обігу дієтичних добавок: поняття «дієтична добавка», правила використання вітамінів і мінералів і загальні принципи визначення максимальних рівнів вітамінів і мінералів у складі дієтичних добавок, правила їх маркування і процедури введення в обіг нових дієтичних добавок на території країн ЄС. На національному рівні регулюються граничні рівні вмісту вітамінів і мінеральних речовин у разовій або добовій дозі дієтичних добавок, а також допустимі дози біологічно активних компонентів, відмінних від вітамінів і мінералів. Встановлено наявність національ-

них списків рослинних компонентів та інших біологічно активних інгредієнтів, дозволених і заборонених до включення до складу дієтичних добавок. Як показав проведений аналіз, Європейським союзом робляться активні спроби уніфікації відповідної нормативної бази. Вивчено європейські керівництва з оцінки безпеки компонентів дієтичних добавок та забезпечення їх якості на всіх етапах обігу. Встановлено наявність рекомендацій щодо використання монографій Європейської Фармакопеї у забезпеченні якості дієтичних добавок. Досвід країн — учасниць ЄС в галузі виробництва та реалізації дієтичних добавок може стати базою для подальшої гармонізації відповідного законодавства ЄС та України.
Ключові слова: дієтичні добавки, якість, Європейський союз, Європейська Фармакопея.

Диетические добавки (ДД) предназначены для оптимизации рациона питания, повышения качества жизни и уровня здоровья человека, поэтому проблемы качества этих продуктов имеют особую актуальность во всех развитых странах мира. Это обусловлено огромным объемом мирового рынка ДД, который в 2016 г. составил более 130 млрд долларов при прогнозе его почти 3-кратного роста к 2022 г. Согласно данным об объеме рынка ДД в различных странах мира за период с 2010 по 2015 г., абсолютным лидером их потребления являлась Италия (2010 г. — 1424.2 млн , 2015 г. — 1601.5 млн), которая опередила даже Российскую Федерацию (соответственно 887.7 и 1079.9 млн), несмотря на более чем в 2 раза меньшую численность населения. Украина в этом ряду занимает весьма скромное место (соответственно 75.7 и 87.1 млн), однако и у нас эти продукты широко распространены.

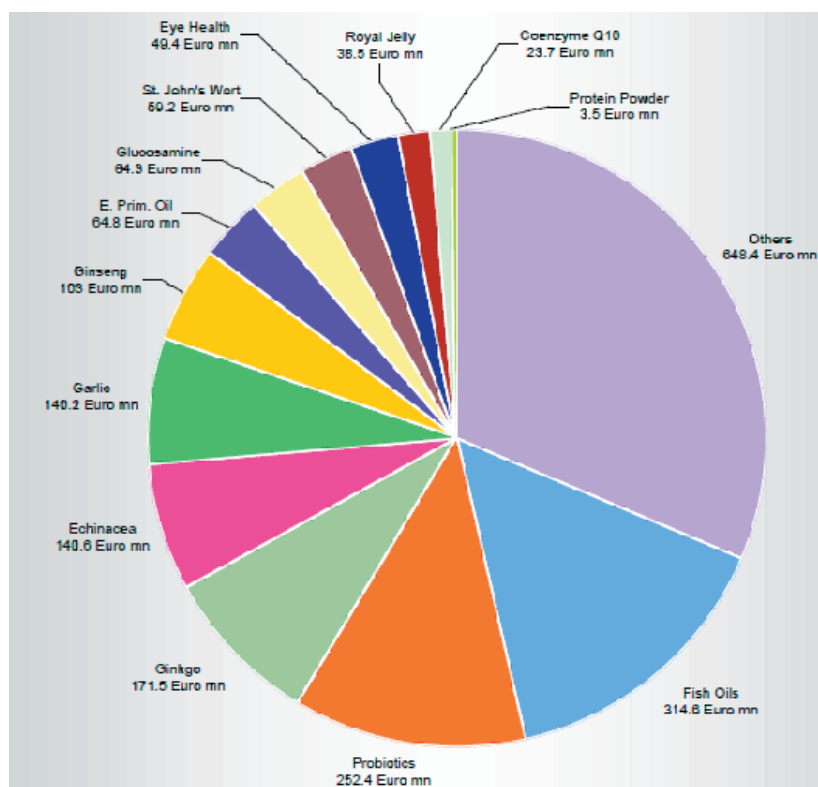
Рынок ДД является очень неоднородным и имеет четкие национальные особенности в

различных странах Европейского союза (ЕС). В этом плане интересными представляются данные о структуре рынка ДД как в целом в ЕС, так и в отдельных странах. Согласно данным исследования 2007 г. [1], в ЕС наиболее популярны ДД с омега-3-кислотами рыбьего жира, пробиотиками, гинкго билоба, эхинацеей, чесноком, женьшенем (Рис. 1).

Однако данные по отдельным странам указывают на существенные различия (Рис. 2).

Так, например, в Германии наибольшие, но при этом примерно равные доли рынка принадлежат ДД с эхинацеей, артишоком, чесноком, гинкго билоба, омега-3-кислотами, комбинированными формулами, боярышником, зверобоем. Во Франции треть рынка составляют комбинированные средства, вторую треть — ДД с гинкго билоба. В Италии наиболее популярны пробиотики, комбинированные формулы, прополис и пищевые волокна, тогда как в Дании более половины рынка составляют ДД с омега-3-кислотами рыбьего жира, коэнзимом

Рисунок 1



Доли рынка ДД различного состава в ЕС [1]

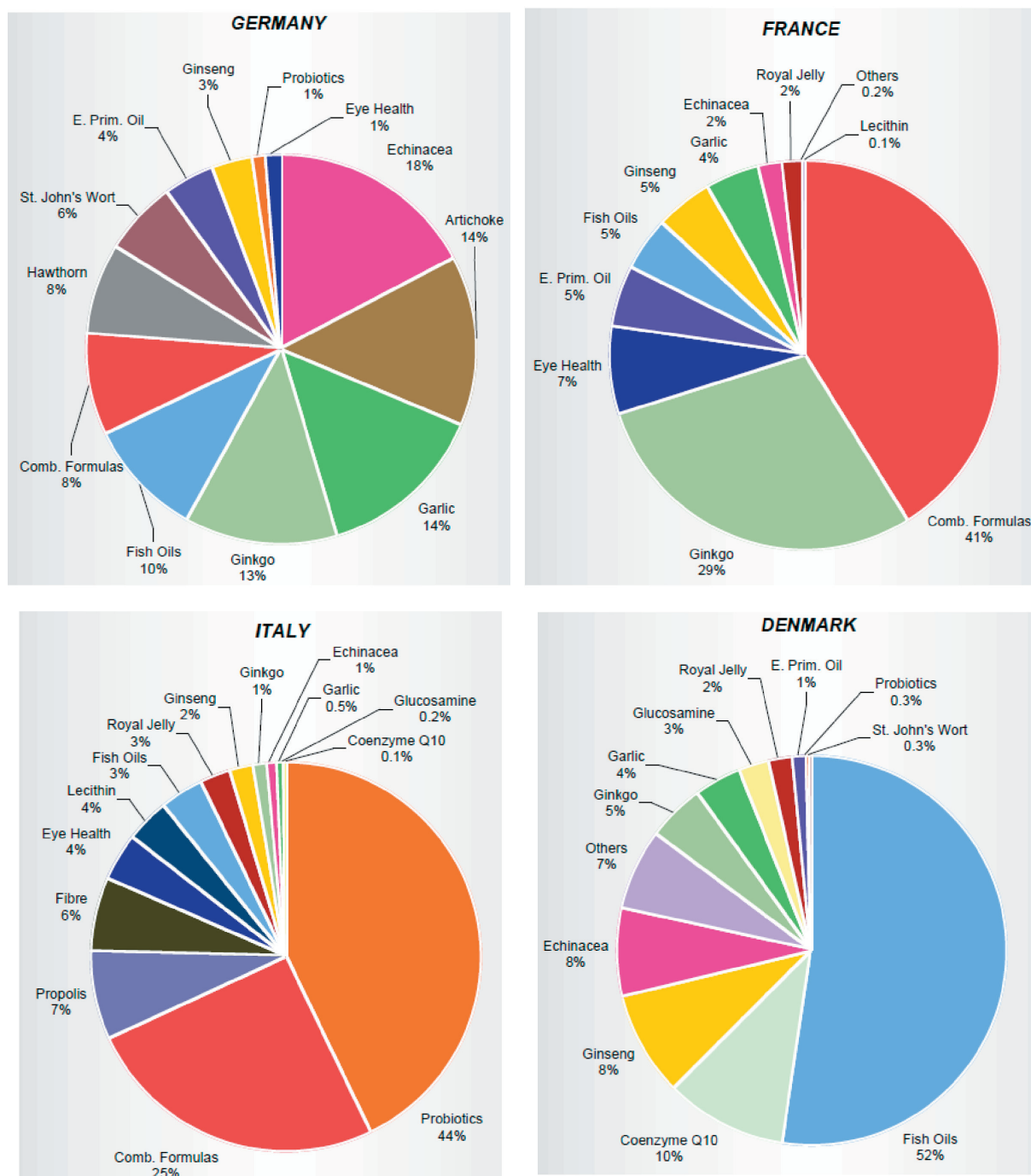
Q10, женьшенем, эхинацеей [1]. Представленные данные достаточно отчетливо демонстрируют тенденции рынка ДД в странах ЕС, несмотря на отсутствие подобных исследований за последние годы.

На сегодняшний день в мире сформированы мощные законодательно-нормативная и методическая базы, которые призваны регулировать ключевые аспекты качества и безопасности ДД [2]. Существуют как национальные,

так и наднациональные законодательные базы, регулирующие оборот ДД, при этом ЕС, несмотря на указанные национальные особенности рынка ДД, был одним из первых интеграционных объединений, применивших рамочное законодательство в данной сфере [2].

Опубликован ряд обзоров законодательства ЕС в области оборота ДД, посвященных как общим аспектам регулирования ДД [2, 3], оценке соотношения их эффективности и безопасности

Рисунок 2



Доли рынка ДД различного состава в отдельных странах ЕС [1]

[4], так и общей системе контроля безопасности пищевой продукции в ЕС в целом [5].

Целью настоящей работы является анализ современного законодательства стран ЕС в области обеспечения качества ДД.

Определение термина «диетическая добавка». Согласно главному регуляторному документу ЕС в области оборота ДД — Директиве 2002/46/ЕС Европейского парламента и Совета от 10.06.2002 «О сближении законодательства государств-членов, касающегося диетических добавок» [6], термин «диетическая добавка» («food supplement») определен как «концентрированный источник питательных веществ или других веществ с питательным или физиологическим эффектом, целью потребления которого является дополнение нормальной диеты, в виде как одного компонента, так и в комбинации, изготовленный в дозированной форме, такой как: капсулы, таблетки, пилюли и другие подобные формы; саше, ампулы, флаконы и другие подобные формы упаковки жидкостей и порошков, предназначенных для употребления в определенных небольших количествах» [6].

Необходимо отметить некоторые различия в терминологии: в ЕС в определении ДД используется термин «*food supplements*», тогда как в США — «*dietary supplements*». Для пищевых добавок (веществ, добавляемых в пищевые продукты в технологических целях в процессе производства, упаковки, транспортировки или хранения для придания им желаемых свойств — определенного аромата, цвета, длительности хранения, вкуса, консистенции и т. д.) используется термин «*food additives*».

Диетические добавки предназначены для дополнения обычного рациона здоровых людей с целью оптимизации функционирования организма. Таким образом, в ЕС ДД представляют собой не лекарственные средства, а разновидность продуктов питания с питательным и/или иным физиологическим эффектом, поэтому ДД не предназначены для диагностики, облегчения течения, предотвращения или лечения любых заболеваний [3].

Регулятором ЕС в области ДД (как и в целом продуктов питания) является Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA; European Food Safety Authority; <http://www.efsa.europa.eu/>). Кроме того, с 1975 г. существует Европейская ассоциация производителей продуктов здоровья ЕНРМ (European Federation of Associations of Health Product Manufacturers; <https://www.ehrm.org/>), объединяющая производителей ДД, растительных препаратов, специальных

диетических продуктов, функциональных продуктов питания, натуральной косметики и др. Ассоциация ЕНРМ активно сотрудничает с Европейской комиссией (ЕК), Европейским парламентом, национальными правительствами, торговыми ассоциациями, ведущими учеными и международными организациями, в частности, по вопросам определения допустимых уровней ингредиентов в ДД, контроля качества ДД и др. Существует также международная некоммерческая организация Food supplements Europe (FSE; <http://www.foodsupplementseurope.org/>), объединяющая европейских производителей ДД и принимающая активное участие в разработке руководств в данной области. Так, при участии FSE разработаны руководства «Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements» (2016); «Risk management approaches to the setting of maximum levels of vitamins and minerals in food supplements for adults and for children aged 4-10 years» (2016); «Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements» (2014); «Guidelines for the Substantiation of Beauty Claims for Food Supplements» (2014); «Setting of tolerances for nutrient values declared on a label Guidance for food supplements» (2014); «Facts about vitamins, minerals and other food components with health effects» (2013).

Состав диетических добавок. Одним из важнейших звеньев качества ДД является ее научно обоснованный состав, который обычно включает витамины, минералы, растительные компоненты (как листья, цветки, плоды, семена, корни и другие части растений, так и препараты на их основе, например экстракты), а также другие биологически активные вещества (БАВ): аминокислоты, жирные кислоты, пищевую клетчатку, пробиотические микроорганизмы, мед, различные ферменты и др.

Витамины и минералы. Перечень витаминов и минералов, используемых в ДД, четко регламентирован Директивой 2002/46/ЕС [6], согласно которой в состав ДД могут входить только витамины и минералы, являющиеся частью нормального рациона человека и перечисленные в Приложении I, в химических формах, перечисленных в Приложении II. При этом максимальные допустимые уровни витаминов и минералов в ДД не регламентированы [6]. Регламент № 1925/2006 Европейского парламента и Совета ЕС «О добавлении витаминов, минералов и других веществ в продукты питания» от 20.12.2006 [7] также регламентирует перечень витаминов и минералов (Приложение 1) и их

форм (Приложение 2), которые могут входить в состав продуктов питания. Кроме того, Регламент № 1925/2006 имеет Приложение 3 с подразделами «Запрещенные вещества» (трава эфедры и ее препараты), «Ограниченные в использовании вещества» и «Вещества, подлежащие оценке Сообществом» (кора йохимбе и препараты из йохимбе). Перечни витаминов, минеральных веществ и их форм, отраженные в Приложениях 1 и 2 Директивы 2002/46/ЕС [6], являются нормами прямого действия, обязательными к соблюдению всеми 28 государствами — членами ЕС [2]. Постановлением (ЕУ) № 1169/2011 Европейского парламента и Совета от 25.10.2011 «О предоставлении потребителям информации о продуктах питания» установлены нормы суточного потребления витаминов, минералов, а также отдельных нутриентов (жиров, углеводов, белка, соли) и энергетическая ценность продуктов для взрослых [8], которые также должны учитываться при обосновании состава ДД.

Директива 2002/46/ЕС предусматривает установление максимальных и минимальных количеств витаминов и минералов в ДД через определенную процедуру Постоянного комитета по растениям, животным, продовольствию и кормам (PAFF Committee; Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed) [6]. Однако консенсус по этим параметрам между законодательными органами стран ЕС до сих пор не достигнут, хотя попытки систематизации и анализа допустимых максимальных и минимальных количеств витаминов и минералов предпринимаются как на национальном, так и на общеевропейском уровнях. Так, в Великобритании экспертная группа по витаминам и минералам Агентства по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (MHRA, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency) в 2003 г. подготовила руководство «Безопасные максимальные уровни потребления витаминов и минералов», обобщившее данные о диапазоне приемлемых доз витаминов и минералов, в т. ч. и в ДД [9]. В 2006 г. EFSA опубликовано руководство «Допустимые верхние уровни потребления витаминов и минералов» [10]. В том же году в Дании Управлением по ветеринарии и продуктам питания Министерства по делам семьи и потребителей определены верхние безопасные уровни потребления витаминов и минералов [11]. В 2007 г. Управление общего здравоохранения и защиты потребителей в ЕС подготовило «Ориентировочный документ об установлении максимального и минимального содержания ви-

таминов и минералов в пищевых продуктах», предлагающий минимальное и максимальное содержание витаминов и минералов в ДД и других пищевых продуктах, а также допустимый верхний уровень их потребления [12]. Однако, несмотря на широкие консультации с регуляторными органами государств — членом ЕС, окончательные нормативы до сих пор не утверждены [3].

Растительные компоненты. Полная гармонизация законодательства стран — членом ЕС по использованию растительных ингредиентов (как по перечню, так и по дозам) в ДД отсутствует [3]. На практике в ДД рекомендуется использовать растительные ингредиенты в более низких дозах, чем в лекарственных препаратах. В каждой из стран ЕС применяются свои национальные правила, в том числе списки растительных компонентов, разрешенных и запрещенных к включению в состав ДД [3]. По инициативе Европейской комиссии проведено обширное исследование особенностей использования в ДД веществ, отличных от витаминов и минералов, в различных странах ЕС [1]. Проект обобщил информацию о национальных списках растительных компонентов (Табл. 1) и БАВ (Табл. 2), разрешенных или запрещенных к использованию в ДД в странах ЕС [1].

Так, например, в Великобритании руководство «Запрещенные или ограниченные к использованию растительные ингредиенты» принято Агентством по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (MHRA) в 2014 г. Документ содержит алфавитный перечень растительных ингредиентов, которые подвержены различным ограничениям при использовании в продуктах питания и, в частности, в ДД в Великобритании [13]. В Бельгии на национальном уровне включение ингредиентов в ДД регулируется рядом специальных Королевских указов. Один из них — Указ об использовании растений в продуктах питания (от 29.08.1997) — содержит перечень разрешенных растительных компонентов, для части из которых указаны максимальные дневные дозы и рекомендованные аналитические методы при контроле их качества [1, 14].

Кроме того, в Бельгии осуществлен проект PlantLIBRA (<http://www.eurofir.org/plantlibra/>), финансируемый 7-й рамочной Программой ЕС [3], целью которого являлось содействие безопасному использованию ДД, содержащих растительные компоненты, на основе научного подхода [15]. В ходе проекта создана «on line» база научной информации о безопасности растительных компонентов ([23](http://eplantlibra.</p></div><div data-bbox=)

eurofir.org/). В 2017 г. по результатам проекта PlantLIBRA издана книга «Диетические добавки, содержащие растительные ингредиенты: преимущества, побочные эффекты и нормативные аспекты: научное наследие проекта EC PlantLIBRA» [16].

В 2013 г. Бельгия, Франция и Италия начали сотрудничество в рамках проекта BELFRIT Project, главной целью которого является создание общего списка разрешенных к включению в состав ДД растительных компонентов, основанного на национальных списках, что в дальнейшем стало бы базой для гармонизации правил использования растительных компонентов в ДД в рамках ЕС [17].

Оценке безопасности веществ, в т. ч. растительного происхождения, входящих в состав ДД и других продуктов питания, посвящен ряд руководств. Так, в 2004 г. Генеральным директоратом по защите здоровья потребителей и пищевой безопасности Европейской комиссии опубликовано «Руководство по оценке безо-

пасности веществ, используемых для конкретных питательных целей в производстве пищевых продуктов», которое было пересмотрено в 2012 г. [18].

В 2009 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA; European Food Safety Authority) опубликовало научное заключение «Руководство по оценке безопасности растительных ингредиентов и их препаратов, предназначенных для использования в составе пищевых добавок» [19]. В дополнение к указанному Руководству в 2014 г. EFSA рекомендовало научный подход, изложенный в «Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations» [20], включающий проверку предполагаемой безопасности (QPS), применяемую ранее при оценке микроорганизмов.

В 2009 г. агентство EFSA опубликовало «Компендиум растительных компонентов, содержа-

Таблица 1

Наличие национальных списков растительных ингредиентов ДД [1]

Наличие национальных списков	Регуляторный статус	Нерегуляторный статус
«Разрешающий» список	Дания	Чехия
«Запрещающий» список	Болгария Чехия Финляндия Нидерланды	Дания Португалия Швеция
«Разрешающий» и «запрещающий» списки	Бельгия Эстония Франция Италия Латвия Румыния Словения Испания	Австрия Германия Венгрия Италия Словакия Великобритания

Таблица 2

Наличие национальных списков биологически активных веществ ДД [1]

Наличие национальных списков	Регуляторный статус	Нерегуляторный статус
«Разрешающий» список	Бельгия Болгария Чехия Дания Франция Греция Венгрия Италия Нидерланды Румыния Словения	Чехия Венгрия Нидерланды
«Запрещающий» список	Финляндия	—
«Разрешающий» и «запрещающий» списки	—	—

щих токсичные, вызывающие зависимость, психотропные или другие потенциально вредные вещества («вызывающие озабоченность»)). Цель Компендиума заключается в содействии внедрению руководства EFSA для оценки безопасности растительных компонентов и их препаратов, предназначенных для использования в качестве ингредиентов ДД [21]. Вместе с тем данный Компендиум не имеет регуляторного статуса.

Указанный Компендиум периодически обновляется EFSA. Так, в 2012 г. EFSA опубликовало следующую обновленную версию — «Компендиум растительных компонентов, содержащих вещества с возможным негативным влиянием на здоровье человека при использовании в продуктах питания и ДД» [22], целью которого является помощь в оценке рисков при включении растительных ингредиентов в ДД. В Компендиуме перечисляются в алфавитном порядке растительные компоненты без позитивной или негативной оценки их для включения в ДД.

Кроме того, в ноябре 2017 г. ЕМА (European Medicines Agency) утвердило рекомендации по оценке безопасности и эффективности растительных ингредиентов «Оценка клинической безопасности и эффективности при подготовке монографий ЕС для хорошо изученных растений и для включения монографий ЕС в список традиционных растительных продуктов/субстанций/препаратов», устанавливающие критерии клинических исследований при подготовке монографий о растительных ингредиентах [23]. Монографии на растительные ингредиенты представляют собой важный источник информации о безопасности и эффективности растительных компонентов ДД.

Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) регулярно публикует научные обзоры по безопасности компонентов, многие из которых включают в состав ДД.

Так, например, одним из последних подобных документов является «Научное заключение о безопасности катехинов зеленого чая» (2018), которое содержит информацию о наличии в ряде стран ЕС регуляторных документов о содержании этого компонента в ДД [24]. Кроме вышеописанного, в ЕС существует Комитет по растительным лекарственным средствам (HMPC; Committee on Herbal Medicinal Products), текущими задачами которого в регуляторной системе ЕС являются:

1) разработка европейских монографий на лекарственные растительные средства (ЛРС) на основе позитивного опыта их использова-

ния (или на основе традиционного использования);

2) разработка стандартов и рекомендаций для оценки качества, безопасности, эффективности или обоснования традиционного использования, для предоставления регулирующих указаний и научных консультаций;

3) решения о порядке обращения с традиционными ЛРС;

4) поддержание прозрачности и предоставление информации общественности. Комитет HMPC взаимодействует не только с ЕМА, Европейской Фармакопеей (Ph. Eur), Европейским директором по качеству лекарственных средств (EDQM) и Европейской комиссией, но и тесно сотрудничает на взаимовыгодных условиях с EFSA.

Другие компоненты ДД. Наряду с витаминами, минералами и растительными ингредиентами в ДД используются иные БАВ (аминокислоты, незаменимые жирные кислоты, ферменты и т. д.). Как и в случае с растительными компонентами, гармонизация законодательства стран — членов ЕС по использованию БАВ в ДД отсутствует [3], а возможность их включения в ДД определяется национальными законодательствами стран — членов ЕС. Существуют национальные списки БАВ, разрешенных или запрещенных к включению в ДД (Табл. 2) [1].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на отсутствие полной гармонизации законодательства стран — членов ЕС в области определения возможных компонентов ДД (кроме витаминов и минералов), Сообщество предпринимаются активные попытки унификации соответствующей нормативной базы.

Качество диетических добавок. Ключевыми законодательными актами ЕС о качестве и продовольственной безопасности являются [5]:

— *Система НАССР* (Hazard Analysis and Critical Control Points). НАССР представляет собой систему безопасности, разработанную для предприятий пищевой промышленности. Система НАССР контролирует всю продуктовую и производственную цепочку путем идентификации опасных факторов и оценки рисков, начиная с получения сырья до конечного потребления, включая все стадии жизненного цикла пищевой продукции (обработку, переработку, хранение и реализацию), с целью выявления условий возникновения потенциальных рисков и определения необходимых мер для их контроля.

— *Регламент 852/2004 «По пищевой гигиене».* В этом документе указывается, что основная ответственность по установлению и осуществ-

- влению процедур в соответствии с принципами НАССР лежит на производителях продуктов питания. Документ также поясняет принципы НАССР и описывает санитарно-гигиенические нормы.
- Регламент 853/2004 «Гигиена продукции животного происхождения», устанавливающий особые правила гигиены для пищевых продуктов животного происхождения, а также правила оценки состояния здоровья и идентификации животных.
 - *Правила, касающиеся официального контроля I*: Регламент 882/2004 «Об официальных мерах контроля для проведения проверки за соблюдением закона о пищевых продуктах и кормах, норм в отношении здоровья и защиты животных» устанавливает правила, касающиеся официального контроля, которые должны выполняться государствами-членами.
 - *Правила, касающиеся официального контроля II*: Регламент 854/2004, взаимосвязанный с Регламентом 882/2004, устанавливает особые правила организации официального контроля продуктов животного происхождения, предназначенных для потребления человеком, и включает детализированное приложение по проведению контроля, ветеринарных проверок и проверок для одобрения качества деятельности предприятий.
 - *Микробиологические критерии*: Регламент 2073/2005 по микробиологическим критериям для пищевых продуктов.
 - *Загрязняющие вещества*: Регламент 1881/2006 устанавливает максимальные уровни содержания некоторых загрязняющих веществ в пищевых продуктах.
 - *Остатки (следы) ветеринарных лекарственных средств*: Регламент 470/2009 и Директива 2001/82/ЕС о своде законов Сообщества в отношении ветеринарных лекарственных средств.
 - *Пестициды*: Регламент 396/2005 «О максимальных уровнях следов пестицидов в или на пищевых продуктах и кормах растительного и животного происхождения», вносящий поправки в Директиву Совета 91/414/ЕЕС.

Перечисленные законодательные акты в полной мере применяются и в области оборота ДД как разновидности пищевых продуктов.

Существует ряд специальных руководств относительно обеспечения качества ДД. Так, в 2007 г. ЕНРМ было подготовлено «Руководство по производству безопасных ДД в ЕС» [25], а в 2014 г. опубликовано 2-е издание данного Ру-

ководства, дополненное обобщенным опытом национальных ассоциаций ЕНРМ в области производства ДД [26]. Обновленная версия Руководства включает аспекты качества при производстве ДД, содержащих растительные компоненты, а также рекомендует Ph. Eur. как возможный источник справочной информации при стандартизации таких процедур производства ДД, как отбор проб и их подготовка, идентификация компонентов растительного сырья и микробиологическая оценка их качества, процесс производства экстрактов из ЛРС [26].

Вопросы качества ДД описывают также руководства, представленные FSE: «*Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements*» (2016) [27] и «*Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements*» (2014) [28].

Руководство FSE «*Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements*» также рекомендует использовать монографии Ph. Eur. при идентификации компонентов растительного сырья и микробиологической оценке их качества [27].

Вместе с тем оба Руководства [26, 27] отмечают, что требования законодательства ЕС в области пищевых продуктов относительно допустимых пределов химических примесей в растительном сырье являются более строгими, чем в Ph. Eur.

Одним из критериев качества ДД является предоставление достоверной информации потребителю путем маркировки и этикетирования продукта. Согласно Директиве 2002/46/ЕС [6], этикетка ДД должна содержать достоверную информацию о продукте, а именно [2]:

- полный состав ингредиентов ДД, включая вспомогательные вещества, в порядке убывания их массовой доли;
- рекомендуемую разовую и суточную дозы потребления и содержание в них активных компонентов. При этом содержание витаминов и минеральных веществ в ДД указывают в микрограммах или миллиграммах (т. е. в единицах измерения, установленных требованиями Приложения 1 Директивы 2002/46/ЕС), а также в процентах от их рекомендованного суточного потребления. Если в качестве активных компонентов в состав ДД включены белки, жиры, углеводы, пищевые волокна, а также натрий, то на этикетку выносятся информация об их количественном содержании в 100 г продукта или

- в одной порции с указанием калорийности 100 г продукта или одной его порции.
- предупреждение о недопустимости самостоятельного превышения рекомендуемых доз потребления;
- указание о необходимости хранения в местах, недоступных для детей;
- информацию о том, что ДД не может использоваться в качестве заменителя питания.

В дополнение к Директиве 2002/46/ЕС [6] к ДД применимы также требования Директивы 2000/13/ЕС «О законодательстве стран-членов в отношении маркировки, презентации и рекламы пищевых продуктов» [29], которые, помимо прочего, требуют отражения на упаковке:

- срока годности продукта и условий хранения;
- названия и адреса изготовителя (или уполномоченного дистрибьютора на территории ЕС).

С 13.12.2014 г. вступили в силу новые дополнительные правила маркировки пищевой продукции согласно новому Регламенту ЕС 1169/2011 [8]. Этим документом законодательно введено требование об информировании потребителей о наличии в пищевом продукте отдельных ингредиентов, которые могут вызвать аллергические реакции или непереносимость (Приложение 2). Некоторыми государствами — членами ЕС приняты дополнительные (национальные) правила маркировки отдельных ингредиентов, используемых в ДД, что обусловлено особенностями национального законодательства и сложившейся практикой применения ДД в этих странах. Так, в Чехии Директива 225/2008 обязывает выносить надпись при маркировке продукта «Не рекомендовано / Не подходит для беременных женщин» в случае, если содержание витамина А в дневной дозе БАД к пище превышает 800 мг [2].

Таким образом, анализ законодательной базы ЕС относительно обеспечения качества ДД показал, что Директива 2002/46/ЕС [6] гармонизировала национальные законодательные базы стран ЕС в области:

- единого определения понятия ДД;
- правил использования витаминов и минералов в составе ДД в виде списка разрешенных витаминов и минералов и их химических форм;
- общих принципов определения максимальных уровней витаминов и минеральных веществ в составе ДД;
- единых правил маркировки ДД;

— процедуры уведомления при вводе в обращение новых ДД на территории страны ЕС.

На уровне национальных законодательств определяются:

- величины минимально и максимально допустимых уровней содержания витаминов и минеральных веществ в разовой или суточной дозе ДД;
- правила использования и принципы определения допустимых доз суточного потребления в составе ДД биологически активных компонентов, отличных от витаминов и минералов, полученных разными способами (экстракция из природных источников, химический, биотехнологический синтез и др.), а также их природных источников при их непосредственном включении в состав ДД (лекарственные или пищевые растения, нетрадиционные продукты моря, высшие грибы и др.).

Выводы

Проведен анализ законодательства ЕС в области обеспечения качества диетических добавок. Опыт, накопленный развитыми странами ЕС в этой области, может способствовать определению направлений дальнейшей гармонизации соответствующего законодательства ЕС и Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. The use of substances with nutritional or physiological effect other than vitamins and minerals in food supplements. European Commission [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-supplements-2007_a540169_study_other_substances_en.pdf, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 10.06.2018).
2. Петренко А.С., Пономарева М.Н., Суханов Б.П. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1 // Вопр. питания. – 2014. – № 3. – С. 32-40.
3. Baraniak B., Kujawski R., Ozarowski M. Law regulations concerning food supplements, dietetic food and novel food containing herbal substances // Herba Pol. – 2016. – Vol. 62, № 4. – P. 97-106.
4. Супрун Э.Я. Лекарства и биологически активные добавки: современный взгляд на оценку соотношения эффективности/безопасность // Здоров'я України. – 2018. – № 3 (424). – С. 22-25.
5. Сэдик Д., Ульбрихт К., Джаманкулов Н. Система контроля безопасности пищевой продукции в Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе // Торговая политика [Trade policy]. – 2016. – № 2/6. – С. 41-83.
6. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (первая редакция – 12.07.2002, с дополн.) [Электронный ресурс]. – Official Journal of the European Communities (12.07.2002). – L183. – P. 51-57. – Режим доступа: https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Consol2002_46.pdf, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 07.06.2018).

7. Регламент (Regulation) № 1925/2006 Европейского парламента и Совета ЕС [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32006R1925>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.06.2018).
8. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=EN>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.09.2018).
9. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals Expert Group on Vitamins and Minerals. May 2003. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.09.2018).
10. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.09.2018).
11. Ministry of family and consumer affairs. Danish Veterinary and Food Administration. Safe upper intake levels for vitamins and minerals [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-supplements-responses-denmark_appex2_en.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.09.2018).
12. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-vitamins_minerals-discus_paper_amount_vitamins_en.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 07.06.2018).
13. MHRA. Guidance «Banned or restricted herbal ingredients». 18 December 2014 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.gov.uk/government/publications/list-of-banned-or-restricted-herbal-ingredients-for-medicinal-use/banned-and-restricted-herbal-ingredients>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 14.06.2018).
14. Belgium. Federal public service. Health, Food chain safety and environment. Plants [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.health.belgium.be/en/food/specific-foods/food-supplements-and-enriched-foodstuffs/plants>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 12.09.2018).
15. Community Research and Development Information Service (CORDIS). PlantLibra [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cordis.europa.eu/project/rcn/94556_en.html, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.07.2018).
16. Restani P. Food Supplements Containing Botanicals: Benefits, Side Effects and Regulatory Aspects: The Scientific Inheritance of the EU Project PlantLIBRA. — Springer, 2017. — Technology & Engineering. — 467 p.
17. Project BELFRIT / Cousyn G., Dalfr S., Scarpa B. et al. // European Food and Feed Law Review. — 2013. — Vol. 8, № 13. — P. 187-196.
18. Administrative guidance on submission for safety evaluation of substances added for specific nutritional purposes in the manufacture of foods [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-supplements-adm_guidance_safety_substances_en.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 10.06.2018).
19. EFSA. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. EFSA Journal 2009; 7(9):1249 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1249>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 14.06.2018).
20. Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://orbit.dtu.dk/files/96809503/QPS_EFSA.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 14.06.2018).
21. EFSA. Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern // EFSA Journal. — 2009. — Vol. 7 (9). — P. 281-381.
22. European Food Safety Authority. Scientific report of EFSA. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2663>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 14.06.2018).
23. Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. — European Medicines Agency, 2017. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-clinical-safety-efficacy-preparation-eu-herbal-monographs-well-established_en.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 14.10.2018).
24. Scientific opinion on the safety of green tea catechins [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5239>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 12.06.2018).
25. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM). Quality guide for food supplements Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Publikace/EHPM_quality.pdf, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 19.06.2018).
26. Quality guide. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ehpm.org/attachments/article/117/EHPM%20Quality%20Guide%20101214.pdf>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 01.08.2018).
27. Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/qualityofbotanicalpreparations.pdf?1418124068>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 01.08.2018).
28. Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/good-manufacturing-practice-for-manufacturers-of-food-supplements.pdf?1407341246>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения 01.08.2018).
29. Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council of 20 March 2000 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs // Official Journal of the European Union. — 2013. — L. 13. — P. 1-36.

Тимченко Ольга Владимировна. Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». К. фарм. н. (2016).

Tymchenko Olga Vladimirovna. Senior Researcher of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Ph. D. in Pharmacy (2016).

Тимченко Ольга Володимирівна. Ст. н. співроб. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (2016).

Котов Андрей Георгиевич. Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Ст. науч. сотр. Д. фарм. н. (2014).

Kotov Andrey Georgievich. Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Sc. D. (2014).

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Ст. н. співроб. Д. фарм. н. (2014).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.456.07

Меркулова Ю. В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Пошук, розробка та удосконалення методів фармакопейного аналізу пірогенних речовин у системі стандартизації лікарських засобів

У статті висвітлено історичний розвиток методів контролю пірогенної забрудненості лікарських засобів, починаючи з першої офіційної статті «Пірогени», яка була включена до XII Фармакопеї США і передбачала випробування *in vivo* на пірогени на кролях, і далі до Державної Фармакопеї України 2-го видання, в якій представлено вже три способи оцінки пірогенів методами *in vivo* та *in vitro*. Стисло описані як фармакопейні методи виявлення і кількісного визначення пірогенних речовин, так і біологічні і фізико-хімічні методи аналізу пірогенів, які були розроблені і запропоновані окремими групами дослідників і не були включені в фармакопею. Особливу увагу приділено випробуванню на бактеріальні ендотоксини як найбільш чутливому і, закономірно, найбільш поширеному сьогодні методу контролю пірогенів у готовій продукції фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: пірогени, бактеріальні ендотоксини, фармакопейний аналіз, випробування на бактеріальні ендотоксини, активація моноцитів.

UDC 615.456.07

Summary

Merkulova Yu. V.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

Search, development and improvement of pharmacopoeial analysis methods of pyrogenic substances in the system of the standardization of medicines

The measurement of pyrogens is an essential safety measure for pharmaceutical products to be given by injection or infusion as Pharmacopoeias require them to be pyrogen-free. The article discusses recent developments in the testing of pyrogens and experimental applications of the assay. With reference to the leading world pharmacopoeias, it outlines the advantages and disadvantages of the Rabbit Pyrogen Test, which is the first official method included in the United States Pharmacopoeia in 1942.

It then covers briefly the history of the development of the Bacterial Endotoxin Test, followed by the advantages and disadvantages the assay has for use in the pharmaceutical industry. The Bacterial Endotoxin Test is the most sensitive biological method currently available for the detection of endotoxins and is an official test for detecting the presence of pyrogens in parenteral drugs. Research conducted during some decades has established that the assay of bacterial endotoxins is specific for lipopolysaccharides of gram-negative microorganisms, relatively inexpensive and easy to perform. Bacterial Endotoxin Test can be used to test pharmaceuticals that proved problematic in the Rabbit Pyrogen Test, such as substances that affect body temperature regulation (antipyretic drugs and steroids), cause immunological reactions (immunoglobulins), and are toxic to rabbits.

Due to major changes in the Ph. Eur. Chapter 5.1.10, the Monocyte Activation Test, according to Ph. Eur. 2.6.30, becomes an important *in vitro* test to evaluate pyrogens in pharmaceutical products for parenteral administration and medical devices. The Monocyte Activation Test is used to quantify substances that activate monocytic cells to release endogenous mediators of fever.

Keywords: pyrogens, bacterial endotoxins, pharmacopoeial analysis, bacterial endotoxin test, monocyte activation.

УДК 615.456.07

Резюме

Меркулова Ю. В.

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

Поиск, разработка и совершенствование методов фармакопейного анализа пирогенных веществ в системе стандартизации лекарственных средств

В статье отражено историческое развитие методов контроля пирогенной загрязненности лекарственных средств, начиная с первой официальной статьи «Пирогены», включенной в XII Фармакопею США и предусматривающей испытание *in vivo* на пирогены на кролях, и далее до Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания, в которой представлено уже три способа оценки пирогенов методами *in vivo* и *in vitro*. Кратко описаны как фармакопейные методы обнаружения и количественного определения пирогенных веществ, так и биологические и физико-химические способы анализа пирогенов, разработанные и предложенные отдельными группами исследователей и не включенные в фармакопею. Особое внимание уделено испытанию на бактериальные эндотоксини как наиболее чувствительному и, закономерно, наиболее распространенному на сегодняшний день методу контроля пирогенов в готовой продукции фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: пирогены, бактериальные эндотоксини, фармакопейный анализ, испытание на бактериальные эндотоксини, активация моноцитов.

Сьогодні особлива увага приділяється вдосконаленню методів контролю пірогенної забрудненості лікарських засобів (ЛЗ). Це пов'язано

з постійним підвищенням вимог до якості фармацевтичної продукції та гарантує безпечність її використання в клінічній практиці. Розробка

та впровадження сучасних методів контролю пірогенів є складовою частиною проблеми переходу до організації виробництва згідно з вимогами міжнародних стандартів належної виробничої практики (GMP).

Відповідно до Державної Фармакопеї України (ДФУ) оцінка пірогенного забруднення парентеральних препаратів, фармацевтичних субстанцій, які використовуються для їх виготовлення, та виробів медичного призначення, що безпосередньо контактують з тканинами людини, проводиться за допомогою біологічних методів аналізу [1].

1. Фармакопейний метод контролю пірогенів *in vivo*

Для виявлення пірогенних речовин були запропоновані різні за методологією способи фармацевтичного аналізу, серед яких біологічний контроль пірогенів *in vivo* на кролях був першим офіційно затвердженим фармакопейним методом, у якому кролі використовувались як загальноприйнята та стандартна тест-система [2-5].

Саме тоді на етапі розробки методики випробування на пірогени були спроби використовувати як тест-систему різних лабораторних тварин (мурчаки, щури, миші, кролі, собаки), для яких, так само як і для людини, притаманна піроген-ініційована системна неспецифічна терморегуляторна реакція різного ступеня виразності залежно від видової приналежності, віку, статі, маси тіла тварини та її індивідуальної чутливості [3-7].

Певні труднощі виникли під час оцінювання результатів тесту на пірогени на мурчаках, щурах та мишах, які, виявляючи нестійку терморегуляцію, реагували на введення пірогенних речовин як підвищенням, так і зниженням температури тіла [4, 6]. Собаки характеризувались стабільною терморегуляцією і чіткою температурною реакцією на пірогени, проте поступались кролям за чутливістю до пірогенних речовин та в економічності й зручності утримання тварин; крім того, пірогенна реакція у собак супроводжувалась іншими токсичними явищами, включаючи діарею, що значно ускладнювало проведення випробування. Порівнюючи з собаками у кролів більш гнучкий механізм терморегуляції, що пояснює можливість підвищення температури тіла за відсутності пірогенів [3, 7].

Отже, використання кролів у випробуванні на пірогени виявилось цілком обґрунтованим, виходячи з високої надійності результатів, які свідчать про відсутність пірогенів на фоні мі-

німальних піроген-асоційованих токсичних проявів.

Методологію випробування на пірогени, яка передбачає триразову реєстрацію температури тіла кролів після ін'єкційного введення їм лікарського засобу, розробила у 1923-1925 рр. клінічний фармацевт Чиказького університету (США) *Florence Seibert* [5].

Висока потреба в ін'єкційних та інфузійних препаратах у роки Другої світової війни багато в чому сприяла та прискорила процес включення загальної статті «Пірогени» у провідні фармакопеї світу [3, 8]. Офіційно випробування на пірогени було введено на початку 40-х років минулого століття в XII Фармакопею США (1942 р.) [2].

Протоколи випробування на кролях, прийняті регулюючими органами різних держав світу 50-70 років тому та присутні дотепер у провідних фармакопеях — Фармакопеї США (USP), Європейській (Ph. Eur.), Британській (BP) та Японській (JP), мають певні розбіжності в методології та інтерпретації тесту на пірогени (Табл. 1) [9-12].

Відповідно до фармакопейних вимог (Ph. Eur., USP, JP та ін.) у випробуванні на пірогени використовують трьох здорових дорослих кролів обох статей будь-якої породи [9, 11, 13-15]; національна частина загальної статті ДФУ 2.6.8.N «Пірогени» вносить уточнення: «... не альбіносів» [13, с. 248]. Кролі мають бути фізіологічно пристосовані до оточення та розташовані в приміщенні, вільному від надмірних зовнішніх подразників. Загальним критерієм відбору тварин, який відрізняється за рівнем вимог у різних фармакопеях світу, є показник маси тіла кролів і термометрії (Табл. 1) [19, 11, 13-15].

Відповідно до Ph. Eur. випробовуваний розчин вводять повільно внутрішньовенно в об'ємі не менше 0.5 мл і не більше 10 мл на кілограм маси тіла [9]. USP та JP не лімітують мінімальний об'єм ін'єкції, Фармакопея Російської Федерації (ГФ РФ) зменшує його до 0.2 мл/кг [10, 11, 14].

Рекомендовано [13, 16, 17] готовий лікарський засіб (ГЛЗ) вводити у вигляді нативного розчину і використовувати додаткові розведення тільки у разі потреби зменшення його токсичності для кролів. Природно, що в останньому випадку ймовірність виявлення пірогенності препарату зменшується відповідно до кратності його розведення [16].

Вимоги Ph. Eur., USP, JP, національної частини ДФУ та ГФ РФ відрізняються за експериментальним дизайном основного випробування та алгоритмом оцінки пірогенного забруднен-

ня [9-11, 13, 14, 16]. Спільним для зазначених фармакопей є протокол, який передбачає після внутрішньовенного введення ЛЗ реєстрацію ректальної температури кролів протягом 3 год і з інтервалом не більше 30 хв. За результатами термометрії ухвалюють рішення щодо апірогенності випробовуваного зразка та його відповідності нормативній документації за показником «Пірогени» [9-11, 13, 14].

Метод контролю пірогенів на кролях виявився достатньо надійним та зваженим і водночас досить «жорстким» під час ухвалення рішення щодо апірогенності ЛЗ, підтвердженням чого є

його присутність протягом більше ніж 75 років у двадцяти дев'яти виданнях Фармакопей США без принципових змін та переглядів [2, 10].

З моменту офіційного затвердження випробування на пірогени на кролях як фармакопейного методу стали з'являтися дані щодо певних його недоліків [3, 6, 16, 18, 19]. По-перше, випробування на пірогени на кролях є якісним тестом, який тільки забороняє або дозволяє, по-друге, результати випробування багато в чому залежать від індивідуальних особливостей тварин та їх стану [3, 6, 16, 18]. Кролі, як з'ясували дослідження, поступаються людині

Таблиця 1

Фармакопейні вимоги до стандартизації протоколу випробування на пірогени на кролях

Вимоги	Ph. Eur. 9.2, 2.6.8	ДФУ 2.0, 2.6.8.N	USP 40-NF 35, <151>	JP XVII, 4.04	ГФ РФ XIII, 1.2.4.5
Тварини					
кількість кролів, гол.	3, 6, 9 або 12 ¹	3 або 8 ¹	3 або 8 ¹	3, 6 або 9 ¹	3, 6, 9 або 12 ¹
порода/лінія кролів	нр ²	нр	нр	нр	нр
маса тіла, кг	≥ 1.5	≥ 1.5	нр	≥ 1.5	2.0 – 3.5
Критерії виключення					
— участь у випробуванні пірогенного ЛЗ попередні ...	21 день	14 днів у разі підвищення на ≥ 0.6 °C	14 днів у разі підвищення на ≥ 0.6 °C	виключають назавжди	14 днів у разі підвищення на ≥ 0.6 °C
— участь у випробуванні апірогенного ЛЗ попередні ...	3 дні	2 дні	2 дні	2 дні	3 дні
— додаткові вимоги	зниження маси тіла в попередні 7 днів	— зниження маси тіла в попередні 7 днів — альбінос	—	зниження маси тіла в попередні 7 днів	— зниження маси тіла в попередні 7 днів — альбінос
Умови випробування					
t спеціального приміщення, °C	± 3 від t основного приміщення	(20 – 23) ± 3	(20 – 23) ± 3	(20 – 27)	(20 ± 3)
глибина введення в пряму кишку, см	≈ 5	7 – 9	≥ 7.5	6 – 9	5 – 7.5
Попередні випробування					
за ... дні	1 – 3	нр	нр	нр	нр
Основні випробування					
температура тіла, °C	38.0 – 39.8	≤ 39.8	≤ 39.8	≤ 39.8	38.5 – 39.5
межа коливань ³ , °C	± 0.2	нр	нр	± 0.2	± 0.2
об'єм ЛЗ, мл/кг	≥ 0.5 ≤ 10	≥ 0.5 ≤ 10	10, якщо не зазначено інше	≤ 10, якщо не зазначено інше	≥ 0.2 ≤ 10
тривалість ін'єкції, хв	≤ 4, якщо не зазначено інше	2 – 4	10, якщо не зазначено інше	нр	нр
температура випробовуваного розчину, °C	≈ 38.0	(37 ± 2)	(37 ± 2)	(37 ± 2)	(37 ± 2)

Примітки:

¹ кількість кролів за сумою етапів, що передбачена протоколом випробування;

² нр — не регламентується;

³ межа коливань між двома послідовними контрольними вимірюваннями температури тіла кролів у попередніх дослідженнях.

у піроген-чутливості, яка становить для кролів 10-15 МО/кг проти 4-8 МО/кг (0.3 МО/кг, за даними інших авторів) для людини [7, 20]. До того ж певні групи парентеральних препаратів, фармацевтичних субстанцій і виробів медичного призначення неможливо або некоректно оцінювати у випробуванні на кролях. Перелік таких препаратів сформовано на підставі даних літератури та досвіду фармакопейного аналізу в ДП «Фармакопейний центр», а саме [3, 6, 8, 15, 16, 19, 21]:

- препарати-антипіретики, які викликають зниження температури тіла, що може маскувати наявність пірогенів;
- лікарські засоби, введення яких супроводжується підвищенням температури тіла, що заважає об'єктивному аналізу дійсних причин гіпертермії;
- препарати, які завдяки специфічним фармакологічним властивостям або токсичності суттєво змінюють фізіологічний стан тварин, що не дозволяє вести об'єктивну термометрію протягом певного часу;
- препарати для інтратекального введення;
- інфузійні препарати, добова доза яких становить 700 мл і вище;
- радіофармацевтичні препарати;
- препарати, що у своєму складі містять потенційні антигенні речовини, які можуть викликати негайні та уповільнені реакції гіперчутливості, що супроводжуються гіпертермією;
- ампули, флакони, елементи технологічного обладнання, які підлягають контролю на пірогени.

Необхідно зазначити, що оприлюднені у 2005 р. Федеральним відомством з сироваток та вакцин (Німеччина) дані п'ятирічних випробувань ЛЗ на 171 кролі щодо високої чутливості до пірогенів кролів породи *Chinchilla Bastards* не стали поштовхом для внесення уточнень та перегляду компендіальної методики [22].

У 2014 році, з огляду на загальносвітову практику обмеження експериментів на тваринах та ґрунтуючись на проблемах, пов'язаних з варіабельністю результатів на кролях, Комісія Європейської Фармакопеї включила в загальну статтю 2.6.8 «*Pyrogens*» та в загальні тексти з мікробіології 5.1.10 «*Guidelines for using the Test for Bacterial Endotoxins*» посилання на загальну статтю 2.6.30 «*Monocyte Activation Test*», що є можливою альтернативою випробування на пірогени на кролях [9, 23-25]. Згідно з рекомендаціями, вибір фармакопейного методу, що використовується під час контролю ЛЗ, визначається

природою пірогенних домішок [23] та у будь-якому разі посилення на метод *in vivo* на кролях є виправданим тільки тоді, коли валідувати випробування на бактеріальні ендотоксини та випробування на активацію моноцитів неможливо [9, 25].

2. Нефармакопейні біологічні та фізико-хімічні методи контролю пірогенів

З огляду на те, що швидка кількісна оцінка пірогенних домішок за умов виробництва парентеральних препаратів завжди залишалася актуальною задачею фармацевтичної промисловості, після введення в фармакопею випробування на пірогени на кролях робота над пошуком і розробкою нових більш досконалих біологічних і фізико-хімічних методів контролю рівня пірогенів у фармацевтичних препаратах не припинялася [18, 26-34].

Біологічні методи. Біологічний метод визначення кількості лейкоцитів у крові базується на здатності пірогенів стимулювати лейкопенію у собак, за твердженням авторів, має більш високу чутливість порівнюючи з тестом на кролях. Значна варіабельність методу не дозволила його стандартизувати та запропонувати як фармакопейний спосіб аналізу [6].

Методи кількісного контролю бактеріальних ендотоксинів за летальністю мишей (лінія *CFW*) і/або здатністю підвищувати в крові мишей вміст білків гострої фази (сироваткового албуміну) мають низьку чутливість і, як виявилось, непридатні для застосування у фармакопейному аналізі [32, 33]. Водночас методика визначення концентрації ліпополісахаридів (ЛПС) шляхом вимірювання продукції оксиду азоту (*NO*) у макрофагах мишей (лінія *RAW*), навпаки, виявляє високу чутливість та гарну відтворюваність, проте у фармакопейному аналізі та клінічній діагностиці ендотоксемії дотепер не застосовується [34].

Перспективним є імуноферментний метод (*ELISA*) ідентифікації ЛПС або його кон'югантів із диоксигеніном відповідними сироватками [35].

Фізико-хімічні методи. Фізико-хімічний фотометричний метод оцінювання кольорової реакції пірогенів з *DL*-триптофаном у присутності сірчаної кислоти не набув поширення, тому що був специфічним лише для пірогеналу [6].

С. Ш. Чаусовським розроблено полярографічний метод визначення пірогенності води та лікарських засобів певної хімічної структури. До недоліків методу можна віднести неможливість його використання за наявності в дозованій формі поверхнево-активних речовин [36].

До кількісного визначення бактеріальних ендотоксинів за їх хімічними маркерами залучили газозву хроматографію з мас-спектрометричним детектуванням (β -гідроксиміристинова кислота) [37, 38] та ядерний магнітний резонанс у поєднанні з тіобарбітуровим методом (2-кетоз-3-дезоксіоктонова кислота) [39]. Незважаючи на досить високу чутливість і точність, зазначені аналітичні методи у фармакопейному аналізі пірогенів сьогодні не застосовують [31].

Запропоновано люмінесцентний метод аналізу пірогенних речовин за впливом пірогенутворюючих мікроорганізмів на величину інтенсивності люмінесценції барвника родаміну бЖ [28-30]. Завдяки розвитку флуоресцентних методів у подальшому розроблено більш досконалий спосіб оцінювання ліпополісахарид-протеїнового комплексу за інтенсивністю люмінесценції, який за малої витрати часу (2-5 хв) позиціонується авторами як експрес-метод для попереднього контролю препаратів води [18].

Розроблено хімічний метод визначення ендотоксинів у препаратах на основі рекомбінантних білків, який передбачає періодатне окислення ЛПС, біотинілювання гідразидом біотину, іммобілізацію на нітроцелюлозній мембрані у системі «стрептавідин – лужна фосфатаза». Чутливість методу — 30 пг ЛПС у вигляді плями на нітроцелюлозній мембрані [35].

У науковій літературі дискутуються також недоліки та певні переваги способу контролю ЛПС методом електрофорезу в поліакриламідному гелі (фарбування сріблом) [35].

3. Фармакопейні методи контролю пірогенів *in vitro*

3.1. Випробування на бактеріальні ендотоксини

Випробування на бактеріальні ендотоксини (БЕТ — бактеріальні ендотоксини, тест) засноване на реакції *in vitro* ендотоксинів грамнегативних бактерій із лізатом амебоцитів мечохвостів (*Limulus polyphemus* або *Tachypleus tridentatus*) [3, 7, 24, 40, 41].

Випробування на бактеріальні ендотоксини як альтернатива тесту на пірогени на кролях набуло офіційного визнання в 1980 р., коли вперше з'явилося у Фармакопеї США 20-го видання [42].

Повсюдному та швидкому поширенню БЕТ сприяли не тільки світові тенденції до обмеження використання тварин у експерименті та фактори фінансово-економічного характеру, важливе значення має висока чутливість, надійність, відтворюваність і універсальність методу, що за умов впровадження правил GMP

є важелями підвищення конкурентоздатності фармацевтичної продукції. До безперечних переваг випробування на бактеріальні ендотоксини належить можливість отримання кількісної відповіді під час перевірки потенційної пірогенності ЛЗ і можливість проводити постадійний контроль вмісту ендотоксинів у процесі виробництва ін'єкційних препаратів [41, 43].

Показано, що БЕТ характеризується високою чутливістю та специфічністю, що дозволяє виявляти ендотоксини в кількості, яка на порядок [44], а за даними інших авторів — на два порядки [45], нижча за їх мінімальну пірогенну дозу (МПД) у випробуванні на кролях. У порівняльних дослідженнях встановлено, що очищені ліпополісахариди *Escherichia coli* (0.1×10^{-3} мкг/кг) та *Klebsiella* (0.6×10^{-4} мкг/кг) не викликають пірогенної відповіді у кролів, але кількісно визначаються за умов випробування на ендотоксини навіть у менших концентраціях — 0.1×10^{-4} мкг/мл (*Klebsiella*) [45].

На зразках антибактеріальних препаратів (кліндаміцину фосфату, лінкоміцину гідрохлориду, неоміцину сульфату, спектиноміцину гідрохлориду) встановлена відносно тісна кореляція (до 85 %) між результатами БЕТ і перевіркою пірогенності на кролях, яка зростає до 100 % у випадках, коли концентрація бактеріальних ендотоксинів дорівнює або перевищує МПД [45, 46].

У загальній статті ДФУ 2.6.14 «Бактеріальні ендотоксини» наведено шість можливих методів проведення випробування [40]:

- метод А — гель-тромб метод; граничне випробування;
- метод В — гель-тромб метод; кількісне випробування;
- метод С — турбідиметричний кінетичний метод;
- метод D — хромогенний кінетичний метод;
- метод Е — хромогенний метод кінцевої точки;
- метод F — турбідиметричний метод кінцевої точки.

Необхідно зазначити, що на цей час у фахових виданнях описано декілька десятків методів виявлення бактеріальних ендотоксинів, які також можуть використовуватись під час контролю фармацевтичних препаратів, але тільки після узгодження з компетентними уповноваженими органами, за умов що ці методи дають результати, які відповідають офіційним фармакопейним методам, забезпечуючи рівну або більшу безпечність для здоров'я пацієнта [40, 47-49].

3.1.1. Гель-тромб методи виявлення бактеріальних ендотоксинів у лікарських засобах

Згідно з ДФУ основним вважається *гель-тромб метод* (граничне випробування, метод А), який включено у специфікації переважної більшості парентеральних препаратів в Україні та за кордоном. Метод А є також дійсним для всіх лікарських засобів, нормативна документація яких не містить посилання на конкретний метод випробування за показником «Бактеріальні ендотоксини» [40].

Методика *гель-тромб методів* (метод А та В) характеризується простотою виконання: розведені, в деяких випадках попередньо розчинені, зразки лікарського засобу (фармацевтичного препарату або субстанції) і лізат амебоцитів одночасно поміщають у спеціальні апірогенні контейнери та інкубують відповідно до рекомендацій виробника лізату, зазвичай за температури $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом (60 ± 2) хв у інкубаторі, наприклад у сухоповітряному нагрівальному блоці, твердотільному термостаті або у водяній бані без примусового перемішування, тому що будь-які коливання можуть призвести до порушення утворення гелю [24, 40, 50, 51]. Після закінчення зазначеного часу пробірки плавно перевертають на 180° [50, 51]. Якщо за цієї умови реєструється утворення стійкого гелю, який не сповзає стінками пробірок, результат випробування вважають позитивним, а випробовувану серію лікарського засобу бракують як таку, що здатна викликати пірогенну реакцію в пацієнта [24, 40].

Безперечно, гель-тромб метод, який включено в усі фармакопеї світу, має цілий ряд переваг порівнюючи з іншими методами визначення бактеріальних ендотоксинів, оскільки, характеризуючись надійністю та високою відтворюваністю, не вимагає дорогого і складного обладнання та особливих навичок виконання. Хоча і гель-тромб метод не позбавлений недоліків, насамперед тому що чутливість його значно нижча, ніж фотометричних методів (0.015 МО/мл проти 0.001 МО/мл), відсутня можливість оцінити фактичну концентрацію ендотоксинів та виявити активуючий заважаючий вплив препарату [50, 51].

3.1.2. Фотометричні методи кількісного визначення бактеріальних ендотоксинів у лікарських засобах

Зазначені у ДФУ офіційні фотометричні методи кількісного визначення бактеріальних ендотоксинів, залежно від методологічного підходу, покладеного в основу проведення випро-

бування, класифікують як турбідиметричні або хромогенні методи [24, 40]. *Турбідиметричні методи*, які ґрунтуються на визначенні концентрації ендотоксинів через вимірювання ступеня каламутності реакційної суміші (*метод F*) або часу для її досягнення (*метод C*), дозволяють майже в повному обсязі вивчити особливості заважаючого (активуючого або пригнічуючого) впливу випробовуваного зразка на реакцію гелеутворення і тому цілком обґрунтовано є невід'ємною частиною наукових досліджень на етапі розробки методики випробування лікарського засобу на бактеріальні ендотоксини [24, 40, 51].

Головною особливістю *хромогенних методів* (*методу D та E*), які базуються на кількісній залежності величини оптичної густини або інтенсивності забарвлення реакційної суміші від концентрації ендотоксинів, є використання специфічного лізату, в якому коагулоген (здатний до згортання білок) повністю або частково заміщений на хромогенний пептид з хромофором на С-кінці [24, 40]. Біохімічною основою розробки цього методу було визначення в коагулогені пептидних зв'язків, які розщеплюються згортаючим ферментом з вивільненням хромофора (найчастіше, нітроаніліду) і фарбують випробовуваний розчин у жовтий колір [52, 53].

3.1.3. Механізм реакції ендотоксинів грамнегативних бактерій з лізатом амебоцитів

Механізм реакції бактеріальних ендотоксинів з лізатом амебоцитів базується на процесах згортання та обумовлений наявністю в лізаті протеолітичного каскаду з трьох високоспецифічних ферментів класу серинових протеаз (*фактор С, фактор Б, згортаючий фермент*), активація яких відбувається шляхом обмеженого протеолізу, що призводить до незворотної трансформації проферментів у каталітично активний стан [3, 54]. До складу активного центру серинових протеїназ входить гідроксильна група серину та імідазольна група гістидину. Остання відтягує на себе протон від ОН-групи серину, внаслідок чого полегшується нуклеофільна атака СО-групи субстрату, і ацильний радикал переноситься спочатку на сериновий залишок ферменту, а потім — на молекулу води [55]. Завдяки дії цього механізму від неактивної форми ферменту (*профермент*, або *зимоген*) відщеплюється пептидний ланцюг; у пептиді, що залишається, відбуваються конформаційні зміни, які призводять до формування активного центру і створення каталітично активної форми білка-ферменту [56].

Тригером процесів згортання лізату амебоцитів є ЛПС, який ініціює перетворення першого проферменту каскаду коагуляції — фактора С — в активну форму. Активований фактор С каталізує трансформацію проферменту фактора В, який у свою чергу активує останній, третій, профермент процесу коагуляції — згортаючий фермент. Згортаючий фермент розщеплює пептидні зв'язки (Арг₁₈-Тре₁₉ і Арг₄₆-Глі₄₇) в NH₂-термінальній області коагулогена (фібриноген-подібна речовина), який через обмежений протеоліз перетворюється на нерозчинний коагулін-гель (Рис. 1) [52, 53].

Серинові протеази лізату амебоцитів є за хімічною структурою типовими глікопротеїнами та відрізняються тільки молекулярною масою [52]. Фактор С (молекулярна маса — 123 кДа) включає два поліпептидних ланцюги — важкий та легкий — і, після ЛПС-стимульованої активації та розщеплення останнього, накопичує два нових фрагменти [57, 58]. Активність фактора С гальмують природні інгібітори серинових протеаз крові — антитромбін III, дізопропілфторфосфат, бензамідин і леупептин [3].

Фактор В (молекулярна маса — 60 кДа) складається з двох поліпептидних ланцюгів, зв'язаних дисульфідними містками [52]. Інгібіторами фактора В є бензамідин, трипсиновий інгібітор соєвих бобів, леупептин, дізопропілфторфосфат [3].

Згортаючий фермент (молекулярна маса — 54 кДа) — одноланцюговий поліпептид, який активується в присутності фактора В або трипсину (10-100 мкг/мл) та пригнічується за участі бензамідину, леупептину, дізопропілфторфосфату, антитромбіну III та α-антиплазміну.

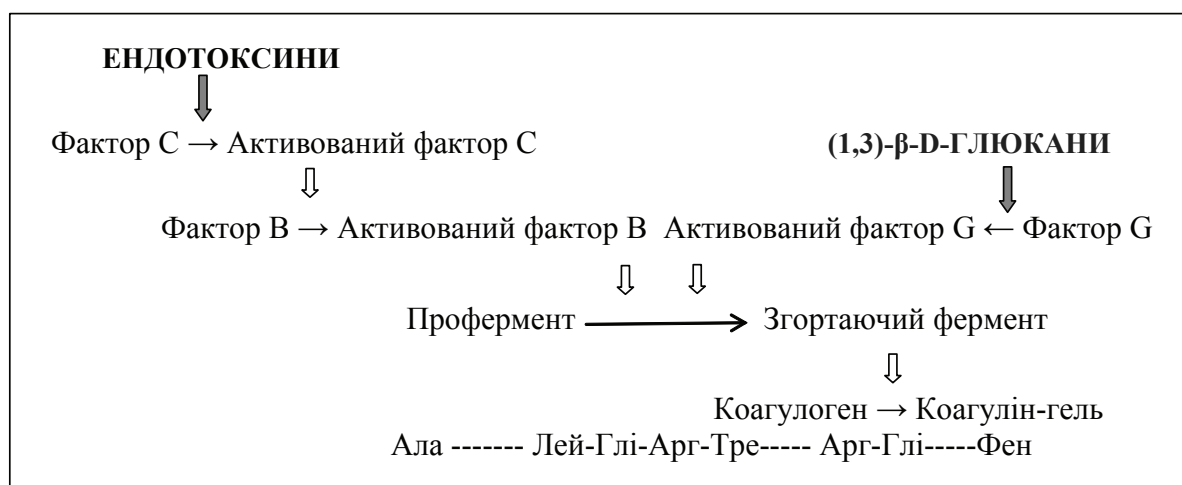
Коагулоген — 175-амінокислотний розчинний одноланцюговий поліпептид (молекулярна маса — 19.7 кДа) [52, 53].

У гемоцитах лізату присутній також профермент фактора G, чутливий до (1,3)-β-D-глюканів — компонентів клітинних стінок дріжджових та інших грибів, які можуть через фактор G ініціювати активацію каскаду серинових протеаз та гелеутворення [59, 60].

Метод аналізу бактеріальних ендотоксинів розроблено на підставі відкриття *Bang F. B.* і *Levin J.* реакції згортання крові (*гемолімфу*) у найдавніших із досі існуючих представників типу членистоногих — мечохвостів (*Limulus polyphemus*) [61]. Гемолімфа мечохвостів містить тільки один тип клітин — *амебоцити*, або *гранулярні гемоцити*, у яких локалізовані всі компоненти системи коагуляції [52, 62]. Будь-яке пошкодження покриву мечохвоста призводить до контакту клітин крові з ендотоксинами грамнегативних бактерій, які виступають у ролі активаторів процесу коагуляції [63, 64]. Унаслідок активації гемоцитів та їх дегрануляції фактори згортання, які локалізовані в гранулах, виділяються в гемолімфу і утворюють тромб [52]. Сформований згусток перешкоджає подальшій втраті гемолімфи та сприяє іммобілізації патогенних мікроорганізмів, що є важливим як для гемостазу, так і для біологічного захисту тварин [54, 62, 65].

Слід зазначити, що використання мечохвостів для виробництва лізату негативно впливає на популяцію цих реліктових тварин: компанія Associates of Cape Cod Inc. (США) — найпотужніший виробник реактивів для БЕТ — визнала, що процедура забору гемолімфи підвищує летальність тварин на 3 %, тоді як дослідження

Рисунок 1



Два незалежних шляхи активації протеїназ лізату мечохвосту ЛПС грамнегативних бактерій (ендотоксинами) і (1,3)-β-D-глюканами нижчих грибів. Обидва шляхи сходяться на рівні згортаючого (коагуляційного) ферменту

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) (США) і вчених американських університетів свідчать про зростання гибелі мечохвостів на 10-15 %, що стало однією з причин розробки нових методів визначення пірогенності [66].

3.2. Випробування на активацію моноцитів

Перспективними виявились методи, що засновані на оцінці різних біологічних ефектів, які викликають ендотоксини в культурі клітин людини (макрофагів, лейкоцитів, моноцитів периферичної крові тощо) [31, 67-73]. Визначення пірогенів *in vitro* з використанням клітин людини тим більше виправдано, оскільки імунна система людини відрізняється від такої у тварин і може бути більш сприйнятливою до активації Т-клітин [69, 74].

У червні 2005 р. Міжвідомчий координаційний комітет з офіційного затвердження альтернативних методів (ICCVAM) ініціював розгляд імуноферментного методу визначення пірогенних речовин *in vitro* як альтернативи випробуванню на пірогени на кролях [23]. Автори методу *Hartung T. і Wendel A.* показали, що під час інкубації цільної крові або клітин цільної крові здорових донорів з досліджуваним зразком, який містить пірогени, у лейкоцитах індукуються синтез ендогенних медіаторів запалення — прозапальних цитокінів [31, 67, 75].

На цей час *імунологічний метод* аналізу цитокінів набув статусу фармакопейного і в загальній статті ДФУ 2.6.30 «Випробування на активацію моноцитів», що гармонізована зі статтею 2.6.30 «*Monocyte Activation Test*» у Ph. Eur., запропонований у трьох модифікаціях: кількісне випробування, напівкількісне випробування порівнюючи зі стандартною кривою «доза — відгук» ендотоксину або, у третій модифікації, — порівнюючи з еталонним зразком випробовуваного ЛЗ [25, 76].

Випробування на активацію моноцитів (МАТ, моноцит-активуючий тест) базується на здатності активованого пірогенами моноциту продукувати найважливіші фактори розвитку лихоманкової реакції — прозапальні цитокіни, насамперед фактор некрозу пухлин альфа (TNF α) та інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6) [25, 70, 72, 74, 76, 77].

Методологія проведення випробування передбачає інкубацію випробовуваного зразка з комерційно доступним джерелом моноцитів людини або моноцитарних клітин, наприклад із гепаринізованою периферичною кров'ю, або з фракцією крові, що містить моноцити, або з лінією моноцитарних клітин людини [25, 69, 76, 78]. У попередніх випробуваннях джерела моноци-

тів калібрують за стандартом ендотоксину з використанням стандартних кривих «доза — відгук», визначаючи відповідність критеріям прийнятності для стандартної кривої та наявність заважаючих факторів у випробовуваному розчині [25, 74, 76].

Випробування на активацію моноцитів має цілий ряд переваг порівнюючи з тестом на пірогени на кролях та випробуванням на вміст бактеріальних ендотоксинів, тому що, маючи чутливість останнього, дозволяє контролювати пірогенні забруднення «неендотоксинової» природи, зокрема від грампозитивних бактерій, вірусів і грибів, а також біологічні або хімічні пірогенні домішки, пов'язані з ЛЗ або його виробництвом [31, 67, 75].

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
2. Pyrogen test // USP XII / The Pharmacopoeia of the United States of America: (the United States Pharmacopoeia). — 1942, 12th revision [Washington, D.C.]: Publ. by the Board of Trustees; Easton, Pa.: Mack Printing Co. — P. 606-607.
3. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багірова В.Л. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пиrogenности / М.: Типография ЦНИИ, 1997. — 96 с.
4. Olitzki L., Anivery Sh. The hypothermic factor of *B. Dysenteriae Shiga* // Brit. J. Exp. Path. — 1937. — V. 18, No 4. — P. 316-321.
5. Seibert F.V. The cause of many febrile reactions following intravenous injections // Am. J. Physiol. — 2005. — V. 71. — P. 621-651.
6. Крылов Ю.Ф., Кивман Г.Я. Биологический контроль безопасности лекарственных средств. — М.: Медицина, 1985. — 144 с.
7. Weary M. Pyrogens: endotoxins, LAL testing, and depyrogenation / Ed. F.C. Pearson. — Marsel Dekker. Inc. N.-Y., 1985. — P. 104-118.
8. Weary M. A short history of pyrogens and pyrogen testing // Endosafe times. — 2007. — V. 13, No 1. — P. 1-4.
9. 2.6.8. Pyrogens // European Pharmacopoeia. — [9th ed.]. — 2017 [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://online.edqm.eu>, обмежений. — Назва з екрана (дата звернення: 15.08.18).
10. <151> Pyrogen Test // The United States Pharmacopoeia. — [41th ed.]. — NF 36. — 2018 [Електронний ресурс] // Режим доступу: www.uspnf.com, обмежений. — Назва з екрана (дата звернення: 01.09.18).
11. 4.04. Pyrogen Test // Japanes Pharmacopoeia. — [17th ed.]. — 2016 [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/JP-17.pdf>, вільний. — Назва з екрана (дата звернення: 08.07.18).
12. Test for Pyrogens. Appendix XIV D. // British Pharmacopoeia. — 2018 [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://online.edqm.eu>, обмежений. — Назва з екрана (дата звернення: 25.08.18).
13. 2.6.8. Пірогени // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 246-248.

14. ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность / Государственная фармакопея РФ. — 13-ое изд. — Т. I. — М., 2015 [Электронный ресурс] // *Режим гоступу*: www.femb.ru/feml, вільний. — Назва з екрана (дата звернення: 01.07.18).
15. Меркулова Ю.В., Гомон О.М., Чайка Л.О. и соавт. Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест) — фармакопейный метод. Сообщение 1 // *Фармаком*. — 2002. — № 3. — С. 37-41.
16. Чайка Л.О., Вергяева О.М., Меркулова Ю.В. і співавт. Випробування на пірогенність. Аналітичний огляд сучасних аспектів // *Фармаком*. — 1996. — № 7. — С. 2-11.
17. Чайка Л.О., Хованська Н.П., Гомон О.М. і співавт. Пірогени (проект загальної статті Державної Фармакопеї України). Пояснительная записка к проекту общей статьи «Пирогены» Государственной Фармакопеи Украины // *Фармаком*. — 2001. — № 2. — С. 18-25.
18. Глазова Н.В., Багирова В.Л., Крашенинников А.С. и соавт. Оценка методов определения пирогенности в воде для инъекций // *Фармация*. — 2005. — № 4. — С. 9-11.
19. Георгиевский В.П., Чайка Л.А., Хованская Н.П. и соавт. Биологические методы контроля качества лекарственных средств в Государственной Фармакопеи Украины // *Фармаком*. — 2002. — № 3. — С. 27-37.
20. Cooper J.F., Levin J., Wagner H.N. Quantitative Comparison of *in vitro* and *in vivo* methods for the detection of endotoxin // *J. Lab. Clin. Med.* — 1971. — V.78, No. 1. — P.138-148.
21. Чайка Л.А., Хованская Н.П., Меркулова Ю.В., и соавт. Биологические методы контроля качества. Современное состояние и перспективы развития // «Современные тенденции в обеспечении качества лекарственных средств». Мат.-лы отраслевого сем. — Одесса, 2001. — С. 47-68.
22. Hoffmann S., Hetebauer A., Schindler S. et al. International validation of novel pyrogen tests based on human monocytoic cells // *J. Immunol. Methods*. — 2005. — V. 298. — P. 161-173.
23. ICCVAM Test Method Evaluation Report: Validation Status of Five *In Vitro* Test Methods Proposed for Assessing Potential Pyrogenicity of Pharmaceuticals and Other Products Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) // U.S. Public Health Service Department of Health and Human Services, 2008. — 237 p.
24. 2.6.14. Bacterial Endotoxins. 5.1.10. Guidelines for using the Test for Bacterial Endotoxins // *European Pharmacopoeia*. — [9th ed.]. — 2017 [Электронный ресурс] // *Режим гоступу*: <http://online.edqm.eu>, обмежений. — Назва з екрана (дата звернення: 17.08.18).
25. 2.6.30. Monocyte Activation Test // *European Pharmacopoeia*. — [9th ed.]. — 2017 [Электронный ресурс] // *Режим гоступу*: <http://online.edqm.eu>, обмежений. — Назва з екрана (дата звернення: 19.08.18).
26. Глазова Н.В., Ефимова Т.Б., Дмитренко Л.В. Применение гелхроматографического метода для количественного анализа пирогенных примесей в лекарственных препаратах // *Журн. физ.-хим.* — 1994. — Т. 68, № 10. — С. 1803-1805.
27. Глазова Н.В., Ефимова Т.Б., Дмитренко Л.В. Анализ пирогенности в препаратах панкреатической рибонуклеазы // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — № 1. — С. 79-81.
28. Щедрина Л.Е., Брутко Л.И. Состояние и перспективы развития методов обнаружения бактериальных пирогенов в лекарственных средствах // *Фармация*. — 1989. — № 2. — С. 69-74.
29. Щедрина Л.Е., Брутко Л.И., Мухина Т.Ю. Изучение возможности обнаружения грамотрицательных микроорганизмов как источников бактериальных эндотоксинов // *Фармация*. — 1988. — № 2. — С. 33-36.
30. Щедрина Л.Е. Физико-химические методы обнаружения микроорганизмов и липополисахаридов // *Фармация*. — 1996. — № 4. — С. 49-51.
31. Poole S., Gaines Das R.E., Baltz M., et al. Detection of endotoxin in mice by measurement of endotoxin-induced changes in plasma concentration of zinc and of the acute-phase protein serum amyloid P-component // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1986. — V. 38. — P. 807-810.
32. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // *Ж. микробиол.* — 2002. — № 2. — С. 83-89.
33. Pieroni R.E., Broderick E.J., Bundeally A. et al. A simple method for the quantitation of sub-microgram amounts of bacterial endotoxin // *Proc. Soc. Exp. Med.* — 1970. — V. 133. — P. 790-794.
34. Hitchins V.M., Neale A.R., Merritt K. Detection of lipopolysaccharide by measuring nitric acid production in murine macrophage cells // *J. Endotox. Res.* — 2000. — V. 6, No 2. — P. 101-102.
35. Денисова Л.Я., Батурина И.И., Закабунин А.И. и соавт. Определение примесей липополисахаридов в препаратах белков // *Журн. микробиол. эпид. иммунол.* — 1999. — № 5. — С. 109-112.
36. Чаусовский С.Ш. Применение полярографического метода в контроле качества некоторых избранных групп лекарственных средств : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. (792). — М., 1971. — 24 с.
37. Maitra S.K., Schotz M.C., Yoshikawa T.T., et al. Determination of lipid A and endotoxin in serum by mass spectroscopy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1978. — V. 75. — P. 3993-3997.
38. Maitra S.K., Nachum R., Pearson F.C. Establishment of methoxy fatty acids as a chemical marker molecules for bacteria endotoxin by gas chromatography-mass spectrometry // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1986. — V. 52. — P. 510-514.
39. Strain S.M., Armitage I.M. Selective detection of 3-deoxy-D-mannoctulo-sonic acid in intact lipopolysaccharides by spin-echo NMR // *J. Biol. Chem.* — 1985. — V. 260. — P. 12974-12977.
40. 2.6.14. Бактеріальні ендотоксини. 5.1.10. Рекомендації щодо застосування випробування на бактеріальні ендотоксини // *Державна Фармакопея України* : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 269-275, с. 796-801.
41. Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н. Биологические методы контроля качества лекарственных средств // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. на русском языке / Под ред. член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 1. Физико-химические и биологические методы в анализе лекарственных средств. — С. 427-455.
42. <85> Bacterial Endotoxin Test // *The United States Pharmacopoeia*. — [20th ed.]. — NF 15. — Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980. — P. 888-889.
43. Меркулова Ю.В., Чайка Л.О., Гомон О.М. Проблеми розробки та валідації методики визначення бактеріальних ендотоксинів для готових лікарських засобів і субстанцій // II Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес «Ліки та життя»: — Тез. доп. — К. 2005. — С. 141-142.
44. Cooper T.F., Acceptance of the limulus test as an alternative pyrogen test for radiopharmaceutical and intrathecal drugs // *Progr. Clin. Biol. Res.* — 1979. — V. 29. — P. 345-352.
45. Harrison S.J., Tsuji K., Enzinger R.M. Application of LAL for detection of endotoxin in antibiotic preparations // *Progr. Clin. Biol. Res.* — 1979. — V. 29. — P. 353-365.
46. Cooper T.F., Hochstein H.D., Seligmann E.B., Limulus test for endotoxin (pyrogen) in radiopharmaceuticals and biologicals // *Bull. Parent. Drug Ass.* — 1972. — V. 26. — P. 153-162.
47. Altintas Z., Abdin M.J., Tohill A.M. et al. Ultrasensitive detection of endotoxins using computationally designed nanoMIPs // *Anal. Chem. Acta.* — 2016. — V. 935. — P. 239-248.

48. Kalita P., Chaturvedula L.M., Sritharan V., et al. In vitro flow-through assay for rapid detection of endotoxin in human sera: A proof-of-concept // *Nanotechnol. Biol. Med.* — 2017. — V. 13. — P. 1483–1490.
49. Mujika M., Zuzuarregui A., Sánchez-Gómez S., et al. Screening and selection of synthetic peptides for a novel and optimized endotoxin detection method // *J. Biotechnol.* — 2014. — V. 186. — P. 162–168.
50. Limulus Amebocyte Lysate. Pyrotell®. Associates of Cape Cod Incorporated. — 2 p. [Електронний ресурс] // *Режим доступу: <http://www.acciusa.com/pdfs/accProduct/inserts/Pyrotell.pdf>*, вільний. — Назва з екрана (дата звернення: 16.09.18)
51. Limulus Amebocyte Lysate. Pyrostar™ES-F Multi. Wako Chemicals USA, Inc., 2015. — 1 p.
52. Iwanaga S. Biochemical principle of *Limulus* test for detecting bacterial endotoxins // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* — 2007. — V. 83, No 4. — P. 110–119.
53. Bergner A., Muta T., Iwanaga S., et al. Horseshoe crab coagulogen is an invertebrate protein with a nerve growth factor-like domain // *Biol. Chem.* — 1997. — V. 378. — P. 283–287.
54. Shuster C.N. Jr., Barlow R.B., Brockman H.J. The American horseshoe crab // Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 2003. — 427 p.
55. Александрова К.В., Шкода О.С., Васильев Д.А. та співавт. Механізм дії ферментів та кінетика ферментативних реакцій. Регуляція активності: методичний посібник з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів / Запоріжжя, 2015. — 50 с.
56. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. — Київ — Тернопіль: «Укрмедкнига», 2000. — 508 с.
57. Koshiba T., Hashii T., Kawabata S. A structural perspective on the interaction between lipopolysaccharide and factor C, a receptor involved in recognition of Gram-negative bacteria // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 282. — P. 3962–3967.
58. Nakamura T., Morita T., Iwanaga S. Lipopolysaccharide-sensitive serine-protease zymogen (factor C) found in *Limulus* hemocytes. Isolation and characterization // *Eur. J. Biochem.* — 1986. — V. 3, No 154 (3). — P. 511–521.
59. Iwanaga S. The molecular basis of innate immunity in the horseshoe crab // *Curr. Opin. Immunol.* — 2002. — V. 14. — P. 87–95.
60. Takaki Y., Seki N., Kawabata S., et al. Duplicated binding sites for (1->3)-beta-D-glucan in the horseshoe crab coagulation factor G: Implications for a molecular basis of the pattern recognition in innate immunity // *J. Biol. Chem.* — 2002. — V. 277. — P. 14281–14287.
61. Levin J., Bang F.B. The role of endotoxin in the extracellular coagulation of *Limulus* blood // *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* — 1964. — V. 115. — P. 265–274.
62. Iwanaga S., Lee B.L. Recent advances in the innate immunity of invertebrate animals // *J. Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — V. 38. — P. 128–150.
63. Iwanaga S. Primitive coagulation systems and their message to modern biology // *Thromb. Haemost.* — 1993. — V. 70. — P. 48–55.
64. Arikki S., Koori K., Osaki T. et al. A serine protease zymogen functions as a pattern-recognition receptor for lipopolysaccharides. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — V. 101. — P. 953–958.
65. Iwanaga S., Muta T., Shigenaga T. et al. Role of hemocyte-derived granular components in invertebrate defense // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1994. — V. 712. — P. 102–116.
66. Rudloe A. The effect of heavy bleeding on mortality of the horseshoe crab, *Limulus polyphemus*, in the natural environment // *J. Invertebr. Path.* — 1983. — V. 42. — P. 167–176.
67. Hartung T., Fennrich S., Wendel A. Detection of endotoxin and other pyrogens by human whole blood // *J. Endotox. Res.* — 2000. — V. 6, No 2. — P. 184.
68. Novitsky T.J. Endotoxin detection in body fluids: Chemical versus bioassay methodology / *In: Endotoxin in Health and Disease*. H. Brade et al. (ed.). N.Y.-Basel, 1999. — P. 831–839.
69. Caldeira da Siva C., Franca Presgrave O.A., Hartung T. et al. Applicability of the Monocyte Activation Test (MAT) for hyperimmune sera in the routine of the quality control laboratory: Comparison with the Rabbit Pyrogen Test (RPT) // *Toxicol. Vitro.* — 2016. — V. 32. — P. 70–75.
70. Hartung T., Wendel A. Detection of Pyrogens using human whole blood // *Altex.* — 1995. — V. 12. — P. 70–75.
71. Schindler S., von Aulock S., Daneshian M. et al. Development, validation and applications of the monocyte activation test for pyrogens based on human whole blood // *Altex.* — 2009. — V. 26. — P. 265–277.
72. De Mattos K.A., Navega E.C.A., Silva V.F. et al. Applicability of the monocyte activation test (MAT) in the quality control of the 17DD yellow fever vaccine // *Altern. Lab. Anim.* — 2018. — V. 46. — P. 23–37.
73. Eperon S., De Groote D., Werner-Felmayer G. Human monocytoid cell lines as indicators of endotoxin: comparison with rabbit pyrogen and *Limulus* amoebocyte lysate assay // *J. Immunol. Methods.* — 1997. — V. 24, No 207 (2). — P. 135–145.
74. Багірова В.Л., Митькин О.Д., Митькина Л.И. Тест на активіацію моноцитів як альтернатива тесту «Пірогенність» на кроликах // *Фармація.* — 2010. — № 7. — С. 40–41.
75. Mazzotti F., Beuttler J., Zeller R. et al. In vitro pyrogen test — A new test method for solid medical devices // *J. Biomed. Mater. Res. A.* — 2007. — V. 80, No 2. — P. 276–282.
76. 2.6.30. Випробування на активацію моноцитів // *Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».* — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 304–310.
77. Hoffmann S., Peterbauer A., Schindler S. et al. International validation of novel pyrogen tests based on human monocytoid cells // *J. Immunol. Methods.* — 2005. — V. 298. — P. 161–173.
78. Nordgren I.K. Leukoreduction system chambers provide a valuable source of functional monocytes for the monocyte activation test by comparison with internationally validated methods // *J. Immunol. Methods.* — 2016. — V. 428. — P. 42–49.

Меркулова Юлія Вадимівна. К. б. н. (2002), провідний науковий співробітник Лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ID. [orcid.org /0000-0002-0421-9611](https://orcid.org/0000-0002-0421-9611).

Merkulova Yuliya. Ph. D. (2002), leading researcher laboratory at pharmacopoeial analysis Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ID. [orcid.org /0000-0002-0421-9611](https://orcid.org/0000-0002-0421-9611).

Меркулова Юлия Вадимовна. К. б. н. (2002), ведущий научный сотрудник Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ID. [orcid.org /0000-0002-0421-9611](https://orcid.org/0000-0002-0421-9611).

Дискусійний форум

УДК 615.07

Тулєгенова А. У.

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

Подход гибкости и возможность его применения в Фармакопее Евразийского экономического союза

Статья посвящена подходу гибкости в фармакопейных стандартах. Рассмотрено динамическое равновесие между гибкостью и детализацией фармакопейных требований, определено понятие гибкости применительно к характеру требований, испытаниям и методикам их проведения, пробоподготовке и другим аспектам фармакопейных стандартов. Освещено применение подхода гибкости в основных фармакопеях мира. Показана возможность его использования в Фармакопее Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Ключевые слова: фармакопея, Евразийский экономический союз, подход гибкости, фармакопейные требования, фармакопейные испытания, методика.

UDC 615.07

Summary

Tulegenova A. U.

National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan

A flexibility approach and its applicability to the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union

The article is devoted to the approach of flexibility in pharmacopoeial standards. The dynamic balance between flexibility and detailed elaboration of pharmacopoeial requirements is considered. The concept of flexibility concerning the type of requirements, tests and procedures for their performance, sample preparation, and other aspects of pharmacopoeial standards is defined. The use of the approach of flexibility in the leading world pharmacopoeias is discussed. The applicability of the approach to the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (EAEU) is demonstrated.

Keywords: Pharmacopoeia, Eurasian Economic Union, flexibility approach, pharmacopoeial requirements, pharmacopoeial tests, procedure.

УДК 615.07

Резюме

Тулєгенова А. У.

Республіканське державне підприємство на праві господарського ведення «Національний центр експертизи лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки» Міністерства охорони здоров'я Республіки Казахстан

Підхід гнучкості й можливість його застосування у Фармакопеї Євразійського економічного союзу

Стаття присвячена підходу гнучкості у фармакопейних стандартах. Розглянуто динамічну рівновагу між гнучкістю та деталізацією фармакопейних вимог, визначено поняття гнучкості щодо характеру вимог, випробувань і методик їх проведення, пробопідготовки та інших аспектів фармакопейних стандартів. Висвітлено застосування підходу гнучкості в основних фармакопеях світу. Показано можливість його використання у Фармакопеї Євразійського економічного союзу (ЄАЕС).

Ключові слова: фармакопея, Євразійський економічний союз, підхід гнучкості, фармакопейні вимоги, фармакопейні випробування, методика.

В современном развитии фармакопейных стандартов на глобальном уровне наблюдается новый тренд, связанный с применением подхода гибкости. Такой подход обоснован необходимостью распространения фармакопейных требований практически на все многообразие лекарственных средств, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке.

Гибкость способствует расширению возможностей проведения и применения фармакопейных испытаний, предоставляя пользователю фармакопейных стандартов определенную свободу действия в выборе таких возможностей. Противоположный гибкости подход основан на детализации условий испытаний,

что обеспечивает точное выполнение методик испытаний в лабораториях контроля качества лекарственных средств. Зависимость этих понятий может быть выражена динамическим равновесием:

ГИБКОСТЬ ↔ ДЕТАЛИЗАЦИЯ.

Смещение равновесия в сторону детализации фармакопейных требований ограничивает применение фармакопейных стандартов для лекарственных средств на фармацевтическом рынке. С другой стороны, смещение равновесия в сторону гибкости фармакопейных требований (особенно со значительным преобладанием ее доли) может привести к бессмысленности

фармакопейного стандарта. Разумный баланс гибкости и детализации фармакопейных требований обеспечивает широту действия фармакопейного стандарта наряду с его надежностью в оценке качества лекарственных средств и представляется необходимым условием его разработки.

Фармакопейные статьи (монографии), использующие подход гибкости в фармакопейных требованиях, называют **гибкими фармакопейными статьями (монографиями)**. Гибкость может использоваться в различных аспектах фармакопейной статьи (Рисунок). К таким аспектам относятся характер требований фармакопейной статьи, ее разделы, связанные с производством лекарственного средства, испытаниями и методиками их проведения, а также критерии приемлемости и применение стандартных образцов в фармакопейных испытаниях.

Традиционно фармакопейные требования носили исключительно обязательный характер. Подход гибкости позволяет современным фармакопеям регламентировать не только обязательные требования, но и включать рекомендации, а также указания, носящие информационный характер. Например, в Европейской Фармакопее и Британской Фармакопее характер требований монографии в целом, как правило, указывается во вводной части монографии; характер отдельных указаний разъясняется непосредственно в тексте монографий и руководстве [1]. Фармакопея США использует с этой целью нумерацию монографий. Монографии с номером до 1000 включительно носят обязательный характер, а свыше 1000 — рекомендательный или информационный характер.

Рисунок



Использование подхода гибкости в различных аспектах фармакопейной статьи (монографии)

Наиболее эффективным представляется применение подхода гибкости в испытаниях лекарственных средств и методиках их проведения. Целесообразность подхода для соответствующих разделов фармакопейной статьи обоснована следующими факторами:

- различным профилем примесей в фармацевтических субстанциях в зависимости от технологических путей их синтеза;
- различным содержанием кристаллизационной воды (растворителей) в фармацевтических субстанциях;
- существованием различных полиморфных модификаций фармацевтических субстанций;
- различным составом лекарственных препаратов-аналогов;
- наличием нескольких лекарственных форм для одного и того же действующего вещества и др.

Сущность подхода применительно к испытаниям и методикам их проведения сводится к включению в фармакопейную статью нескольких различных испытаний (методик) и критериев их приемлемости по одному показателю качества. Эффективность такого подхода обоснована тем, что только релевантные испытания (методики) учитывают указанные выше различия и объективно оценивают качество лекарственных средств, в отличие от унифицированных испытаний (методик).

Гибкие испытания (методики):

- являются дополнительными, но не заменяют друг друга;
- не обеспечивают получение эквивалентных результатов по одному и тому же показателю качества;

Таблица 1

Гибкие методики испытания на органические примеси, описанные в Фармакопее США

Название частной монографии	Число гибких методик
Fluconazole	3
Fluconazole Injection	4
Loratadine	2
Loratadine Orally Disintegrating Tablets	2
Meclizine Hydrochloride	2
Methylphenidate Hydrochloride	2
Oxcarbazepine	2
Piperacillin and Tazobactam for Injection	4
Tacrolimus	2
Tacrolimus Capsules	2
Topiramate	3
Valacyclovir Hydrochloride	3

Таблица 2

Гибкие испытания на растворение, описанные в Фармакопее США

Название частной монографии	Число гибких испытаний
Clarithromycin Extended-Release Tablets	4
Indomethacin Extended-Release Capsules	4
Lamotrigine Tablets	3
Megestrol Acetate Oral Suspension	3
Mercaptopurine Tablets	2
Mycophenolate Mofetil Tablets	3
Nifedipine Extended-Release Tablets	8
Nitrofurantoin Capsules	5
Omeprazole Delayed-Release Capsules	2
Oxycodone Hydrochloride Extended-Release Tablets	2
Pantoprazole Sodium Delayed-Release Tablets	4
Quetiapine Tablets	3
Tacrolimus Capsules	4
Topiramate Tablets	3

Таблица 3

Критерии приемлемости в гибких испытаниях на растворение, описанных в Фармакопее США

Название частной монографии	Число испытаний	Предельное допустимое значение скорости высвобождения
Lamotrigine Tablets	3	80 % (Q) за 30 мин 75 % (Q) за 30 мин 80 % (Q) за 15 мин
Megestrol Acetate Oral Suspension	3	80 % (Q) за 30 мин 80 % (Q) за 30 мин 80 % (Q) за 30 мин
Mercaptopurine Tablets	2	80 % (Q) за 60 мин 80 % (Q) за 120 мин
Quetiapine Tablets	3	80 % (Q) за 30 мин 80 % (Q) за 20 мин 75 % (Q) за 30 мин (25 мг) 70 % (Q) за 45 мин (50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг)
Tacrolimus Capsules	4	80 % (Q) за 90 мин 80 % (Q) за 60 мин 75 % (Q) за 90 мин 75 % (Q) за 120 мин (0.5 мг, 1 мг, 5 мг)

- могут иметь различные критерии приемлемости, для которых должно быть доказано отсутствие влияния на качество лекарственного средства;
- включаются в фармакопейную статью лишь при документальном подтверждении того, что фармакопейная статья не охватывает значительной части фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке;
- имеют особое значение для биологических лекарственных средств.

Чаще всего подход гибкости используется в испытаниях на органические (родственные) примеси и растворение, реже — для количественного определения действующего вещества.

В частной фармакопейной статье на лекарственные средства, характеризующиеся различным профилем примесей, может приводиться несколько методик испытания, которые не являются взаимозаменяемыми. В Табл. 1 представлены примеры гибких методик испытаний на органические (родственные) примеси, включенных в частные монографии Фармакопеи США. В приведенных случаях число таких методик испытаний составляет от 2 до 4. Очевидно, что ввиду различного профиля органических примесей критерии приемлемости для их содержания в лекарственном средстве должны отличаться.

Другим примером эффективного применения подхода гибкости являются испытания твердых лекарственных форм на растворение. Различный состав воспроизведенных лекарственных препаратов обосновывает ограниченность одного (унифицированного) испытания и диктует включение гибких испытаний в частную фармакопейную статью на лекарственный препарат. В Фармакопее США не редки случаи включения нескольких испытаний на растворение, в особенности для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. В Табл. 2 приведены примеры таких случаев, которые различаются условиями проведения испытания. Как видно, число испытаний может достигать 5, как, например, для капсул нитрофурантоина, и даже 8, как, например, для таблеток нифедипина с пролонгированным высвобождением.

Критерии приемлемости гибких испытаний на растворение (Табл. 3) в виде предельного допустимого значения скорости высвобождения могут устанавливаться как на одном уровне, например для суспензии мегестрола ацетата для приема внутрь, так и на разных уровнях, на-

пример для таблеток ламотриджина или таблеток меркаптопурина. При этом для различных дозировок лекарственного препарата критерии приемлемости могут принимать одно значение, например в случае капсул такролимуса (не менее 75 % (Q) за 120 мин для дозировок 0.5 мг, 1 мг и 5 мг), в других же случаях различаться, например для таблеток кветиапина (не менее 75 % (Q) за 30 мин для дозировки 25 мг и не менее 70 % (Q) за 45 мин для дозировок 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг и 400 мг).

Включение гибких методик для количественного определения действующего вещества в лекарственных средствах, как было указано выше, встречается достаточно редко, например, в частной монографии Фармакопеи США «Loratadine Orally Disintegrating Tablets». В данной монографии приведены две гибкие методики на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии. Критерии приемлемости, выражаемые диапазоном содержания действующего вещества в лекарственном препарате, должны иметь одно значение.

Поскольку подход гибкости предоставляет определенную свободу действий исполнителю анализа, часто такой подход применяют в процессе пробоподготовки, при приготовлении растворов. Например, в фармакопейной методике указывают только концентрацию используемого (конечного) раствора вещества. При этом условия приготовления такого раствора (навески, разведения, мерная посуда) определяются аналитиком. Однако подобный подход требует валидации процедуры (прогноз и требования неопределенности). Гибкость в процессе приготовления растворов часто используется в Британской Фармакопее.

Подход гибкости наиболее значим для биологических лекарственных средств, что обосновано их природой и особенностями производства. Европейской Фармакопеей показаны различные аспекты фармакопейных требований для таких лекарственных средств, где может использоваться рассматриваемый подход [2]:

- производство;
- испытания и методики их проведения;
- критерии приемлемости;
- применение стандартных образцов.

Гибкость в указанных аспектах может быть выражена в различной форме, но цель одна — предоставить производителю необходимую свободу выбора без потери качества продукции. Например, если обычно общие требования фармакопеи соблюдаются при постоянном (однородном) производстве лекарственных

средств, то в ряде случаев ввиду особенностей процесса их выполнение становится трудноосуществимым для биологических лекарственных средств. В таких случаях Европейская Фармакопея предоставляет возможность производителю устанавливать *специальные требования* (например, при гликозилировании).

Если методика испытания биологического лекарственного средства характеризуется сложностью, состоит из значительного числа стадий, сопровождаемых особыми указаниями, точным описанием количеств, составов реактивов и буферных растворов, условий хроматографирования и т. п., такая методика в Европейской Фармакопее может приводиться в качестве примера. Это значит, что фармакопейная методика может применяться как таковая, но при этом производителем могут использоваться другие подходящие валидированные методики. Важно, что подход гибкости не требует подтверждения их эквивалентности фармакопейной методике, представленной в качестве примера.

Критерии приемлемости в испытаниях биологических лекарственных средств в виде предельных значений или диапазона значений могут устанавливаться *по согласованию с уполномоченным органом*. В этих случаях подход гибкости предусматривает включение в фармакопейную монографию выражения «при согласовании с уполномоченным органом».

Другим важным аспектом фармакопейных требований, в котором целесообразна гибкость, является применение стандартных образцов для испытаний биологических лекарственных средств. Европейская Фармакопея предоставляет возможность использования *внутреннего стандартного образца* производителя биологического лекарственного средства.

Опыт применения подхода гибкости основными фармакопеями мира может быть полезен при создании Фармакопеи ЕАЭС. Успешному его использованию способствует гармонизация Фармакопеи ЕАЭС с основными фармакопеями мира, осуществляемая в соответствии с Концепцией [3].

В настоящее время подготовлен к изданию том I (выпуск 1) Фармакопеи ЕАЭС с оригинальной системой кодирования фармакопейных текстов. В первом выпуске Фармакопеи ЕАЭС предусмотрено к публикации более 160 общих фармакопейных статей, включающих общие сведения, методы анализа, реактивы и ряд общих текстов. Последние посвящены как отдельным вопросам теоретического характера, например кристалличность, полиморфизм,

функциональные характеристики вспомогательных веществ, так и различным аспектам контроля качества лекарственных средств, например контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения, остаточных растворителей и др.

В представленном объеме фармакопейных текстов Фармакопеи ЕАЭС реализованы далеко не все изложенные выше формы выражения гибкости. Прежде всего подход гибкости использован в характере фармакопейных требований, а также в ряде испытаний и методик их проведения.

Характер фармакопейных требований указывается:

- в разделе Фармакопеи ЕАЭС 1. *Общие сведения*;
- во вводной части фармакопейной статьи;
- в различных разделах фармакопейной статьи, в том числе включающих испытания лекарственных средств.

В качестве примера требований рекомендательного характера следует привести общую фармакопейную статью 5.17.1. *Рекомендации по проведению испытания на растворение*, а также любые положения фармакопеи, в которых используется термин «следует». Информационный характер носят, например, следующие общие фармакопейные статьи:

- 5.9. *Полиморфизм*;
- 5.11. *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях*;
- 5.15. *Функциональные характеристики вспомогательных веществ*;
- 5.16. *Кристалличность*.

Гибкость применительно к испытаниям (методикам) выражена в виде нескольких дополнительных испытаний (методик) в рамках определения одного показателя качества. Примерами таких общих фармакопейных статей могут быть следующие:

- 2.4. *Испытания на предельное содержание примесей*;
- 2.4.1. *Аммония соли*;
- 2.4.2. *Мышьяк*;
- 2.5. *Методы количественного определения*;
- 2.5.3. *Гидроксильное число*;
- 2.5.4. *Йодное число*;
- 2.5.5. *Пероксидное число*;
- 2.5.33. *Общий белок*.

Для всех случаев подход гибкости описан в Руководстве по разработке фармакопейных статей Фармакопеи ЕАЭС, подготовленном

Фармакопейным комитетом ЕАЭС [4]. По мере разработки и издания последующих выпусков Фармакопеи ЕАЭС предполагается использование и других возможных форм выражения гибкости.

Применение подхода гибкости способствует созданию современных фармакопейных стандартов, характеризующихся широким спектром действия и, следовательно, «жизненностью» предъявляемых требований к качеству лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia. 7th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Strasbourg. — 2015. — 74 p.
2. Emmanuelle Charton. European Pharmacopoeia Texts on Biotherapeutic Products. — Pharmacopoeia Conference PDA, Wien, 29 – 30 May, 2018.

3. Концепция гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза. — Утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119.

4. Руководство по разработке фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза. — М.: Фармакопейный комитет ЕАЭС. — 2018. — 100 с.

Тулегенова Ардак Уринбасаровна. Заместитель председателя Фармакопейного комитета ЕАЭС, д. фарм. н., профессор.

Tulegenova Ardak Urinbasarovna. Deputy Chairman of the EAEU Pharmacopoeia Committee, Ph. D., Full Professor.

Тулегенова Ардак Уринбасарівна. Заступник голови Фармакопейного комітету ЄАЕС, д. фарм. н., професор.

Гризодуб О. І., Котов А. Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Питання проведення визначення розчинності субстанцій відповідно до вимог Державної Фармакопеї України

Проведено аналіз використання визначення розчинності субстанцій у монографіях Державної Фармакопеї України (ДФУ) і його взаємозв'язку зі специфікаціями виробників. Показано, що в монографіях ДФУ це визначення не спирається на якусь процедуру виконання і має суто інформаційний характер. Але в специфікаціях виробників можуть встановлюватися обов'язкові вимоги до розчинності з відповідною розробкою процедур їх виконання.

Ключові слова: розчинність субстанцій, Державна Фармакопея України, вимоги, специфікації виробників.

Summary

Gryzodub O. I., Kotov A. G.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

The issues of determining the solubility of substances by the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine

The analysis of the use of determination of the solubility of substances in the monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine and its interlinkage with the specifications of manufacturers is carried out. In the monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine, this determination is shown not to be based on any procedure and to be solely of information nature. However, in the manufacturer's specifications, binding requirements for the solubility of substances with corresponding development of the procedures may be established.

Keywords: solubility of substances, State Pharmacopoeia of Ukraine, requirements, manufacturer's specifications.

Резюме

Гризодуб А. И., Котов А. Г.

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

Вопросы проведения определения растворимости субстанций в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины

Проведен анализ использования определения растворимости субстанций в монографиях Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) и его взаимосвязи со спецификациями производителей. Показано, что в монографиях ГФУ это определение не опирается на какую-либо процедуру выполнения и имеет сугубо информационный характер. Но в спецификациях производителей могут устанавливаться обязательные требования к растворимости с соответствующей разработкой процедур их выполнения.

Ключевые слова: растворимость субстанций, Государственная Фармакопея Украины, требования, спецификации производителей.

Перевірка розчинності субстанцій є одним із важливих визначень розділу «Властивості» Державної Фармакопеї України (ДФУ) [1], яка є членом Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) [2]. Незважаючи на простоту, проведення цього визначення безпосередньо за відповідною монографією ДФУ викликає труднощі у користувачів. Причиною є відсутність процедури проведення цього визначення у Ph. Eur. / ДФУ. Є також деякі розбіжності між редакціями Ph. Eur. і ДФУ.

Розглянемо типовий приклад — розділ «Розчинність» монографії на субстанцію «Парацетамол»:

Редакція Ph. Eur. [2]: sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.

Як видно, у Ph. Eur. зазначено хімічні речовини, а не реактиви фармакопейної кваліфікації (якщо це фармакопейні реактиви, то має бути *water R, alcohol R, methylene chloride R*).

Редакція ДФУ [1]: помірно розчинний у во-

ді Р, легко розчинний в *етанолі 96 % Р*, дуже мало розчинний у *метиленхлориді Р*.

Як видно, у ДФУ, на відміну від Ph. Eur., зазначено не хімічні речовини, а реактиви фармакопейної кваліфікації.

Описові терміни та їх значення (далі — градації) розчинності згідно з розділом 1.4 Ph. Eur. / ДФУ (кількість мілілітрів розчинника на 1 г речовини):

Редакція Ph. Eur. [2]:

Very soluble — less than 1 (тобто не включає 1).

Freely soluble — from 1 to 10 (тобто включає 1 і 10).

Soluble — from 10 to 30 (тобто включає 10 і 30).

Sparingly soluble — from 30 to 100 (тобто включає 30 і 100).

Slightly soluble — from 100 to 1000 (тобто включає 100 і 1000).

Very slightly soluble — from 1000 to 10 000 (тобто включає 1000 і 10 000).

Practically insoluble — more than 10 000 (тобто не включає 10 000).

Як видно, градації Ph. Eur. перетинаються, тобто є неоднозначними. Наприклад, «10» означає, що субстанцію можна віднести як до легко розчинної (Freely soluble), так і до розчинної (Soluble).

Редакція ДФУ [1]:

Дуже легко розчинний — до 1.

Легко розчинний — від більше 1 до 10.

Розчинний — від більше 10 до 30.

Помірно розчинний — від більше 30 до 100.

Мало розчинний — від більше 100 до 1000.

Дуже мало розчинний — від більше 1000 до 10 000.

Практично нерозчинний — більше 10 000.

Як видно, на відміну від редакції Ph. Eur., градації ДФУ не перетинаються, тобто є однозначними.

У разі спроби проконтролювати розчинність відповідно до обох редакцій (Ph. Eur. або ДФУ) виникає низка питань:

1. Яку роль відіграє визначення розчинності під час контролю якості субстанцій згідно з вимогами Ph. Eur. / ДФУ?
2. Який взаємозв'язок визначення розчинності в специфікаціях виробників та в монографіях Ph. Eur. / ДФУ?
3. За якою процедурою проводиться визначення розчинності?
4. Наскільки редакції Ph. Eur. і ДФУ є тотожними?

Для того щоб відповісти на ці, а також інші питання, необхідно зробити невеликий історичний екскурс.

Роль визначення розчинності в ГФ Х і ГФ ХІ СРСР

У Державній Фармакопеї СРСР Х видання (ГФ Х) [3] контроль розчинності проводився за статтею «Растворимость» (с. 756), що містилася у Частині II. *Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования*. У цій статті зазначено [3]:

«В фармакопее под растворимостью подразумевают не физическую константу, а свойство, выраженное приблизительными данными и служащее для ориентировочной характеристики лекарственных препаратов. Растворимость может быть показателем чистоты препарата, когда в частной статье есть об этом специальное указание».

Як видно, ГФ Х говорить про приблизний характер визначення розчинності, а також про те, що розчинність може бути показником чистоти

препарату (зокрема, субстанції), якщо про це є спеціальна вказівка в окремій статті. Це підкреслювалося і тим, що градації, які прийняті для позначення розчинності ГФ Х, повністю співпадали з градаціями Ph. Eur. [2] (див. вище), тобто були неоднозначними.

Але реальна практика застосування цього визначення була іншою. Оскільки воно було присутнє у всіх окремих статтях, а у загальній статті «Растворимость» [3, с. 756] наведена методика його проведення, то це випробування було обов'язковим. Слід відзначити особливість окремих статей ГФ Х — у випробуваннях не було посилань на загальні статті, де описані процедури їх проведення. Вважалося, що саме включення загальних статей до ГФ Х робить їх застосування обов'язковим.

Відсутність специфічних хроматографічних методів контролю домішок призводила до того, що визначення розчинності, в сукупності з іншими випробуваннями розділу «Властивості», було важливим показником чистоти субстанції. Слабке застосування інструментальних методів (особливо ІЧ-спектроскопії) робило визначення розчинності також важливим підтвердженням ідентифікації.

У СРСР цьому сприяв і той факт, що виробництво субстанцій проводилося зазвичай за однією єдиною технологією і часто тільки на одному підприємстві. Водночас кристалічна структура, розподіл за розміром частинок, а також профіль домішок були незмінними. Імпорт субстанцій був дуже обмежений.

Слід відзначити, що до 1972 р. у СРСР якість лікарських засобів на підприємствах контролювалася за внутрішніми нормативними документами. У зазначеному році всі вони були переведені в статус тимчасових або постійних фармакопейних статей (ТФС та ФС) із суттєвим підвищенням якості документів і посиленням ролі Державної Фармакопеї. Це вимагало стандартизації випробувань ГФ, зокрема стандартизації визначення властивості «Розчинність».

Важливість цього визначення було закріплено в ГФ ХІ [4], де воно містилось у розділі «Химические методы анализа» і було виписано значно жорсткіше, ніж у ГФ Х. Зокрема, у загальній статті «Растворимость» [4, вип. 1, с. 175], порівнюючи з ГФ Х [3, с. 756], було виключено положення про приблизний характер і орієнтованість цього визначення, а також введено уточнення, яке вказує на фармакопейну кваліфікацію розчинників [4]:

«В фармакопее под растворимостью подразумевают свойство вещества растворяться в

различных растворителях, принятых Государственной фармакопеей. Показатели растворимости в разных растворителях приведены в отдельных статьях. Если растворимость является показателем чистоты препарата, то в отдельной статье есть об этом специальное указание».

Крім того, градації розчинності були уточнені і набули однозначного вигляду, наведеного вище для ДФУ. Була більш стандартизована і методика проведення визначення.

У ГФ XI були відсутні монографії на субстанції. Їх роль виконували ФС і ТФС, які вважалися монографіями ГФ XI. У кінці цих ФС/ТФС зазначалося: «Реактиви, титровані розчини та індикатори, наведені в цій (тимчасовій) фармакопейній статті, описані у відповідних розділах ГФ XI». Отже, кваліфікація усіх розчинників, наведених у розділі «Розчинність», є, за визначенням, фармакопейною. Крім того, у цьому розділі вже наводилося посилання на загальну статтю «*Растворимость*» (ГФ XI, вип. 1, с. 175), де описано методику, що і дозволяло стандартизувати визначення розчинності.

Слід також відзначити, що в СРСР вимоги GMP були відсутні і якість субстанцій часто підлягала державному контролю, що вимагало обов'язкової стандартизації усіх випробувань, зокрема визначення розчинності.

Роль визначення розчинності в Ph. Eur.

На відміну від ГФ XI, монографії Ph. Eur., як і монографії інших світових фармакопей, узагальнюють декілька технологій різних підприємств, для яких профіль домішок, кристалічна структура і розподіл за розміром частинок можуть дуже суттєво різнитися. Це може призводити до різної розчинності субстанцій різних виробників у межах навіть значних проміжків часу, що ускладнює фармакопейну стандартизацію цього визначення.

Наприклад, розчинність субстанції фенсукциналу з розміром частинок 0.05-0.10 мм за 37 °С у трьох фармакопейних середовищах для розчинення навіть після 3 годин є в 1.5 рази вище, ніж для фракції з розміром частинок 0.315-0.500 мм [5, с. 350]. Тобто рівноважна розчинність у цьому випадку не досягається навіть через 3 години, і можна говорити про розчинність тільки в межах якогось часового інтервалу.

Для якості різних лікарських форм важливість стандартизації розчинності вихідних субстанцій є різною. Так, для таблеток це може бути дуже важливим (бо для них можуть не витримуватися вимоги випробування «Розчинення»), а для розчинів це є суттєвим тільки для технологічного процесу.

У 1996 р. Ph. Eur. задекларувала принцип «прозорості монографій». У монографіях на субстанції тепер обов'язково зазначаються усі домішки, які контролюються цією монографією. За такої умови використовується селективний метод — хроматографія. Відповідність профілю домішок субстанції конкретного виробника вимогам монографії Ph. Eur. підтверджується сертифікатом відповідності Ph. Eur. Якщо профіль домішок субстанції якогось виробника не охоплюється монографією Ph. Eur., для її контролю необхідно застосовувати додаткові методики контролю цих домішок.

Необхідну для цього готового лікарського засобу розчинність (і, відповідно, ефективність) виробник може регулювати складом допоміжних речовин. Це виводить випробування субстанцій за показником «Розчинність» із ряду фармакопейних (які мають регулювати безпечність і ефективність) і робить його суто технологічним, важливість і регламентація якого визначається не монографією, а специфікацією самого підприємства-виробника.

Цьому сприяє і той факт, що вимоги GMP у Ph. Eur. є обов'язковими, і тому якість субстанцій контролюється, як правило, тільки на підприємствах-виробниках.

Тому розчинність (та інші визначення розділу «Властивості» [1]) не має значення для контролю якості субстанцій. Крім того, слід зазначити, що визначення «Розчинність» у Ph. Eur. міститься, на відміну від ГФ X і ГФ XI, у розділі 1. *Загальні зауваження. 1.4. Монографії та 5.11. Розділ «Властивості» в монографіях*, а не у методах аналізу і має, як і в інших світових фармакопеях, суто інформаційний характер.

Відповідно, у розділі «Розчинність» Ph. Eur. розчинники зазначені як хімічні речовини (тобто не «*вода P*» або «*ацетон P*», а просто «*вода*» або «*ацетон*»). Не наводиться також посилання на процедуру проведення випробування на розчинність. Враховуючи це, за цим розділом монографії неможливо контролювати розчинність субстанції навіть у принципі.

Як зазначено вище, в Ph. Eur. є загальна стаття 5.11. *Розділ «Властивості» в монографіях* [1, 3], однак вона не поширюється на монографії Ph. Eur., а має рекомендаційний характер тільки для тих монографій, які розробляються.

Еволюція ролі визначення розчинності у ДФУ

Як видно, ідеологія визначення розчинності у Ph. Eur. і ГФ XI є принципово різною: у ГФ XI це обов'язковий показник якості субстанцій, а в Ph. Eur. — суто інформаційне визначення. Цю різницю необхідно було враховувати під

час розробки Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1) [1].

На час виходу ДФУ 1 (2001 р.) в Україні вимоги GMP не були чинними. Переважна більшість субстанцій різних виробників з різними профілями домішок імпортувалася без сертифіката відповідності Ph. Eur., і їх контроль якості часто підпадав під процедуру державного контролю, що вимагало чіткої стандартизації усіх випробувань.

Імпортні субстанції часто використовувалися для виготовлення лікарських засобів, які були розроблені в СРСР. Тому важливо було зберегти тотожність їх характеристик (зокрема, і технологічних) вимогам тих аналітичних нормативних документів (АНД), які на той час були чинними в Україні.

У тих умовах відмовитись від обов'язкового характеру визначення розчинності було занадто передчасно, оскільки це б призвело до значного падіння вимог до якості субстанцій. Цьому сприяв і той факт, що хоча ДФУ 1 і була гармонізована з Ph. Eur., однак Україна на той час мала статус тільки спостерігача в Ph. Eur., і її вимоги не були обов'язковими в Україні.

Тому обов'язковість вимог до розчинності субстанцій у ДФУ 1 була збережена.

Для цього, на відміну від Ph. Eur., у розділі «Розчинність» монографій на субстанції було зазначено кваліфікацію розчинників (як і в чинних на той час АНД виробників). Це не суперечило текстам монографій Ph. Eur., а тільки уточнювало їх.

Однак посилання на процедуру проведення визначення розчинності в тексті монографій ДФУ 1 на субстанції введено не було, бо це прямо суперечило б тексту Ph. Eur. (а ДФУ задекларувала несуперечність національних додатків тексту Ph. Eur.). Ввести посилання на статтю 5.11 було б некоректним, оскільки вона застосовна тільки як рекомендації для монографій, що розробляються. Посилання на ГФ XI, вип. 1, с. 175, неможливе в принципі.

Тому до національної частини розділу 1.4 ДФУ 1 було внесено процедуру проведення випробування на розчинність, яка описана у ГФ XI, вип. 1, с. 175. Крім того, там було зазначено:

«Якщо на продукт, описаний у монографії, немає сертифіката відповідності Ph. Eur. або ДФУ, то інформація, наведена в цьому розділі, за відсутності інших зазначень, являє собою вимоги, за винятком інформації, наведеної у дужках».

Це роз'яснення робило вимоги визначення розчинності субстанцій фактично обов'язковими, оскільки сертифікати відповідності Ph. Eur.

для імпортних субстанцій в Україні були дуже рідкими.

У 2013 р. Україна стала постійним членом Ph. Eur., тому вимоги останньої стали обов'язковими в Україні. На той час обов'язковість GMP була внесена до ліцензійних умов. Контроль субстанцій зараз практично повністю проводиться на підприємствах. Інформаційний характер визначення розчинності безпосередньо закріплено в розділі 1.4 ДФУ [1].

Другий том ДФУ 2-го видання був виданий у 2014 р., тобто на перехідному етапі постійного членства в Ph. Eur. З огляду на те, що визначення розчинності субстанцій є звичним для користувачів ДФУ, кваліфікацію розчинників у цьому розділі було вирішено поки залишити. Саму процедуру проведення визначення розчинності було виключено з національної частини статті 1.4 [1], оскільки вона суперечить Ph. Eur. Кожне підприємство має розробляти цю процедуру самостійно і вводити її до своєї специфікації. За цих обставин можуть використовуватися як стаття 5.11 ДФУ 2 [1], так і національна частина статті 1.4 ДФУ 1 [6].

У 2016 р. Фармакопейний центр оголосив, що більше не буде підтримувати переклади монографій Ph. Eur. на субстанції. Головною причиною є відсутність необхідності в них, оскільки всі сучасні підприємства вже використовують для контролю субстанцій поточну on-line версію Ph. Eur.

Зважаючи на сказане вище, можна відповісти на деякі можливі питання:

1. Чи можна забракувати субстанцію у разі її невідповідності вимогам розділу «Розчинність» відповідної монографії ДФУ / Ph. Eur.?

Ні, неможливо, оскільки в розділі 1.4 ДФУ / Ph. Eur. чітко зазначено, що це визначення має інформаційний характер. Крім того, у ДФУ / Ph. Eur. відсутнє посилання на процедуру проведення визначення розчинності, тобто його просто неможливо виконати.

2. Чи можна забракувати субстанцію у разі її невідповідності вимогам розділу «Розчинність» специфікації виробника?

Так, можна, якщо це зазначено в специфікації і там наведено процедуру проведення визначення. Вимоги специфікації можуть бути також значно жорсткішими за градацію ДФУ / Ph. Eur.

3. Чи є різниця між градаціями розчинності у Ph. Eur. і ДФУ (див. вище)?

Так, є. Редакція ДФУ точніша. Згідно з розділом «Межі» ДФУ [1, т. 1, с. 34] запис Ph. Eur.

«від 1 до 10» означає, що це може бути і «від 0.50 до 9.51», і «від 1.49 до 10.49» тощо. Крім того, градації розчинності Ph. Eur. перетинаються та є неоднозначними. З цього погляду формулювання ДФУ «вище 1 до 10, вище 10 до 30, вище 30 до 100 і т. д.» є значно точнішими й однозначними, тому вони й залишені у ДФУ після вступу України до Ph. Eur. Слід ще раз підкреслити, що ці невеликі розбіжності не є важливими, зважаючи на інформаційний характер визначення розчинності у ДФУ / Ph. Eur. Але градації ДФУ, як більш однозначні, можуть бути корисними під час розробки специфікацій виробників.

4. Якими мають бути температура, час струшування, необхідність розтирання та інші параметри визначення розчинності?

Оскільки це визначення у ДФУ / Ph. Eur. має інформаційний характер, то умови його проведення в специфікаціях віддаються на розсуд користувачів.

Градації розчинності, згідно з розділом 1.4 ДФУ / Ph. Eur. [1], зазначені для температурного інтервалу 15–25 °С. Стаття 5.11 рекомендує проводити дослідження розчинності за температури (25.0 ± 0.5) °С, що не суперечить розділу 1.4.

Час струшування в розділі 1.4 не зазначений. Стаття 5.11 рекомендує 1 хв [1]. Раніше ДФУ 1 (національна частина розділу 1.4) рекомендувала 10 хв.

Розтирання субстанцій перед проведенням визначення розчинності не є обов'язковим. У розділі 5.11 чітко зазначено «порошок субстанції (90) (2.9.12)», що, згідно зі статтею 2.9.12 ДФУ [1], відповідає вимозі проходження не менше 97 % порошку субстанції крізь сито 90. Якщо вихідна субстанція відповідає цим вимогам, то розтирання не потрібне. Якщо ні, то рекомендується розтирати доти, доки не будуть виконуватися вимоги статті 2.9.12.

ДФУ / Ph. Eur. рекомендує використовувати умови, описані в статті 5.11 [1, 2], але це не є обов'язковим.

З огляду на технологічний процес, підприємство може цікавити розчинність субстанції у межах якогось часового і температурного інтервалів і часу струшування. Якщо виробник хоче регламентувати розчинність будь-якої субстанції, то умови проведення цього визначення (температура, час струшування, витримання в термостаті тощо) слід розробити і чітко стандартизувати в специфікації на цю субстанцію.

5. У деяких монографіях ДФУ, наприклад у монографії «Гідрохлортиазид» [1, т. 2, с. 155], зазначено: «Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів». Які умови проведення цього визначення і які градації розчинності?

Наведений текст є чисто інформаційним і характеризує фізико-хімічні (зокрема, кислотно-основні) властивості речовини, що може бути корисним для технологічних цілей. Оскільки не зазначено кваліфікацію «розчинів гідроксидів лужних металів» і не наведено процедуру проведення визначення, то використати цей показник монографії як контрольний і, зокрема, надати градації розчинності неможливо. Якщо є необхідність стандартизувати цей показник для технологічних цілей, то умови проведення цього визначення слід розробити і ввести до специфікації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с. — 2014. — Т. 3. — 732 с. — 2015. — Т. 1. — 1128 с.
2. European Pharmacopoeia. — 9th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines. — On-line version.
3. Государственная Фармакопея СССР. — 10-е изд. — Москва: Медицина: 1968. — 1080 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — Москва: Медицина, 1987. — 336 с. — Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — Москва: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. — Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. — 396 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 2008. — 620 с. — Доповнення 3. — 2009. — 280 с. — Доповнення 4. — 2011. — 540 с.

Гризодуб Олександр Іванович. Директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д. х. н. (1990), професор (1996).

Gryzodub Oleksandr Ivanovych. D. Sc. (1990), Full Professor (1996), Chief Scientific Officer, Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines; ID ORCID: 0000-0002-6029-7825.

Гризодуб Олександр Іванович. Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Д. х. н. (1990), профессор (1996).

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Ст. науч. сотр. Д. фарм. н. (2014).

Kotov Andrey Georgievich. Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Sc. D. (2014).

Котов Андрей Георгиевич. Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Ст. н. співроб. Д. фарм. н. (2014).

УДК 615.07

Тулєєнова А. У.

Республіканське державне підприємство на праві господарського ведення «Національний центр експертизи лікарських засобів, изделий медичного назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Создание Фармакопеи ЕАЭС: принципы, подходы и встраивание в глобальную систему регулирования обращения лекарственных средств⁽¹⁾

Представлены аспекты развития фармакопейных стандартов в государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), предшествовавшие созданию Фармакопеи ЕАЭС. В соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств — членов ЕАЭС сформулированы принципы и подходы к созданию Фармакопеи ЕАЭС, освещены вопросы ее гармонизации с основными фармакопеями мира, изложены структура и статус Фармакопеи ЕАЭС. Представлена роль Фармакопейного комитета ЕАЭС в разработке Фармакопеи ЕАЭС.

Ключевые слова: Евразийский экономический союз, фармакопея, гармонизация фармакопейных требований, механизмы гармонизации, Фармакопейный комитет ЕАЭС.

UDC 615.07

Summary

Tulegenova A. U.

National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan

Development of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union: principles, approaches and integration into the global drug regulatory system⁽²⁾

The aspects of the development of pharmacopoeial standards in the Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU), which preceded the development of the EAEU Pharmacopoeia, are presented. In accordance with the Concept for Harmonization of Pharmacopoeial Standards of the EAEU Member States, principles and approaches to the development of the EAEU Pharmacopoeia are formulated, and issues of its harmonization with the leading world pharmacopoeias are covered. The structure and status of the EAEU Pharmacopoeia are discussed. The role of the EAEU Pharmacopoeial Committee in the development of the EAEU Pharmacopoeia is shown.

Keywords: Eurasian Economic Union, Pharmacopoeia, harmonization of pharmacopoeial requirements, harmonization mechanisms, EAEU Pharmacopoeial Committee.

УДК 615.07

Резюме

Тулєєнова А. У.

Республіканське державне підприємство на праві господарського ведення «Національний центр експертизи лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки» Міністерства охорони здоров'я Республіки Казахстан

Створення Фармакопеї ЄАЕС: принципи, підходи і вбудовування у глобальну систему регулювання обігу лікарських засобів⁽³⁾

Представлено аспекти розвитку фармакопейних стандартів у державах — членах Євразійського економічного союзу (ЄАЕС), що передували створенню Фармакопеї ЄАЕС. Відповідно до Концепції гармонізації фармакопейних стандартів держав — членів ЄАЕС сформульовано принципи та підходи до створення Фармакопеї ЄАЕС, висвітлено питання її гармонізації з основними фармакопеями світу, викладено структуру і статус Фармакопеї ЄАЕС. Представлено роль Фармакопейного комітету ЄАЕС у розробці Фармакопеї ЄАЕС.

Ключові слова: Євразійський економічний союз, фармакопея, гармонізація фармакопейних вимог, механізми гармонізації, Фармакопейний комітет ЄАЕС.

(1) Основное содержание настоящей статьи представлено в докладе на Фармакопейной конференции Европейской ассоциации производителей парентеральных лекарственных средств (PDA) в Вене 29-30 мая 2018 г.

(2) The main content of this article was presented in the report on the Pharmacopoeial Conference of the European Association of Parenteral Drug Manufacturers (PDA) in Vienna on 29-30 May, 2018.

(3) Основний зміст цієї статті представлено в доповіді на Фармакопейній конференції Європейської асоціації виробників парентеральних лікарських засобів (PDA) у Відні 29-30 травня 2018 р.

Евразийский экономический союз представляет собой международную организацию региональной экономической интеграции, обладающую международной правосубъектностью и учрежденную Договором о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года (Рис. 1). В рамках ЕАЭС обеспечивается свобода движения товаров, а также услуг, капитала и рабочей силы и проведение скоординированной, согласованной или единой политики в отраслях экономики. Датой основания ЕАЭС принято считать дату вступления в силу Договора о ЕАЭС — 1 января 2015 года. Постоянно действующим регулирующим органом ЕАЭС является Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК).

Нормативная база в области регулирования общего рынка лекарственных средств включает Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС от 23 декабря 2014 г., вступившее в силу 12 февраля 2016 г., нормативные акты ЕАЭС, гармонизированные с документами ИСН, ЕМА, FDA, WHO и др., а также национальное законодательство государств — членов ЕАЭС. Дата вступления в силу нормативных актов ЕАЭС

(II уровень) определяет дату официального начала работы фармацевтического рынка ЕАЭС (6 мая 2017 г.).

Развитие национальных фармакопейных стандартов в государствах — членах ЕАЭС осуществлялось различными путями (Табл. 1). В отсутствие национальной фармакопеи официальное признание основных фармакопей мира — Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.), Британской Фармакопеи (BP) и Фармакопеи США (USP) — было осуществлено в Республике Казахстан (Приказ Комитета фармации МЗ РК № 21 от 11 февраля 2004 г.). Для приобретения опыта разработки фармакопейных стандартов республики (кроме Кыргызской республики) стали официальными наблюдателями Европейской фармакопейной комиссии. В последующем Казахстан и Российская Федерация вступили в Фармакопейную конвенцию США, вначале в статусе официальных наблюдателей, а затем как полноправные члены. В настоящее время национальные фармакопеи Республики Беларусь и Республики Казахстан (Рис. 2) выдержали два издания и полностью гармонизированы с Ph. Eur. как базовой фармакопеей. Помимо этого Государственная Фармакопея Республи-

Рисунок 1



Евразийский экономический союз

Таблица 1

Развитие и использование фармакопейных стандартов в государствах — членах ЕАЭС

Республика Беларусь	Республика Казахстан	Российская Федерация	Республика Армения	Кыргызская республика
	Официальное признание Ph. Eur., BP и USP			
Официальные наблюдатели Европейской фармакопейной комиссии				
Члены Фармакопейной конвенции США				
Государственная Фармакопея Республики Беларусь (I-III тома) I изд.: 2007 – 2009 гг. II изд.: с 2013 г.	Государственная Фармакопея Республики Казахстан (I-III тома) I изд.: 2008 г., 2015 г. II изд.: с 2016 г.	Государственная Фармакопея Российской Федерации XII изд. (1 – 2 части): 2007 г. XIII изд.: 2016 г.	Использование Ph. Eur., BP и USP	
Разрешение EDQM и USP на использование Ph. Eur. и USP				
	Разрешение МНРА на использование BP			

ки Казахстан (ГФ РК) содержит требования, гармонизированные с BP и USP. Официальное разрешение на использование стандартов основных фармакопей мира было предоставлено обладателями их авторских прав — Европейским директором по качеству лекарственных средств Совета Европы (EDQM), Фармакопейной конвенцией США (USP) и Агентством Великобритании по регулированию обращения лекарственных средств и продуктов для здоровья (MHRA). Государственная Фармакопея Российской Федерации насчитывает более 250 лет существования. В настоящее время действует ее 13-е издание и проводится подготовка к выпуску 14-го издания (Рис. 2).

Фармакопея ЕАЭС базируется на ряде основополагающих документов, регламентирующих принципы и подходы к ее созданию, а также регулирующих деятельность Фармакопейного комитета ЕАЭС (ФК ЕАЭС) как органа по разработке и одобрению фармакопейных статей. В процессе создания Фармакопеи ЕАЭС сле-

дует выделить три этапа, два из которых являются подготовительными, а третий включает непосредственно разработку фармакопейных статей. На первом этапе были разработаны и утверждены такие документы, как Концепция гармонизации фармакопей государств — членов ЕАЭС [1], Положение о Фармакопейном комитете ЕАЭС [2] и Положение о наблюдателях и порядке их участия в работе Фармакопейного комитета ЕАЭС [3]. Второй этап включает подготовку Руководства по разработке фармакопейных статей Фармакопеи ЕАЭС, Порядка рассмотрения проектов фармакопейных статей Фармакопеи ЕАЭС и составление Перечня специализированных экспертных групп ФК ЕАЭС. В настоящее время указанные документы находятся в процессе рассмотрения ФК ЕАЭС. На этом же этапе предусмотрены подготовка и подписание Меморандума о взаимопонимании между ЕЭК и EDQM, а также договора на его основе, регламентирующего порядок использования в Фармакопее ЕАЭС

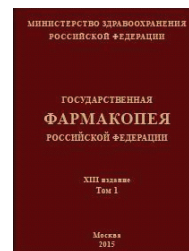
Рисунок 2



Государственная Фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ)



Государственная Фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК)



Государственная Фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ)

Национальные фармакопеи государств — членов ЕАЭС

текстов, материалов и стандартных образцов Европейской Фармакопеи.

Концепция гармонизации фармакопей государств — членов ЕАЭС определяет следующие важнейшие аспекты в создании Фармакопеи ЕАЭС:

- роль Руководства ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика (GPhP)»;
- модель и принципы создания Фармакопеи ЕАЭС;
- типы и механизмы гармонизации;
- фармакопей, на основе которых должна быть создана Фармакопея ЕАЭС:
 - национальные фармакопей (ГФ РБ, ГФ РК и ГФ РФ);
 - основные фармакопей мира (Ph. Eur., USP, BP);
- базовую фармакопею (Ph. Eur.).

В основу создания Фармакопеи ЕАЭС положены следующие принципы и подходы:

- учет истории формирования национальных фармакопей и их различий;
- использование опыта гармонизации фармакопейных стандартов на глобальном и региональном уровнях;
- гармонизация Фармакопеи ЕАЭС с основными фармакопеями мира;
- соблюдение авторских прав обладателей основных фармакопей мира;
- участие бизнес-сообщества, научных и общественных организаций, иных независимых экспертов в создании Фармакопеи ЕАЭС;
- признание права включать гармонизированные статьи Фармакопеи Союза в национальные фармакопей.

Одним из ключевых принципов создания Фармакопеи ЕАЭС является гармонизация с основными фармакопеями мира. Примечательно, что наряду с данным понятием нередко используется равноценный ему термин «конвергенция». Гармонизация представляется обязательным условием функционирования фармацевтического рынка ЕАЭС. Она позволяет унифицировать требования к качеству лекарственных средств, производимых на промышленных предприятиях государств — членов ЕАЭС, и лекарственных средств зарубежных производителей.

Фармакопейная гармонизация на глобальном уровне, как правило, осуществляется на основе соответствующих официальных документов (меморандумы, договоры, соглашения и др.), подписанных между заинтересованными фармакопейными или регуляторными органами. При создании Фармакопеи ЕАЭС пред-

усмотрено подписание аналогичных документов между ЕЭК с одной стороны и EDQM, USP, MHRA с другой.

Гармонизация с основными фармакопеями мира, несмотря на ряд общих условий, имеет отличительные особенности при использовании ее механизмов. Гармонизация с Ph. Eur. как базовой фармакопеей предполагает применение ее полного механизма. EDQM предоставляет право на перевод, копирование, адаптирование текстов и материалов Ph. Eur. в Фармакопее ЕАЭС. Допускается включение (инкорпорирование) собственных текстов Фармакопеи ЕАЭС в тексты базовой фармакопеи. В процессе реализации такого механизма целесообразно сохранение нумерации и названий разделов и монографий Ph. Eur. При этом нумерация текстов базовой фармакопеи может сохраняться в рамках собственной системы кодирования текстов Фармакопеи ЕАЭС. Гармонизация с Ph. Eur. может носить билатеральный характер, что означает возможность двустороннего использования фармакопейных текстов. При гармонизации с BP и USP допускаются как полный, так и селективный (частичный) механизмы. Общим условием гармонизации с основными фармакопеями мира является обязательность указания или ссылки на использованные тексты или обозначение использованных текстов специальным символом.

Гармонизация Фармакопеи ЕАЭС с основными фармакопеями мира позволяет обеспечить:

- конкурентоспособность фармацевтической продукции производителей ЕАЭС и выход ее на мировой рынок;
- устранение барьеров и ограничений для обращения лекарственных средств на рынке ЕАЭС;
- качество проведения экспертизы лекарственных средств при регистрации в рамках ЕАЭС;
- единство требований Фармакопеи ЕАЭС и нормативных актов ЕАЭС, в свою очередь гармонизированных с международными требованиями.

Издание Фармакопеи ЕАЭС предусмотрено в двух томах, каждый из которых имеет три части (выпуска). Первый том включает общие требования к качеству лекарственных средств и методам их испытания, а второй том — частные требования на субстанции для фармацевтического применения и лекарственные препараты в различных лекарственных формах. Наряду с основными томами в рамках одного издания предполагается несколько дополне-

ний. Фармакопейные статьи на лекарственные средства, применяемые исключительно в ветеринарии, предположительно могут быть изданы в виде отдельного тома.

Фармакопейные тексты Фармакопеи ЕАЭС в зависимости от степени обязательности требований могут быть классифицированы следующим образом:

- общие сведения (ОС);
- общие фармакопейные статьи (ОФС);
- частные фармакопейные статьи (ЧФС);
- приложения (П).

Степень обязательности требований фармакопейных текстов убывает в следующем порядке:

ЧФС > ОФС > ОС > П.

В результате гармонизации с основными фармакопеями мира Фармакопея ЕАЭС может включать:

- только заимствованные тексты;
- как собственные, так и заимствованные тексты;
- только собственные тексты.

В свою очередь, собственные тексты Фармакопеи ЕАЭС не должны противоречить заимствованным текстам, могут дополнять их, включая дополнительные требования, альтернативные и гибкие методики, а также информационные материалы.

Фармакопея ЕАЭС, как и любая другая фармакопея, должна быть обеспечена системой собственных стандартных образцов. Для решения вопросов, связанных с разработкой и аттестацией стандартных образцов, при ФК ЕАЭС организована специализированная экспертная группа, одним из направлений деятельности которой является составление Реестра стандартных образцов Фармакопеи ЕАЭС. В качестве стандартных образцов Фармакопеи ЕАЭС могут использоваться собственные стандартные образцы, стандартные образцы фармакопей государств — членов ЕАЭС и основных фармакопей мира.

Создание Фармакопеи ЕАЭС невозможно без мощной лабораторной базы, предназначенной для валидации и верификации аналитических методик, а также других фармакопейных исследований. В настоящее время лабораторная база Фармакопеи ЕАЭС включает:

- 8 лабораторий, сертифицированных на соответствие требованиям международного стандарта ИСО/МЭК 17025;
- 12 лабораторий, сертифицированных на соответствие требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP);

— 4 лаборатории, прошедшие преквалификацию ВОЗ и признанные соответствующими стандарту ВОЗ «Надлежащая практика лабораторий по контролю качества фармацевтической продукции»;

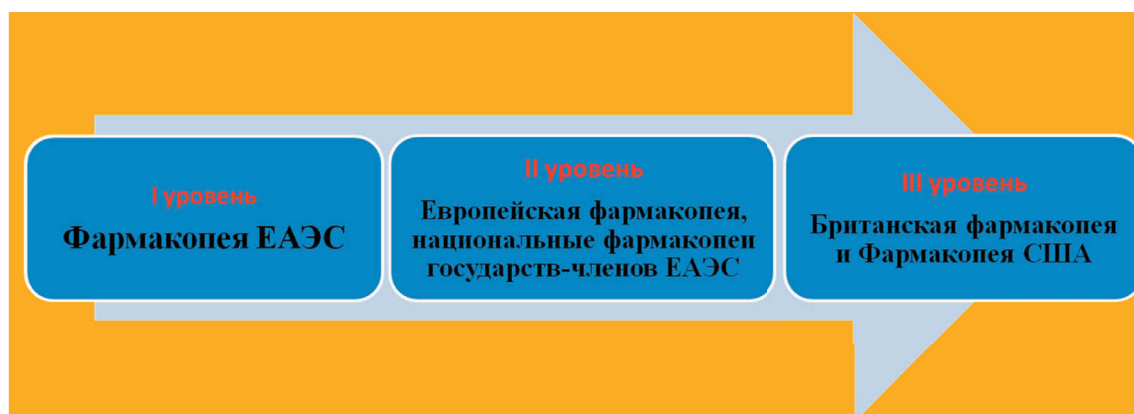
— 8 лабораторий, являющихся ассоциированными членами сети официальных лабораторий контроля качества лекарственных средств Совета Европы (OMCL GEON).

Фармакопея ЕАЭС имеет статус региональной фармакопеи и носит обязательный характер для всех субъектов фармацевтического рынка ЕАЭС. Ее требования распространяются на лекарственные средства как для медицинского, так и ветеринарного применения, обращающиеся на рынке ЕАЭС. Она утверждается и вводится в действие решением Коллегии ЕЭК, подлежит пересмотру и обновлению не реже одного раза в пять лет. Организация подготовки издания Фармакопеи ЕАЭС и ее последующего регулярного обновления обеспечивается ЕЭК. В настоящее время Фармакопея ЕАЭС включена в индекс фармакопей мира под эгидой ВОЗ.

Применение фармакопей в рамках ЕАЭС должно осуществляться в соответствии с принципом приоритетности (значимости), сущность которого заключается в следующем. Если в фармакопее I уровня приоритетности необходима фармакопейная статья отсутствует либо устарела, то применяется соответствующая фармакопейная статья фармакопеи II уровня. При аналогичном положении в случае фармакопеи II уровня возможно использование соответствующей фармакопейной статьи фармакопеи III уровня. Распределение фармакопей по уровням приоритетности в рамках ЕАЭС соответствует порядку, изображенному на Рис. 3.

Для рассмотрения и одобрения фармакопейных текстов, предназначенных для включения в Фармакопею ЕАЭС, 2 февраля 2017 г. сформирован ФК ЕАЭС. Компетенция, порядок деятельности и формирования ФК ЕАЭС определяются Положением [2]. Состав ФК ЕАЭС формируется из представителей государств — членов ЕАЭС и насчитывает в настоящее время 35 членов. Руководит деятельностью ФК ЕАЭС председатель и 2 заместителя председателя. Организационное и техническое обеспечение деятельности ФК ЕАЭС осуществляет секретариат из 4 сотрудников ЕЭК. Плановые заседания ФК ЕАЭС проводятся ежемесячно: 4 заседания в очном режиме, а остальные — в режиме видеоконференции. В основу деятельности ФК ЕАЭС положены принципы законности, добровольности, открытости, гласности, равно-

Рисунок 3



Принцип приоритетности в применении фармакопей в рамках ЕАЭС

правления участников, коллегиальности принятия решений и учет интересов субъектов обращения лекарственных средств.

В соответствии с международным опытом в работе ФК ЕАЭС предусмотрено участие наблюдателей. Порядок их участия в работе ФК ЕАЭС определяется Положением [3]. В качестве наблюдателей могут быть представители фармакопейных и регуляторных органов стран, не входящих в ЕАЭС, неправительственных организаций, национальных и международных фармацевтических ассоциаций, ассоциаций производителей лекарственных средств и др. Численность наблюдателей составляет не более двух представителей от одной организации. Наблюдателям предоставляется право присутствия на заседаниях ФК ЕАЭС, ознакомления с материалами, участия в обсуждении и внесении предложений, однако они не имеют права участвовать в процедуре принятия решений и голосования. Для получения статуса наблюдателя необходима подача официального заявления на имя члена Коллегии (министра) по техническому регулированию ЕЭК с приложением необходимой информации о заявителе.

С момента основания ФК ЕАЭС проведена значительная работа по созданию Фармакопеи ЕАЭС и разработке документов, определяющих эту деятельность. В настоящее время

проведено 17 заседаний Фармакопейного комитета ЕАЭС, на которых рассмотрено и одобрено 160 проектов общих фармакопейных статей. Подготовлена к выпуску первая часть I тома Фармакопеи ЕАЭС с собственной системой кодирования фармакопейных текстов. Продолжается работа по формированию последующих томов и частей Фармакопеи ЕАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза. – Утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119.
2. Положение о Фармакопейном комитете Евразийского экономического союза. – Утверждено решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 121.
3. Положение о наблюдателях и порядке их участия в работе Фармакопейного комитета Евразийского экономического союза.

Тулегенова Ардак Уринбасаровна. Заместитель председателя Фармакопейного комитета ЕАЭС, д. фарм. н., профессор.

Tulegenova Ardak Urinbasarovna. Deputy Chairman of the EAEU Pharmacopoeia Committee, Ph. D., Full Professor.

Тулегенова Ардак Уринбасарівна. Заступник голови Фармакопейного комітету ЄАЕС, д. фарм. н., професор.