

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

### 1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Положения раздела 1. *Общие сведения* распространяются на все тексты Фармакопеи Евразийского экономического Союза.

- ▶ *Фармакопея Евразийского экономического союза* представляет собой свод региональных требований и положений, устанавливающих предельный допустимый уровень качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке Евразийского экономического союза. В текстах фармакопеи приводится сокращенное ее название – Фармакопея Союза. В ряде случаев может использоваться слово «фармакопея», которое подразумевает Фармакопею Союза.

Тексты Фармакопеи Союза включают общие сведения, общие разделы, фармакопейные статьи и приложения, которые публикуются на русском языке и являются официальными.

*Фармакопейная статья (фармакопейная монография)* представляет собой статью (монографию), устанавливающую требования и положения фармакопеи к лекарственным средствам, вспомогательным веществам и материалам, а также испытаниям и методам их проведения.

Фармакопейные статьи могут быть общими и частными.

*Общая фармакопейная статья (общая фармакопейная монография)* представляет собой фармакопейную статью (фармакопейную монографию), устанавливающую общие требования и положения к качеству и упаковке лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, а также испытаниям, методам их проведения и используемым реактивам.

*Частная фармакопейная статья (частная фармакопейная монография)* представляет собой фармакопейную статью (фармакопейную монографию), устанавливающую специальные требования к качеству конкретных лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов. ◀

Ссылка в материалах фармакопеи на фармакопейную статью и (или) ее раздел означает, что лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы соответствуют требованиям данной фармакопейной статьи. Название фармакопейной статьи, на которую приводится ссылка, и ее номер выделяются курсивом.

Требования фармакопеи на лекарственные препараты должны выполняться на всем протяжении их срока хранения. Фармакопейная статья не регламентирует срок хранения лекарственного препарата и (или) его спецификацию качества для вскрытой упаковки, которые должны быть согласованы с уполномоченным органом. Требования фармакопейных статей на любые другие материалы (активная фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество и др.), должны выполняться на всем протяжении

их периода использования. Срок хранения и время, от которого отсчитывается срок хранения, должны быть согласованы с уполномоченным органом на основании экспериментальных результатов исследования стабильности.

- Требования фармакопейных статей могут носить обязательный, рекомендательный и информационный характер. ◀ Требования частных фармакопейных статей являются обязательными при отсутствии других указаний, изложенных в *1. Общие сведения* или общих фармакопейных статьях. Общие фармакопейные статьи становятся обязательными, если на них приводится ссылка в частной фармакопейной статье, за исключением случаев, когда ссылка имеет информационный или рекомендательный характер.

Активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственные препараты и другие материалы, описываемые в фармакопейных статьях, предназначены для применения как в медицине, так и ветеринарии, при отсутствии особого указания об использовании только в одной из данных областей.

**Системы качества.** Стандарты качества, установленные в фармакопейных статьях, применимы к рассматриваемым лекарственным средствам, вспомогательным веществам и материалам лишь при условии их производства в рамках соответствующей системы качества. Система качества должна обеспечивать постоянное соответствие лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов требованиям фармакопейных стандартов.

**Альтернативные методики.** Все испытания и методики, приведенные в фармакопее, являются официальными и составляют основу фармакопейных стандартов качества.

По согласованию с уполномоченным органом при контроле качества лекарственных средств могут использоваться альтернативные методики. Альтернативные методики, включаемые в спецификации качества производителя и (или) нормативные документы по качеству, должны обеспечивать возможность принятия такого же однозначного решения о соответствии лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи, как и при использовании официальных методик. ► Альтернативность предложенных методик подтверждается путем проведения валидации по тем же валидационным характеристикам, что и в случае фармакопейных методик. Валидация аналитических методик должна проводиться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи *Валидация аналитических методик*. ◀ В случае сомнений и разногласий основополагающими являются только фармакопейные методики анализа.

**Подтверждение соответствия требованиям фармакопеи.** (1) Лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал считаются фармакопейного качества лишь при его соответствии всем требованиям частной фармакопейной статьи. Данное условие не означает необходимость выполнения производителем всех испытаний, описанных в частной фармакопейной статье, при оценке соответствия фармакопее до выпуска лекарственного препарата в обращение. Производитель может быть уверенным в фармакопейном качестве лекарственного средства на основании данных его разработки, сопровождаемых стратегией его контроля и данными, полученными, например, при валидации производственного процесса.

(2) Улучшенный подход к контролю качества может предусматривать использование процессно-аналитической технологии и/или стратегии испытаний при выпуске в режиме реального времени (включая выпуск по параметрам производственного процесса) как единственной альтернативы испытаниям готового продукта. Испытания при выпуске в режиме реального времени в условиях, признанных приемлемыми уполномоченным органом, не исключают, таким образом, необходимость соответствовать фармакопейным требованиям.

(3) Сокращение испытаний на животных: фармакопея предусматривает постепенный отказ от испытаний с использованием животных путем замены, сокращения, усовершенствования испытаний в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Для подтверждения соответствия требованиям фармакопеи, как показано выше (1), производители могут устанавливать дополнительные системы для контроля постоянства производства. По согласованию с уполномоченным органом выбор испытаний для оценки соответствия требованиям фармакопеи, включающих испытания на животных, осуществляется таким образом, чтобы минимизировать по возможности их использование.

**Квалификация материалов.** Некоторые материалы, требования к которым установлены в частных фармакопейных статьях, могут производиться с различным качеством в зависимости от их назначения. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье ее требования распространяются на все квалификации (категории, формы, марки, классы) материалов. В некоторых частных фармакопейных статьях, например, на вспомогательные вещества, в качестве дополнительной информации может быть приведен перечень функциональных характеристик вещества, важных для его использования. Кроме того, в частной фармакопейной статье для информации могут быть приведены методики определения одной или нескольких таких характеристик. ► Информационный или рекомендательный характер сведений на вспомогательные вещества указан в общей фармакопейной статье 5.15. *Функциональные характеристики вспомогательных веществ.* ◀

**Валидация фармакопейных методик.** Методики испытания, приведенные в общих и частных фармакопейных статьях, валидированы в соответствии с общепринятой научной практикой и современными рекомендациями по валидации аналитических методик. При отсутствии других указаний в общей и частной фармакопейных статьях проведение валидации аналитической методики не требуется.

**Выполнение фармакопейных методик.** При выполнении фармакопейных методик исполнитель должен оценить (верифицировать), подходит ли методика в реальных условиях использования и в какой степени подходит для подтверждения соответствия требованиям частных и общих фармакопейных статей, а также систем качества. ► Оценка пригодности фармакопейной методики и степени ее пригодности должна проводиться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи *Верификация фармакопейных методик.* ◀

**Принятая терминология.** Термин «уполномоченный орган (организация)» означает орган (организацию), наделенный(ую) правом принятия решений по вопросам обращения лекарственных средств.

Выражение «при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа» означает, что требования фармакопейной статьи должны быть выполнены, если только по разрешению уполномоченного органа в эти требования не внесены изменения или исключения, обоснованные для определенного случая.

В некоторых фармакопейных статьях или других текстах при описании реактива, микроорганизма, методики испытания и т.д. используется термин «подходящий» или «пригодный». Если при этом критерии их пригодности не описаны в фармакопейной статье, пригодность должна быть подтверждена перед уполномоченным органом.

► В фармакопее используют следующие ключевые термины и их определения.

*Лекарственное средство* – средство, представляющее собой или содержащее вещество или комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения его физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического или метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека.

*Лекарственный препарат* – лекарственное средство в виде лекарственной формы.

*Лекарственная форма* – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта.

*Субстанция для фармацевтического применения* – субстанция, предназначенная для производства и изготовления лекарственных препаратов.

*Активная фармацевтическая субстанция (фармацевтическая субстанция)* – субстанция для фармацевтического применения, содержащая действующее(ие) вещество(а) химического, растительного, животного и человеческого происхождения.

*Вспомогательное вещество* – субстанция для фармацевтического применения, не являющаяся активной фармацевтической субстанцией для данного лекарственного препарата и предназначенная для создания лекарственной формы с определенными свойствами. ◀

**Ссылки на регуляторные документы.** Общие и частные фармакопейные статьи могут содержать ссылки на нормативные правовые акты Союза. Данные ссылки представлены пользователям фармакопеи для информации. Включение такой ссылки не изменяет статус указанного документа, который может быть обязательным или рекомендательным.

## 1.2. ИНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ НА ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

**Количество вещества.** В испытаниях с численно заданными пределами или в методиках количественного определения указывается приблизительное количество испытуемой пробы. Количество вещества, которое может отклоняться в пределах не более 10 % от указанного в фармакопейной статье количества, точно взвешивают или отмеряют, и все вычисления производят с использованием полученного точного количества. Если пределы в испытании не заданы численно, а определяются путем сравнения со стандартным образцом при тех же условиях, в испытаниях используют строго указанное в фармакопейной статье количество анализируемой пробы. Реактивы всегда применяют в указанных количествах.

Количество вещества взвешивают или отмеряют в соответствии с указанной степенью точности. Точность взвешивания должна составлять  $\pm 5$  единиц после последней указанной в фармакопейной статье цифры (например, навеска 0,25 г должна быть взята в пределах от 0,245 г до 0,255 г). Объемы отмеривают следующим образом. Если после десятичной запятой стоит 0 или число, заканчивающееся 0 (например, 10,0 мл или 0,50 мл), требуемый объем отмеряют с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Объем жидкости, выраженный в микролитрах, отмеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

Однако в некоторых случаях точность, с которой указывают количество вещества, может не соответствовать числу значащих цифр, указанных в заданных количественных пределах. Взвешивание и измерение в данных случаях должны проводиться с более высокой точностью.

**Оборудование и аналитические операции.** Мерная посуда должна отвечать требованиям класса А соответствующего стандарта Международной организации по стандартизации (ISO). ► Допускается использование мерной посуды класса точности 1 соответствующего стандарта государства-члена Союза при условии подтверждения, что замена мерной посуды класса А на мерную посуду класса 1 не увеличивает значение расширенной неопределенности результата испытания. ◀

Аналитические операции, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, проводят при температуре от 15 °С до 25 °С.

Сравнительные испытания, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, выполняют с использованием идентичных пробирок из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским основанием и внутренним диаметром 16 мм, так как указываемые объемы жидкостей рассчитаны для данного диаметра; пробирки с большим внутренним диаметром могут применяться при условии корректирования объема используемой жидкости (общая фармакопейная статья 2.1.5). Сравнение равных объемов жидкостей выполняют по направлению вниз вдоль вертикальной оси пробирок на белом или, при необходимости, черном фоне. Испытание проводят в рассеянном свете.

Если для проведения испытания или количественного определения требуется использовать растворитель с растворенным в нем индикатором и при этом не предусмотрен контрольный опыт, растворитель предварительно нейтрализуют по данному индикатору.

**Водяная баня.** Термин «водяная баня» означает баню с кипящей водой, при отсутствии указаний в частной фармакопейной статье другой температуры воды.

Допускается использование других способов нагревания, если обеспечивается температура, близкая, но не выше 100 °С или другой указанной температуры.

**Высушивание и прокаливание до постоянной массы.** Термины «высушивание до постоянной массы» или «прокаливание до постоянной массы» означают, что результаты двух последовательных взвешиваний не должны отличаться более чем на 0,5 мг; продолжительность дополнительного высушивания или прокаливания перед вторым взвешиванием определяется свойствами и количеством высушиваемого или прокаливаемого остатка.

В тех случаях, когда требуется высушивание в эксикаторе или в вакууме, высушивание осуществляется в соответствии с условиями, описанными в общей фармакопейной статье 2.2.32. *Потеря в массе при высушивании.*

**Реактивы.** Надлежащее выполнение аналитических операций, описанных в фармакопее, и достоверность получаемых результатов зависит, в частности, от качества используемых реактивов. Спецификации на реактивы приведены в общих фармакопейных статьях раздела 4. *Реактивы.* При проведении испытаний предполагается использование реактивов квалификации «аналитическая степень чистоты»; для некоторых реактивов в спецификации включают испытания для определения пригодности.

**Растворители.** Если в фармакопейной статье не указывается название растворителя, термин «раствор» означает водный раствор.

► Термин «вода» означает воду очищенную. ◀ Для проведения описанных в фармакопее аналитических операций или приготовления реактивов используют воду, соответствующую требованиям частной фармакопейной статьи *Вода очищенная (0008)*, за исключением требований к содержанию бактериальных эндотоксинов (*Воды очищенной нерасфасованный продукт*) и микробиологической чистоты (*Вода очищенная в упаковке*). Термин «вода дистиллированная» означает воду очищенную, полученную методом дистилляции.

Термин «этанол» без указания квалификации означает этанол безводный. Термин «спирт» без указания квалификации означает 96 % (об/об) этанол. Другие степени разбавления обозначают термином «этанол» или «спирт» с указанием содержания этанола (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O) в объемных процентах.

**Способы выражения содержания.** При определении содержания выражение «процент» используется в зависимости от условий в одном из трех значений:

- массовый процент (*м/м*), выражающий количество граммов вещества в 100 граммах готового продукта;
- объемный процент (*об/об*), выражающий количество миллилитров вещества в 100 миллилитрах готового продукта;

- – массо-объемный процент (*м/об*), выражающий количество граммов вещества в 100 миллилитрах готового продукта. ◀

Обозначение миллионной доли или части на миллион (или ppm) ► и миллиардной доли или части на миллиард (или ppb) ◀ подразумевает массовое соотношение, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

- Количества жидких веществ и растворов, применяемых при приготовлении смесей, могут указываться в виде соотношения по объему (*об/об*). ◀

**Температура.** Если в аналитических методиках не указаны значения температуры, используют следующие общие термины:

В морозильной камере	ниже – 15 °С
В холодильнике	от 2 °С до 8 °С
В прохладном месте	от 8 °С до 15 °С
► Теплый	от 40 °С до 50 °С
Горячий	от 80 °С до 90 °С
Температура «водяной бани»	от 98 °С до 100 °С
Температура «ледяной бани»	0 °С ◀

### 1.3. ОБЩИЕ РАЗДЕЛЫ (ГЛАВЫ) И ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

- Названия общих разделов (глав) и общих фармакопейных статей приводят на русском языке. В ряде случаев (например, в общих фармакопейных статьях на лекарственные формы) допускается дополнительное указание названий на латинском языке.

**Общие разделы (главы).** Общие разделы (главы) фармакопеи могут включать несколько общих фармакопейных статей, объединенных по типам объектов фармакопейной стандартизации, видам испытаний и методам их проведения, характеру требований и т.д. Например, общие разделы (главы) могут содержать общие фармакопейные статьи на физические и физико-химические методы испытаний, биологические методы испытаний, упаковку и материалы упаковки, реактивы и др.

**Общие фармакопейные статьи.** Субстанции для фармацевтического применения, лекарственные препараты и другие материалы, описанные в частных фармакопейных статьях, должны также отвечать требованиям соответствующей общей фармакопейной статьи.

Общие фармакопейные статьи распространяются на все субстанции для фармацевтического применения и лекарственные препараты согласно области применения данных общих статей, за исключением случаев, когда это применение ограничивается указаниями в частных фармакопейных статьях или в вводной части общей фармакопейной статьи, например, только для субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов, описанных в частной фармакопейной статье.

Общая фармакопейная статья на ту или иную лекарственную форму распространяется на все лекарственные препараты, произведенные в данной лекарственной форме. Для конкретного лекарственного препарата требования соответствующей общей

фармакопейной статьи необязательно являются исчерпывающими и могут быть дополнены по согласованию с уполномоченным органом.

Общие и частные фармакопейные статьи взаимно дополняют друг друга. Если требования общей фармакопейной статьи не применимы к определенному лекарственному препарату, об этом указывают в частной фармакопейной статье.

**Упаковка.** Материалы, применяемые для упаковки, описаны в общем разделе 3.1 Фармакопеи Союза. Для материалов, используемых для производства упаковки, особенно полимерных материалов, применяют общие названия, каждое из которых охватывает ряд материалов, отличающихся как свойствами основного компонента, так и используемыми добавками. Методики испытаний и допустимые пределы показателей качества зависят от конкретного состава материала и, таким образом, применимы только к материалам, состав которых соответствует вводной части его спецификации. Использование материалов с другим составом, методик испытаний и допустимых пределов показателей их качества должно быть согласовано с уполномоченным органом.

Спецификации на упаковку, включенные в общий раздел 3.2 Фармакопеи Союза, разработаны для упаковок всех указанных категорий. Однако, учитывая большое разнообразие существующих упаковок и вероятность появления новых упаковок, не исключается возможность использования упаковок, соответствующих другим спецификациям, при согласовании с уполномоченным органом.

В фармакопейных статьях могут быть приведены ссылки на определения и спецификации упаковок, содержащиеся в разделе 3.2. *Упаковка*. В разделах *Определение* и *Производство* общих фармакопейных статей на лекарственные формы может содержаться требование по использованию определенного типа упаковки. В разделе *Хранение* некоторых фармакопейных статей может указываться тип рекомендуемой упаковки.

#### 1.4. ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

► Частная фармакопейная статья может включать следующие разделы. ◀

##### *НАЗВАНИЯ*

► Названия частных фармакопейных статей приводят на русском языке, а также латинском и английском языках.

В названиях частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения указывают международное непатентованное название (МНН), а при его отсутствии – общепринятое название действующего вещества. При необходимости оно дополняется названием аниона или катиона и степенью гидратации.

В названиях частных фармакопейных статей на лекарственные препараты дополнительно указывают вид лекарственной формы. ◀

##### *ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ*

- Относительные атомные массы и относительные молекулярные массы указывают в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения. ◀

Относительная атомная масса ( $A_r$ ) или относительная молекулярная масса ( $M_r$ ) указывается, в случае приемлемости, в начале частной фармакопейной статьи. Относительную атомную и относительную молекулярную массы, молекулярную и графическую формулы приводят в информационных целях.

#### *РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА ХИМИЧЕСКОЙ РЕФЕРАТИВНОЙ СЛУЖБЫ*

Регистрационные номера Химической реферативной службы (CAS) включаются, в случае применимости, в частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического применения для информации с целью предоставления пользователям удобного к ней доступа. Регистрационные номера CAS являются зарегистрированной торговой маркой Американского химического общества.

#### *ОПРЕДЕЛЕНИЕ*

Положения, указанные в разделе *Определение* частной фармакопейной статьи, представляют собой официальное определение субстанции для фармацевтического применения, лекарственного препарата или другого материала, являющегося предметом частной фармакопейной статьи.

**Пределы содержания.** Пределы содержания, указанные в частной фармакопейной статье, означают пределы, полученные с использованием методики, приведенной в разделе *Количественное определение*.

**Лекарственное растительное сырье.** В частных фармакопейных статьях на лекарственное растительное сырье в разделе *Определение* указывается предмет статьи, например, цельное сырье или сырье, измельченное в порошок. Если частная фармакопейная статья распространяется на лекарственное растительное сырье в нескольких состояниях, например, цельное или измельченное в порошок сырье, то это указывается в определении.

#### *ПРОИЗВОДСТВО*

Положения, приведенные в разделе *Производство* частной фармакопейной статьи, предназначены для выделения некоторых важных аспектов процесса производства и необязательно являются исчерпывающими. В разделе содержатся обязательные требования к производителю при отсутствии других указаний. Они могут относиться, например, к исходным материалам, технологическому процессу, его валидации и контролю, внутрипроизводственному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском на каждой серии или выбранных сериях готового продукта. Данные требования необязательно могут быть подтверждены при независимом контроле образцов готового продукта. Уполномоченным органом может быть установлено выполнение требований, например, путем проверки полученных от производителя данных, или при инспектировании производства, или испытании соответствующих образцов.

Отсутствие в частной фармакопейной статье раздела *Производство* не означает, что требования к процессам производства, например, указанные выше, не должны выполняться.

**Выбор вакцинного штамма. Выбор состава вакцины.** В разделе *Производство* частной фармакопейной статьи на вакцину могут быть указаны характеристики вакцинного штамма или ее состав. При отсутствии других указаний методики испытаний, описываемые в разделе для подтверждения данных характеристик, приводятся для информации в качестве примера подходящих методик. По разрешению уполномоченного органа без проведения валидации могут использоваться другие методики испытаний при условии их сравнения с методиками, описанными в частной фармакопейной статье.

### *ВОЗМОЖНАЯ ФАЛЬСИФИКАЦИЯ*

В связи с увеличением количества случаев фальсификации лекарственных средств и активизации подобной деятельности для пользователей фармакопеи должна быть доступной любая информация с целью содействия обнаружению фальсифицированных материалов (т.е. активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции).

С этой целью методика обнаружения возможных фальсификатов и соответствующие пределы содержания вместе с указанием, что все стадии производства и поставки сырья и материалов являются предметом соответствующих систем качества, могут включаться в данный раздел частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения, для которых имел место или присутствует риск преднамеренной контаминации. Частота испытаний, проводимых производителями или пользователями (например, производителями промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции, соответственно), зависит от оценки рисков, учитывающей уровень сведений о полной цепи поставок и региональных требованиях.

Данный раздел устанавливает требования для полной цепи поставок от производителей до пользователей (например, производителей промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции, соответственно). Отсутствие в частной фармакопейной статье данного раздела не означает, что требования, например, указанные выше, не должны выполняться.

### *СВОЙСТВА*

- Раздел *Свойства* приводится в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения. ◀

Сведения, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи, как правило, могут не рассматриваться в качестве обязательных указаний и носят информационный характер.

### *ИДЕНТИФИКАЦИЯ*

- Раздел *Идентификация* приводится в частных фармакопейных статьях как на субстанции для фармацевтического применения, так и лекарственные препараты. ◀

**Область применения.** Испытания, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи, не обеспечивают полное подтверждение химической структуры или состава лекарственного средства или вспомогательного материала. Они предназначены для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что лекарственное средство, вспомогательное вещество или материал соответствует информации, приведенной на этикетке.

**Первая и вторая идентификация.** В некоторых частных фармакопейных статьях имеются подразделы *Первая идентификация* и *Вторая идентификация*. Во всех случаях может(гут) применяться испытание(я), приведенное(ые) в подразделе *Первая идентификация*. Испытание(я), включенное(ые) в подраздел *Вторая идентификация*, может(гут) использоваться в аптеках при наличии доказательства полной принадлежности субстанции для фармацевтического применения или лекарственного препарата серии, сертифицированной на соответствие всем другим требованиям частной фармакопейной статьи.

Некоторые частные фармакопейные статьи содержат два и несколько испытаний, предназначенных для первой идентификации, которые являются взаимозаменяемыми и могут применяться независимо друг от друга. Как правило, одно или несколько таких испытаний включают перекрестную ссылку на испытание, указанное в разделе *Испытания* частной фармакопейной статьи. Это может использоваться для упрощения работы аналитика, выполняющего идентификацию и указанные испытания. Например, в одном испытании на подлинность имеется ссылка на испытание энантиомерной чистоты, в то время как другое представляет собой определение удельного оптического вращения, при этом цель обоих испытаний одинакова: подтвердить присутствие соответствующего энантиомера.

**Лекарственное растительное сырье, измельченное в порошок.** Частные фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье могут содержать схематическое изображение (рисунки, микрофотографии) диагностических анатомических признаков лекарственного растительного сырья, измельченного в порошок. Такие иллюстрации дополняют описание, приведенное в соответствующем испытании на подлинность.

#### *ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ*

- Разделы *Испытания* и *Количественное определение* приводятся в частных фармакопейных статьях как на субстанции для фармацевтического применения, так и лекарственные препараты. ◀

**Область применения.** Содержащиеся в частной фармакопейной статье требования не рассчитаны на оценку всех возможных примесей. В частности, если примесь не определяется с помощью приведенных в частной фармакопейной статье испытаний, а практическая целесообразность и надлежащая фармацевтическая практика не допускают ее присутствия, не следует считать такую примесь допустимой (см. также ниже раздел *Примеси*).

**Расчеты.** Если для получения окончательного результата испытаний или количественного определения требуется выполнить пересчет на сухую или безводную субстанцию или на какое-либо другое условие, потерю в массе при высушивании, содержание воды или иной показатель определяют по методике испытания, описанной в частной фармакопейной статье. Если проводится количественное определение остаточных растворителей, но не проводится определение потери в массе при высушивании, содержание остаточных растворителей учитывают при расчете количественного содержания основного вещества, удельного оптического вращения и удельного показателя поглощения.

**Пределы.** Указанные в частной фармакопейной статье пределы основаны на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики, когда в них уже учтены погрешности аналитического эксперимента, допустимый разброс при производстве и изготовлении, а также ухудшение качества в приемлемой степени при хранении. При определении соответствия лекарственного средства, вспомогательного вещества и материала требованиям частной фармакопейной статьи к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

При установлении соответствия численному значению предела результаты, полученные при испытании или количественном определении, округляют до указанного в пределе числа значащих цифр, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Пределы, независимо от выражения их в процентах или абсолютных величинах, считают значимыми до последнего знака (например, в числе 140 имеется три значащих цифры). При этом последнюю цифру результата увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти; если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

**Нормирование пределов содержания примесей.** В частных фармакопейных статьях критерии приемлемости содержания родственных примесей выражают либо путем сравнения площадей пиков (сравнительные испытания), либо в виде численных значений. При сравнительных испытаниях примерное допустимое содержание примеси или суммы примесей может указываться в скобках лишь для информации. Решение о качестве материала или лекарственного препарата принимают на основе соответствия или несоответствия требованиям приведенного в частной фармакопейной статье испытания. Если для данной примеси не предусмотрено использование стандартного образца, ее содержание может быть выражено, исходя из номинальной концентрации вещества, используемого для приготовления указанного в частной фармакопейной статье раствора сравнения, при отсутствии других указаний.

**Лекарственное растительное сырье.** Для лекарственного растительного сырья сульфатную золу, общую золу, водорастворимые примеси, примеси, растворимые в спирте, содержание воды, содержание эфирных масел и содержание активных веществ вычисляют в расчете на лекарственное сырье, которое не было специально высушено при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

**Эквиваленты.** Приведенные в частных фармакопейных статьях значения эквивалентов указаны с количеством значащих цифр, требуемых в данной фармакопейной статье.

**Питательные среды.** Выбор питательных сред, описанных в общих и частных фармакопейных статьях, основан на их предполагаемом применении. Однако компоненты среды, особенно биологического происхождения, могут иметь различное качество, в связи с чем для лучшего выполнения испытания может потребоваться изменение концентрации некоторых ингредиентов, в частности:

- пептонов, а также мясных или дрожжевых экстрактов с учетом их питательных свойств;
- буферных веществ;
- желчных солей, желчного экстракта, дезоксихолата, красящих веществ в зависимости от их селективных свойств;
- антибиотиков в зависимости от их активности.

### *ХРАНЕНИЕ*

Информация и рекомендации, приведенные в разделе *Хранение* частной фармакопейной статьи, не являются обязательными, однако по согласованию с уполномоченным органом могут указываться конкретные условия хранения, обязательные для исполнения.

Описанные в фармакопее лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы хранят таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможности, ухудшение качества. Если рекомендуются особые условия хранения, включая тип упаковки (см. 1.3. *Общие разделы и общие фармакопейные статьи*) и температурные пределы, они указываются в частной фармакопейной статье.

Ниже приводятся значения терминов, используемых в частных фармакопейных статьях в разделе *Хранение*.

Требование «*В воздухонепроницаемой упаковке*» означает, что лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы должны храниться в воздухонепроницаемой упаковке (3.2). При вскрытии упаковки во влажной атмосфере следует проявлять осторожность. При необходимости низкое содержание влаги можно поддерживать с помощью осушающих веществ при условии, что их прямой контакт с содержимым упаковки будет исключен.

Требование «*В защищенном от света месте*» означает одно из трех условий:

- лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал должны храниться в упаковке, изготовленной из материала, который в достаточной степени поглощает актиничный свет;
- упаковка с лекарственным средством, вспомогательным веществом и материалом должна быть помещена во внешнюю упаковку, обеспечивающую защиту от действия актиничного света;
- лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал должны храниться в месте, исключающем возможность попадания актиничного света.

## МАРКИРОВКА

Требования фармакопеи к маркировке не являются всеобъемлющими, более того, для фармакопейных целей обязательными являются лишь те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия или несоответствия лекарственного препарата требованиям частной фармакопейной статьи. Все другие положения носят рекомендательный характер. В тех случаях, когда в фармакопее используется термин «этикетка», по решению уполномоченного органа соответствующая информация может приводиться на упаковке, в инструкции по медицинскому применению, общей характеристике лекарственного препарата (листке-вкладыше) или сертификате анализа, сопровождающем лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал.

## ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Описываемые в фармакопее материалы и реактивы могут оказаться опасными для здоровья, если не предпринять необходимых мер предосторожности. Во всех случаях необходимо придерживаться принципов надлежащей лабораторной практики в контроле качества, а также соответствующих правил техники безопасности. В некоторые частные фармакопейные статьи включаются специальные указания о необходимых мерах предосторожности. Но отсутствие таких указаний не должно рассматриваться как отсутствие всякого риска.

## ПРИМЕСИ

- Раздел *Примеси* приводится в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения. ◀

В частной фармакопейной статье может быть приведен перечень всех известных и возможных примесей, которые могут быть обнаружены с помощью описанных в данной фармакопейной статье испытаний (см. также общую фармакопейную статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*). Примеси обозначаются буквами латинского алфавита. Если буква отсутствует, это означает, что примесь, соответствующая этой букве, исключена из перечня примесей при разработке или пересмотре частной фармакопейной статьи.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

В частные фармакопейные статьи на вспомогательные вещества может быть включен раздел, описывающий функциональные характеристики. Характеристики, методики испытаний для их определения и допустимые нормы отклонения, описанные в данном разделе, не являются обязательными требованиями. Тем не менее, они могут быть важны при использовании вспомогательных веществ и приводятся для информации (см. также 1.1. *Общие положения*).

## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Некоторые частные фармакопейные статьи требуют использования стандартных образцов, к которым относятся стандартные образцы химических веществ, растительные

стандартные образцы, стандартные образцы биологических препаратов, стандартные спектры (см. также общую фармакопейную статью 5.12. *Стандартные образцы*).

- В качестве стандартных образцов Фармакопеи Союза принимаются стандартные образцы фармакопей государств-членов Союза и основных фармакопей, с которыми гармонизирована Фармакопея Союза. ◀

## 1.5. СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

A	Поглощение (оптическая плотность)
$A_1^{1\%}$ <sub>см</sub>	Удельный показатель поглощения
$A_r$	Относительная атомная масса
$[\alpha]_D^{20}$	Удельное оптическое вращение
BRP	Стандартный образец биологического препарата
CRS	Стандартный образец химического вещества
$d_{20}^{20}$	Относительная плотность
$\lambda$	Длина волны
HRS	Растительный стандартный образец
M	Молярная концентрация
ME	Международная единица биологической активности
$M_r$	Относительная молекулярная масса
$n_D^{20}$	Показатель преломления
Ph. Eur. U.	Единица Европейской фармакопеи
ppb	Миллиардная доля или часть на миллиард (микрограмм на килограмм)
ppm	Миллионная доля или часть на миллион (миллиграмм на килограмм)
P	Вещество или раствор, указанные в разделе 4. <i>Реактивы</i>
$R_F$	Коэффициент замедления (общая фармакопейная статья 2.2.46)

$R_{st}$	Используемое в хроматографии отношение расстояния, пройденного веществом, к расстоянию, пройденному стандартным образцом
PO	Вещество, используемое в качестве первичного стандартного образца в объемном анализе (общая фармакопейная статья 4.2.1)
$T_{кип}$	Температура кипения
$T_{пл}$	Температура плавления

### **Сокращения, используемые в статьях на иммуноглобулины, сыворотки и вакцины**

КОЕ	Колониеобразующие единицы
LD <sub>50</sub>	Статистически определенное количество субстанции, которое при указанном пути введения, способно вызвать гибель 50 % испытуемых животных в течение определенного периода времени
MLD	Минимальная летальная доза
Доза L+/10	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает гибель испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза L+	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает гибель испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Ir/100	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,01 МЕ антитоксина при внутрикожном введении в условиях испытания вызывает характерные реакции в месте введения у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lp/10	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает паралич у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lo/10	Наибольшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания не вызывает токсической реакции у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lf	Количество токсина или анатоксина, способное связать 1 МЕ антитоксина за кратчайшее время
CCID <sub>50</sub>	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при внесении в клеточную культуру инфицировать 50 % клеток, в которые было внесено

EID <sub>50</sub>	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при внесении в куриные эмбрионы инфицировать 50 % эмбрионов, в которые было внесено
ID <sub>50</sub>	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при введении в организм животных инфицировать 50 % особей, которым было введено
PD <sub>50</sub>	Статистически определенная доза вакцины, способная в условиях испытания защитить 50 % животных от инфицирующей дозы микроорганизмов или токсинов, в отношении которых данная вакцина активна
ED <sub>50</sub>	Статистически определенная доза вакцины, способная в условиях испытания индуцировать выработку специфических антител к соответствующим антигенам вакцины у 50 % животных
PFU	Оспинообразующие единицы или бляшкообразующие единицы
SPF	Свободный от специфической патогенной микрофлоры

#### **Коллекции и депозитарии микроорганизмов**

ATCC	Американская коллекция типовых культур American Type Culture Collection 10801 University Boulevard Manassas, Virginia 20110-2209, USA
C.I.P.	Коллекция Пастеровского института (штаммы бактерий) Collection de Bactéries de l'Institut Pasteur B.P. 52, 25 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, France
IMI	Международный институт микологии International Mycological Institute Bakeham Lane Surrey TW20 9TY, Great Britain
I.P.	Национальная коллекция культур микроорганизмов Collection Nationale de Culture de Microorganismes (C.N.C.M.) Institut Pasteur 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15, France
NCIMB	Национальная коллекция промышленных и морских бактерий National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd 23 St Machar Drive Aberdeen AB2 1 RY, Great Britain
NCPF	Национальная коллекция патогенных грибов National Collection of Pathogenic Fungi

London School of Hygiene and Tropical Medicine  
Keppel Street  
London WC1E 7HT, Great Britain

NCTC                    Национальная коллекция типовых культур  
National Collection of Type Cultures  
Central Public Health Laboratory  
Colindale Avenue  
London NW9 5HT, Great Britain

NCYC                    Национальная коллекция дрожжей  
National Collection of Yeast Cultures  
AFRC Food Research Institute  
Colney Lane  
Norwich NR4 7UA, Great Britain

NITE                    Центр биологических ресурсов  
Департамент биотехнологии  
Национальный институт технологии и экспертизы  
Biological Resource Center  
Department of Biotechnology  
National Institute of Technology and Evaluation  
2-5-8 Kazusakamatori, Kisarazu-shi, Chiba, 292-0818,  
Japan

S.S.I.                    Государственный институт сывороток  
Statens Serum Institut  
80 Amager Boulevard, Copenhagen, Denmark

## **РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ**

СКВБ                    Специализированная коллекция вирусов и бактерий, патогенных для  
человека:  
  
ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и  
микробиологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

БИМ                    Белорусская коллекция непатогенных микроорганизмов:  
  
ГНУ «Институт микробиологии» Национальной академии наук  
Республики Беларусь

## **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

КВООИ                Коллекция возбудителей особо опасных инфекций:  
  
РГП на ПХВ «Казахский научный центр карантинных и зоонозных  
инфекций им. М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан;

РГП на ПХВ «Национальный референтный центр по ветеринарии»  
Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан

КПМ

Коллекция промышленных микроорганизмов:

РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии» Министерства  
образования и науки Республики Казахстан.

ДВООИ

Депозитарий возбудителей особо опасных инфекций:

РГП на ПХВ «Казахский научный центр карантинных и зоонозных  
инфекций им. М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан;

РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем  
биологической безопасности» Министерства образования и науки  
Республики Казахстан;

РГП на ПХВ «Национальный референтный центр по ветеринарии»  
Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан

## **РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ**

ГКПМ

Государственная коллекция патогенных микроорганизмов:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр  
экспертизы средств медицинского применения» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП»);

Российский научно-исследовательский противочумный институт  
«Микроб» – «Микроб».

ВКПМ

Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов:

Государственный научно-исследовательский институт генетики и  
селекции промышленных микроорганизмов.

ВКНПМ

Всероссийская коллекция непатогенных микроорганизмов:

Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина  
РАН;

Государственный научный центр прикладной микробиологии и  
биотехнологии (ГНЦ ПМБ).

РКПГ

Российская коллекция патогенных грибов:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного  
образования;

Научно-исследовательский институт медицинской микологии

им. П.Н. Кашкина.

- ГКМОБЖ Государственная коллекция микроорганизмов, вызывающих опасные, особо опасные, в том числе зооантропонозные и не встречающиеся на территории страны болезни животных:
- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» (ФГБНУ «ФИЦВиМ»).
- ВКПиВШМ Всероссийская коллекцией патогенных и вакцинных штаммов микроорганизмов-возбудителей инфекционных болезней животных:
- ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко.
- КНПМСН Коллекция непатогенных микроорганизмов сельскохозяйственного назначения:
- Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии (ВНИИСХМ).
- ВГКШМВЖ Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве:
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»).
- ГКВ Государственная коллекция вирусов:
- Подразделение Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Национальный музей культур бруцелл; Коллекция культур бактерий родов *Legionella* и *Listeria*; Международная коллекция эталонных штаммов патогенных и сапрофитных лептоспир; Коллекция микоплазм; Коллекция бактерий рода *Borrelia*; Коллекция культур *Francisella tularensis*; Всероссийский музей риккетсиозных культур:
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ»).
- КЦ Коллекционный центр:
- Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт (ВолгНИПЧИ).
- МЖК Музей живых культур (рабочая коллекция бактерий I-IV групп патогенности - вибрионов и иерсиний разных видов):

## 1.6. ЕДИНИЦЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ СИСТЕМЫ (СИ), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЕ СОЮЗА, И ИХ СООТВЕТСТВИЕ ДРУГИМ ЕДИНИЦАМ

### МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА ЕДИНИЦ

Международная система единиц (СИ) включает три класса единиц: основные единицы, производные единицы и дополнительные единицы. Основные единицы и их определения приведены в таблице 1.6.-1.

Производные единицы могут быть образованы сочетанием основных единиц согласно алгебраическим соотношениям, связывающим соответствующие количества. Некоторые из таких производных единиц имеют свои названия и обозначения. Единицы СИ, используемые в Фармакопее Союза, приведены в таблице 1.6.-2.

Таблица 1.6.-1. – Основные единицы Международной системы единиц

Величина		Единица		Определение
Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение	
Длина	<i>l</i>	метр	м	Один метр представляет собой длину пути света в вакууме за 1/299 792 458 часть секунды
Масса	<i>m</i>	килограмм	кг	Один килограмм равен массе международного прототипа килограмма
Время	<i>t</i>	секунда	с	Одна секунда представляет собой время, равное 9 192 631 770 периодов излучения, соответствующее переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома цезия-133
Сила электрического тока	<i>I</i>	ампер	А	Один ампер представляет собой силу постоянного тока, который, проходя в двух строго параллельных проводниках бесконечной длины и ничтожно малого поперечного сечения, расположенных в вакууме на расстоянии 1 метр, вызывает между этими проводниками

				силу взаимодействия, равную $2 \times 10^{-7}$ ньютон на каждый метр длины
Термодинамическая температура	$T$	кельвин	К	Один кельвин представляет собой 1/273,16 часть от термодинамической температуры тройной точки воды
Количество вещества	$n$	моль	моль	Один моль представляет собой количество вещества, содержащее столько структурных единиц (атомов, молекул, ионов, электронов и других частиц), сколько атомов содержится в 0,012 килограмм углерода-12
Сила света	$I_v$	канделла	кд	Одна кандела представляет собой интенсивность свечения монохроматического излучения частотой $540 \times 10^{12}$ герц и мощностью 1/683 ватт на один стерадиан

Таблица 1.6.-2. – Единицы Международной системы единиц, используемые в Фармакопее Союза, и их соответствие другим единицам

Величина		Единица				Преобразование других единиц в единицы СИ
Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение	Выражение в основных единицах СИ	Выражение в других единицах СИ	
Волновое число	$\nu$	единица на метр	1/м	$\text{м}^{-1}$		
Длина волны	$\lambda$	микрометр нанометр	мкм нм	$10^{-6}$ м $10^{-9}$ м		
Площадь	$A, S$	квадратный метр	$\text{м}^2$	$\text{м}^2$		
Объем	$V$	кубический метр	$\text{м}^3$	$\text{м}^3$		1 мл = $1 \text{ см}^3 = 10^{-6} \text{ м}^3$
Частота	$\nu$	герц	Гц	$\text{с}^{-1}$		
Плотность	$\rho$	килограмм на кубический метр	$\text{кг}/\text{м}^3$	$\text{кг} \cdot \text{м}^{-3}$		1 г/мл = $1 \text{ г}/\text{см}^3 = 10^3 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$
Скорость	$v$	метр в секунду	м/с	$\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$		
Сила	$F$	ньютон	Н	$\text{м} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$		1 дин = $1 \text{ г} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-2} = 10^{-5} \text{ Н}$ 1 кгс = 9,806 65 Н
Давление	$p$	паскаль	Па	$\text{м}^{-1} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$	$\text{Н} \cdot \text{м}^{-2}$	1 дин/см <sup>2</sup> = $10^{-1} \text{ Па} = 10^{-1} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-2}$ 1 атм = 101 325 Па = 101,325 кПа 1 бар = $10^5 \text{ Па} = 0,1 \text{ МПа}$ 1 мм рт. ст. = 133,322 387 Па 1 Торр =

						133.322 368 Па 1 psi = 6,894 757 кПа
Динамическая вязкость	$\eta$	паскаль-секунда	Па·с	$\text{м}^{-1} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-1}$	$\text{Н} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-2}$	1 П = $10^{-1}$ Па·с = $10^{-1}$ Н·с·м <sup>-2</sup> 1 сП = 1 мПа·с
Кинематическая вязкость	$\nu$	квадратный метр на секунду	м <sup>2</sup> /с	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	$\frac{\text{Па} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{кг}^{-1}}{\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с} \cdot \text{кг}^{-1}}$	1 Ст = $1 \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1} = 10^{-4} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$
Энергия	$W$	джоуль	Дж	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$	Н·м	1 эрг = $1 \text{ см}^2 \cdot \text{г} \cdot \text{с}^{-2} = 1 \text{ дин} \cdot \text{см} = 10^{-7} \text{ Дж}$ 1 кал = 4,1868 Дж
Поток электромагнитного излучения	$P$	ватт	Вт	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3}$	$\frac{\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-1}}{\text{Дж} \cdot \text{с}^{-1}}$	1 эрг/с = 1 дин·см·с <sup>-1</sup> = $10^{-7}$ Вт = $10^{-7}$ Н·м·с <sup>-1</sup> = $10^{-7}$ Дж·с <sup>-1</sup>
Поглощенная доза ионизирующего излучения	$D$	грей	Гр	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-2}$	Дж·кг <sup>-1</sup>	1 рад = $10^{-2}$ Гр
Электрический потенциал, электродвижущая сила	$U$	вольт	В	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-1}$	Вт·А <sup>-1</sup>	
Электрическое сопротивление	$R$	ом	Ом	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-2}$	В·А <sup>-1</sup>	
Количество электричества	$Q$	кулон	Кл	А·с		
Радиоактивность вещества	$A$	беккерель	Бк	с <sup>-1</sup>		1 Ки = $37 \cdot 10^9$ Бк = $37 \cdot 10^9$ с <sup>-1</sup>
Молярная концентрация	$c, C$	моль на кубический метр	моль/м <sup>3</sup>	моль·м <sup>-3</sup>		1 моль/л = 1 М = 1 моль/дм <sup>3</sup> = $10^3$ моль·м <sup>-3</sup>
Массовая концентрация	$\rho$	килограмм на кубический метр	кг/м <sup>3</sup>	кг·м <sup>-3</sup>		1 г/л = 1 г/дм <sup>3</sup> = 1 кг·м <sup>-3</sup>

Некоторые важные и широко используемые единицы, не входящие в СИ, приведены в таблице 1.6.-3.

Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц приведены в таблице 1.6.-4.

Таблица 1.6.-3. – Единицы, используемые наряду с единицами Международной системы единиц

Величина	Единица		Значение в единицах СИ
	Наименование	Обозначение	
Время	минута	мин	1 мин = 60 с
	час	ч	1 ч = 60 мин = 3600 с
	сутки	сут	1 сут = 24 ч = 86 400 с
Угол на плоскости	градус	°	1° = ( $\pi/180$ ) рад
Объем	литр	л	1 л = 1 дм <sup>3</sup> = $10^{-3}$ м <sup>3</sup>
Масса	тонна	т	1 т = $10^3$ кг
Частота вращения	оборот в минуту	об/мин	1 об/мин = $(1/60)$ с <sup>-1</sup>

Таблица 1.6.-4. – Множители и приставки  
для образования десятичных кратных и дольных единиц

Множитель	Приставка	Обозначение	Множитель	Приставка	Обозначение
$10^{18}$	экса	Е	$10^{-1}$	деци	д
$10^{15}$	пета	Р	$10^{-2}$	санци	с
$10^{12}$	тера	Т	$10^{-3}$	милли	м
$10^9$	гига	Г	$10^{-6}$	микро	мк
$10^6$	мега	М	$10^{-9}$	нано	н
$10^3$	кило	к	$10^{-12}$	пико	п
$10^2$	гекто	г	$10^{-15}$	фемто	ф
$10^1$	дека	да	$10^{-18}$	атто	а

#### ПРИМЕЧАНИЯ

1. В Фармакопее Союза температуру выражают по шкале Цельсия (обозначение  $t$ ). Температуру по Цельсию определяют по уравнению:

$$t = T - T_0$$

где  $T_0 = 273,15$  К. Температуру по шкале Цельсия выражают в градусах Цельсия (обозначение  $^{\circ}\text{C}$ ). Один градус Цельсия равен одному кельвину.

2. Практические выражения для концентраций, используемых в фармакопее, определены в общем разделе 1. *Общие сведения.*
3. Радиан представляет собой угол на плоскости между двумя радиусами круга, отсекающими на окружности дугу, равную по длине радиусу.
4. В Фармакопее Союза условия центрифугирования определяют центробежным ускорением по отношению к ускорению свободного падения ( $g$ ):

$$g = 9,806\ 65\ \text{м} \cdot \text{с}^{-2}$$

5. В Фармакопее Союза некоторые величины используют без указания единиц измерения, например, относительная плотность (2.2.5), поглощение (2.2.25), удельный показатель поглощения (2.2.25) и показатель преломления (2.2.6).
6. Микрокатал представляет собой единицу ферментативной активности, которая при указанных условиях приводит к трансформации (например, к гидролизу) 1 микромоля субстрата в секунду.

## 2.2.26. БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

- Бумажная хроматография представляет собой метод разделения, основанный на перемещении подвижной фазы по капиллярам и поверхности фильтровальной бумаги.

Неподвижной фазой является бумага или вещества, предварительно нанесенные на ее волокна. Механизм хроматографии на бумаге может быть распределительным или адсорбционным. Перемещение подвижной фазы происходит либо только под действием капиллярных сил (восходящая бумажная хроматография), либо под действием капиллярных сил и силы тяжести (нисходящая бумажная хроматография).

При хроматографировании определяемые вещества образуют на бумаге зоны адсорбции в виде круглых или овальных пятен или полос в зависимости от способа нанесения (в точку или полосой).

Подвижность вещества при хроматографировании характеризуется коэффициентом замедления ( $R_f$ ) (общая фармакопейная статья 2.2.46. *Хроматографические методы разделения*).

Бумажная хроматография может использоваться для идентификации, испытания на чистоту и количественное определение. ◀

### ВОСХОДЯЩАЯ БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

**Оборудование.** Оборудование состоит из стеклянной камеры, по размеру соответствующей используемой хроматографической бумаге, с плотно пришлифованной крышкой. В верхней части камеры имеется специальное приспособление, удерживающее в подвешенном состоянии хроматографическую бумагу и способное опускать ее при закрытой камере. На дно камеры помещают лодочку с подвижной фазой, в которую опускают конец бумаги. Хроматографическую бумагу, представляющую собой подходящую фильтровальную бумагу, разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 2,5 см.

**Методика.** Лодочку заполняют подвижной фазой до образования слоя глубиной 2,5 см. При указании в частной фармакопейной статье между стенками камеры и лодочки помещают хроматографическую бумагу. Для насыщения камеру закрывают крышкой и выдерживают обычно в течение 24 ч при температуре от 20 °С до 25 °С. Камеру термостатируют при данной температуре в течение всего испытания. Отступив от края 3 см, на хроматографической бумаге карандашом проводят горизонтальную линию (линия старта), на которую микропипеткой наносят объем раствора в соответствии с описанием в частной фармакопейной статье. Поскольку диаметр пятна не должен превышать 10 мм, большой объем раствора наносят в несколько приемов, позволяя каждой порции высохнуть перед следующим нанесением. При совместном хроматографировании нескольких растворов расстояние между пятнами на линии старта должно быть не менее 3 см. Бумагу помещают в камеру, закрывают ее крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанных в частной фармакопейной статье. Хроматограмму вынимают из камеры, сушат на воздухе. Хроматографическую бумагу защищают от яркого света в течение всего процесса разделения.

## НИСХОДЯЩАЯ БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

**Оборудование.** Оборудование состоит из стеклянной камеры, по размеру соответствующей используемой хроматографической бумаге, с плотно пришлифованной крышкой. В центре крышки должно быть отверстие диаметром около 1,5 см, закрытое тяжелой стеклянной пластиной или пробкой. В верхней части камеры подвешивают лодочку для подвижной фазы. На каждой стороне лодочки параллельно и чуть выше ее верхних краев устанавливают два стеклянных регулирующих стержня, удерживающих бумагу таким образом, чтобы она не соприкасалась со стенками камеры. Хроматографическую бумагу, представляющую собой подходящую фильтровальную бумагу, разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 2,5 см и не более длины лодочки.

**Методика.** На дно камеры помещают указанную в частной фармакопейной статье подвижную фазу до образования слоя глубиной 2,5 см, закрывают крышкой и выдерживают в течение 24 ч при температуре от 20 °С до 25 °С. Камеру термостатируют при данной температуре в течение всего испытания. Карандашом проводят линию старта на одном конце бумаги, отступив от ее края на такое расстояние, чтобы линия находилась на несколько сантиметров выше регулирующего стержня и была параллельна ему после закрепления конца бумаги в лодочке. Остальная часть листа бумаги должна свободно свисать над регулирующим стержнем. На линию старта микропипеткой наносят указанный в частной монографии объем раствора. Поскольку диаметр пятна не должен превышать 10 мм, большой объем раствора наносят в несколько приемов, позволяя каждой порции высохнуть перед следующим нанесением. При совместном хроматографировании нескольких растворов расстояние между пятнами на линии старта должно быть не менее 3 см.

Хроматограмму помещают в камеру, закрывают ее крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Затем через отверстие в крышке заполняют лодочку подвижной фазой, закрывают отверстие и хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанных в частной фармакопейной статье. Хроматограмму вынимают из камеры и сушат на воздухе. В процессе разделения хроматографическую бумагу защищают от яркого света.

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

### 2.6.9. Аномальная токсичность

---

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод определения аномальной токсичности лекарственных средств.

#### *Основная методика испытания*

Испытание проводят на 5 здоровых белых нелинейных мышах обоего пола массой 19-21 г, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных. Испытуемый образец растворяют или разводят (в случае необходимости) раствором натрия хлорида 0,9% для инъекций или водой для инъекций. Тест-доза должна содержаться в объеме 0,5 мл испытуемого раствора, который вводят в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл в секунду. Тест-дозу указывают в фармакопейной статье. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

Если в фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец считают прошедшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одно из подопытных животных.

В случае гибели одного животного, эксперимент повторяют на 5 мышах массой  $20,0 \pm 0,5$  г. Если при повторном испытании не погибнет ни одна мышь, испытуемый образец считают прошедшим испытание.

Испытуемый образец не выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения погибнет более, чем одно животное.

## ***Испытания иммунобиологических лекарственных средств***

Испытания проводят на двух видах животных: на 5 белых мышах массой 18-20 г и/или на двух морских свинках, массой тела 250-300 г. Массу животных определяют в день начала испытания. В испытания берут здоровых животных, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

### ***Испытание на белых мышах***

Испытуемый образец вводят каждому из 5 животных внутрибрюшинно в одной максимальной разовой дозе для человека или животного, для которого предназначено лекарственное средство (но не более 1,0 мл), если в нормативной документации нет иных указаний. Лиофилизированный испытуемый образец восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытуемый образец предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутривенном введении, при этом испытуемая доза не должна превышать 0,5 мл. Испытуемый образец, вводимый внутривенно, должен иметь температуру  $36 \pm 1^\circ \text{C}$ .

Период наблюдения за животными составляет 7 сут. Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных;
- ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации;
- отсутствует снижение массы тела животных по сравнению с исходной.

Если в фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Если более, чем одно животное погибнет, испытуемый образец считают не выдержавшим испытание. Если погибнет одно животное, проявятся признаки интоксикации или будет отмечено снижение массы тела,

то испытание повторяют на удвоенном количестве животных. Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет, не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

### ***Испытание на морских свинках***

Испытуемый образец вводят 2 животным подкожно в дозе, равной одной максимальной разовой дозе для человека или животного, для которого предназначено лекарственное средство, но не более 5 мл (если в нормативной документации нет иных указаний).

Лиофилизированный испытуемый образец восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытуемый образец предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутрибрюшинном введении, при этом вводимая доза не должна превышать 5 мл.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут, если в нормативной документации не указаны другие требования.

Испытуемый образец считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных и ни у одного из них не были выявлены видимые признаки интоксикации;
- отсутствует снижение массы тела каждого животного в день окончания наблюдения по сравнению с исходной;
- ни у одного животного, получавшего испытуемый образец подкожно, не развился некроз или абсцесс в месте его введения (возможность развития других проявлений реакции в месте введения испытуемого образца указывают в нормативной документации).

Если в фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела.

Если оба животных погибнут, испытуемый образец признается не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, уменьшение массы, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого образца хотя бы у одного животного, испытание должно быть повторено на удвоенном количестве животных того же вида. Повторное испытание считают удовлетворительным, если испытуемый образец отвечает вышеперечисленным требованиям.

Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

Если оба животных погибнут, лекарственное средство признается не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, уменьшение массы, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого препарата хотя бы у одного животного, испытание должно быть повторено на удвоенном количестве животных того же вида. Повторное испытание считают удовлетворительным, если препарат отвечает вышеперечисленным требованиям.

Лекарственное средство признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

---

## 2.6.10 Испытание на гистамин

---

Настоящая статья распространяется на определение содержания гистамина *in vitro* в лекарственных средствах для парентерального применения.

### **Подготовка изолированного органа**

В опыт берут морскую свинку-самца массой тела 200–350 г. За 24 ч до эксперимента животное лишают пищи, но оставляют свободный доступ к воде. После эвтаназии у свинки вскрывают брюшную полость от лонного сочленения до грудины и находят слепую кишку. Место её перехода в ободочную кишку является ориентиром при поиске подвздошной кишки, которая отходит от слепой за 1–2 см до этого участка.

Для того чтобы извлечь подвздошную кишку, тупым зажимом или пинцетом плотно захватывают её основание и отрезают ножницами. Отсечённый конец кишки слегка приподнимают, а затем без натяжения и, не перехватывая её, отсекают ткань брыжейки маленькими разрезами при помощи тупоконечных ножниц. Остатки брыжейки удалять не следует. Все манипуляции с подвздошной кишкой следует проводить осторожно, не растягивая её. Для эксперимента пригоден дистальный участок подвздошной кишки, исключая 10–15 см, ближайšie к слепой кишке.

Подвздошную кишку нарезают на равные части (около 6 см каждая) и помещают в чашку Петри с *гипокальциевым раствором Тирода* (примечание 1). Этим раствором осторожно промывают полученные отрезки с помощью

шприца или резиновой груши с пастеровской пипеткой с затуплённым концом до полного удаления содержимого кишечника. Промытые отрезки подвздошной кишки помещают в чистый *гипокальциевый раствор Тироде*. Они могут быть использованы сразу или храниться в течение 24 ч при температуре от 2 °С до 4 °С (примечание 2).

Непосредственно перед экспериментом промытый отрезок кишки разрезают до длины, требуемой условиями эксперимента (10 мм при использовании электронного датчика или 20 мм при использовании механического рычага и кимографа).

## **Приготовление растворов сравнения и разведений испытуемого образца**

### ***1. Растворы сравнения***

В качестве *растворов сравнения* используют растворы гистамина дигидрохлорида ч. или ч.д.а. в трёх концентрациях: *раствор 1* ( $1,30 \times 10^{-6}$  г/мл); *раствор 2* ( $2,5 \times 10^{-6}$  г/мл) и *раствор 3* ( $5,00 \times 10^{-6}$  г/мл), вызывающие 50, 75 и 100 % сокращение кишки соответственно. В качестве растворителя используют 0,9 % раствор натрия хлорида. Объём введения *растворов сравнения* составляет 1/100 от объёма ванночки.

### ***2. Разведение испытуемого образца***

Испытанию подвергают неразведённый испытуемый образец, когда максимально допустимая нормативной документацией концентрация гистамина в неразведённом препарате находится в диапазоне от  $1,30 \times 10^{-6}$  г/мл до  $2,50 \times 10^{-6}$  г/мл в пересчёте на гистамина дигидрохлорид. Объём введения испытуемого образца должен составлять 1/100 от объёма ванночки.

Если значение максимально допустимой концентрации гистамина в пересчёте на гистамина дигидрохлорид в неразведённом испытуемом образце, меньше указанного диапазона или близко к его нижнему пределу,

допустимо увеличение объёма введения неразведённого испытуемого образца до 1/20 от объёма ванночки.

Если максимально допустимая концентрация гистамина в пересчёте на гистамина дигидрохлорид в неразведённом испытуемом образце находится выше указанного диапазона, испытуемый образец разводят 0,9 % раствором натрия хлорида до предполагаемой концентрации гистамина дигидрохлорида  $2,50 \cdot 10^{-6}$  г/мл (объём введения 1/100 от объёма ванночки).

### **Регистрирующая система**

Для регистрации сокращений изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки в изотонических условиях в ответ на введение *растворов сравнения* и испытуемого образца используют регистрирующую систему, состоящую из термостатируемой ванночки с *гипокальциевым раствором Тироде* при температуре 34–36 °С, а также электронного датчика с регистрирующим устройством или механического рычага с кимографом. Ванночку аэрируют карбогеном (95 % O<sub>2</sub> и 5 % CO<sub>2</sub>) или воздухом. Нагрузка обычно составляет 500–800 мг. В случае использования механического рычага для вычисления нагрузки следует применять правило равновесия:

сила × плечо силы = нагрузка × плечо нагрузки.

### **Проведение опыта**

Изолированный отрезок подвздошной кишки помещают в ванночку и прикрепляют к регистрирующей системе с помощью лигатуры по диагонали за противоположные концы: один – к крючку на дне ванночки, а другой – к датчику или рычагу. Прикладывают к отрезку нагрузку и оставляют его в покое на 30 мин. За это время необходимо не менее 3 раз сменить в ванночке *гипокальциевый раствор Тироде*.

#### ***1. Адаптация изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки к субмаксимальной дозе гистамина***

В термостатируемую ванночку вводят *раствор 3* в объёме, равном 1/100 от её ёмкости. Через 30 с (время экспозиции) ванночку промывают

тройным объёмом *гипокальциевого раствора Туроде*. После первого отмывания проводят второе таким же объёмом раствора. Не менее чем через 4 мин после первого введения снова повторяют цикл «введение–экспозиция–два отмывания». Эти циклы повторяют до тех пор, пока не получат не менее 2 одинаковых пиков. Их высоту принимают за 100 % (примечание 3). Временные интервалы между введениями испытуемого вещества и между двумя отмываниями должны быть постоянными.

## **2. Испытание испытуемого образца на гистамин**

### **2.0. Предварительное испытание**

После достижения постоянной величины ответа отрезка кишки на введение *раствора 3* проводят испытание испытуемого образца на гистамин. Для этого с интервалом не менее 4 мин однократно в случайном порядке вводят *растворы 1* и *3*, и неразведенный испытуемый образец. Циклы «введение–экспозиция–два отмывания» такие же, как и при проведении адаптации органа к субмаксимальной дозе.

В случае, если пик, полученный в ответ на введение испытуемого образца, по высоте не меньше, чем пик *раствора 1*, проводят количественное определение содержания гистамина в испытуемом образце (см. п.2.1). Если пик, полученный в ответ на введение испытуемого образца, меньше пика *раствора 1* или вообще отсутствует, проводят контрольное испытание (см. п. 2.2).

### **2.1. Количественное испытание испытуемого образца на гистамин**

В случайном порядке поочередно вводят *растворы 1* и *3* (1/100 от объёма ванночки), и разведённый или неразведённый испытуемый образец (тот же объём введения, что и при предварительном испытании) до получения не менее 3 пиков в ответ на введение каждого раствора. Находят среднее значение ответа отрезка кишки на каждый раствор. С помощью регрессионного анализа вычисляют параметры линейной зависимости среднего ответа кишки на введение *растворов сравнения* от логарифма их концентрации. Затем, подставляя полученные значения этих параметров в

уравнение регрессии, вычисляют концентрацию гистамина в том разведении испытуемого образца, которому соответствует средняя высота его пика, и, исходя из этого, рассчитывают содержание гистамина в неразведённом испытуемом образце.

Испытуемый образец считают прошедшим испытание, если найденное содержание гистамина не превышает максимально допустимое, указанное в нормативной документации (коэффициент пересчёта гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038).

## 2.2. Контрольное испытание

Схема проведения контрольного испытания такая же, как и при количественном определении содержания гистамина в испытуемом образце, только вместо испытуемого образца используют *раствор 2* (1/100 от объёма ванночки). Если средняя высота его пика соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном растворе ( $2,50 \times 10^{-6}$  г/мл), то результаты опыта следует признать достоверными.

Результаты опыта следует признать недостоверными в каждом из следующих случаев:

1. Если средняя высота пика *раствора 2* не соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном растворе ( $2,50 \times 10^{-6}$  г/мл).

2. Если при количественном определении содержания гистамина в испытуемом образце отсутствует воспроизводимость ответов отрезка кишки на введение испытуемого образца.

3. Если в процессе эксперимента наблюдается значительное снижение высоты пиков.

В каждом из этих 3 случаев следует провести испытание испытуемого образца на вещества депрессорного действия в соответствии с ОФС «Испытание на депрессорные вещества».

## Примечания

### 1. Гипокальциевый раствор Тироде.

#### Состав:

• Натрия хлорид	80,00 г;
• Натрия гидрокарбонат	10,00 г;
• D-глюкоза	11,00 г;
• Калия хлорид	2,00 г;
• Кальция хлорид дигидрат	1,30 г;
• Магния хлорид гексагидрат	2,10 г;
• Натрия дигидрофосфат моногидрат	0,58 г;
• Вода очищенная	до 10 л.

#### Приготовление

В мерном цилиндре вместимостью 1 л растворяют в воде очищенной навески натрия хлорида, натрия гидрокарбоната и D-глюкозы в любом порядке. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и переливают содержимое цилиндра в 10-литровую стеклянную емкость с притёртой пробкой или полиэтиленовый сосуд того же объёма с завинчивающейся крышкой.

Таким же образом, но по отдельности, каждую из оставшихся навесок растворяют в 1 л воды очищенной и по очереди переносят в тот же 10-литровый сосуд, строго придерживаясь следующего порядка:

- 1) калия хлорид,
- 2) кальция хлорид,
- 3) магния хлорид,
- 4) натрия дигидрофосфат.

Затем доливают воду очищенную до отметки 10 л и вновь тщательно перемешивают.

Полученный раствор может храниться при температуре от 3 °С до 5 °С не более 24 ч. Помутнение недопустимо.

Помутневший раствор следует вылить, тщательно промыть сосуд в проточной воде и прополоскать водой очищенной. Поверхностно активные моющие средства применять нельзя.

В качестве дополнительной меры по предупреждению спонтанной активности изолированного органа, в состав раствора можно добавить атропина сульфат в концентрации 0,5 мг/л или использовать растворы, указанные в Европейской фармакопее (2.6.10. HISTAMINE).

2. Сосуд, в котором находятся отрезки подвздошной кишки при хранении, плотно не закрывают, а затягивают двойным слоем марли, чтобы обеспечить доступ воздуха. Перед использованием в опыте отрезки следует подготовить. Для этого сосуд в течение 10 мин держат при комнатной температуре, а затем в течение 20 мин при температуре 34–36°С в термостате. После нагревания из отрезка следует удалить слизь. Это

достигается лёгкими поглаживающими движениями в продольном направлении.

3. Струя вводимого раствора должна быть направлена не прямо на изолированный отрезок кишки, а в сторону стенки ванночки, причём направление струи не должно меняться. Скорость введения должна быть максимально высокой и постоянной.

Регистрацию сокращений проводят непрерывно (скорость ленты 2 мм/мин.). В случае использования механического рычага и кимографа писчик во время отмывания можно отводить и прекращать запись.

## 2.6.11 Испытание на депрессорные вещества

---

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на определение веществ депрессорного действия *in vivo* в инъекционных препаратах для внутрисосудистого введения и фармацевтических субстанциях, из которых их производят.

Испытание проводят на наркотизированных здоровых кошках любого пола массой не менее 2 кг. Самки не должны быть беременными или лактирующими. За 24 ч до испытания животное лишают корма, но оставляют свободный доступ к воде. Анестезию проводят с использованием любого средства для наркоза, позволяющего поддерживать стабильное артериальное давление, например смесь хлоралозы и уретана. У животного поддерживают температуру тела в физиологических пределах.

Кошку фиксируют в станке в положении на спине. Препарируют сонную артерию. В отпрепарированную сонную артерию вставляют канюлю, заполненную раствором, предупреждающим свертывание крови: например, 50 ЕД гепарина в 1 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 г/л или 250г/л раствор магния сульфата. Канюлю присоединяют к системе, обеспечивающей постоянную регистрацию артериального давления. В бедренную вену вставляют вторую канюлю или иглу, наполненную одним из вышеперечисленных антикоагулянтов, через которую вводят раствор гистамина дигидрохлорида (*раствор гистамина P в варианте 1, раствор сравнения – в варианте 2*) и испытуемый образец.

Для приготовления *раствора гистамина P* или *раствора сравнения* используют гистамина дигидрохлорида, в пересчете на гистамин-основание (коэффициент пересчета гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038). Квалификация гистамина дигидрохлорида - ч. или ч.д.а.

Определение депрессорных веществ возможно одним из двух вариантов.

### Вариант 1

*Перед проведением испытания готовят раствор испытуемого образца. Испытуемый образец лекарственного средства растворяют или разводят в растворе натрия хлорида с концентрацией 9 г/л или в другом растворителе, указанном в частной статье, и взятом в количестве, достаточном для получения необходимой концентрации.*

Для определения чувствительности кошки к гистамину готовят *раствор гистамина Р* с концентрацией 0,1 мкг/мл. Затем животному через равные промежутки времени вводят *раствор гистамина Р* в объеме 1,0 мл и 1,5 мл/кг массы тела. Введение *раствор гистамина Р* в объеме 1,0 мл/кг повторяют не менее трех раз. Вторую и последующие инъекции данного раствора проводят не ранее, чем через одну минуту после того, как артериальное давление вернется к уровню, наблюдавшемуся непосредственно перед предыдущей инъекцией. Животное используют в испытании в случае, если *при повторных введениях раствора гистамина Р в объеме 1 мл/кг* регистрируют близкие значения снижения артериального давления, а при введении *раствора гистамина Р в объеме 1,5 мл/кг*—более выраженную реакцию.

Выполняют два цикла введений испытуемого образца и раствора гистамина Р. Каждый цикл включает введение раствора Р в объеме 1 мл/кг, двух последующих инъекций препарата и заканчивается введением раствора Р в объеме 1 мл/кг. Раствор испытуемого образца вводят в объеме и концентрации, указанной в частной статье. Завершают испытание введением 1,5 мл *раствора гистамина Р/кг* массы тела.

Результаты испытания признают недостоверными, если реакция на *введение раствора гистамина Р в дозе 1,5 мл/кг* не превышает реакцию на гистамин в дозе 1,0 мл/кг,

Испытуемый образец не выдерживает испытание, если:

- среднее значение реакции на его введение превышает среднее значение реакции на *введение раствора гистамина Р в дозе 1,0 мл/кг*,

- введение испытуемого образца вызывает более сильную депрессорную реакцию, чем ответ на *раствор гистамина P* в дозе 1,5 мл/кг.

Животное не следует использовать в дальнейшем в случае:

- если любая из испытуемых доз *раствора гистамина P* (1,0 мл/кг) вызывает более выраженную депрессорную реакцию, чем завершающая доза *раствора гистамина P* (1,5 мл/кг).

- если ответ на введение *раствора гистамина P* в дозе 1,5 мл/кг, после испытуемого образца, меньше, чем средний ответ на инъекцию *раствора гистамина P* в дозе 1,0 мл/кг.

## **Вариант 2**

Для приготовления растворов сравнения и лекарственных средств используют в основном, 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или воду для инъекций. Концентрация растворов сравнения в пересчёте на гистамин-основание должна составлять 0,5 мкг/мл (раствор 1) и 1,0 мкг/мл (раствор 2).

Введение растворов на протяжении всего испытания проводят со скоростью 0,1 мл в секунду и интервалом между введениями не менее 5 мин.

В начале испытания проверяют чувствительность животного к гистамину. Для этого в вену последовательно вводят раствор 1 и раствор 2 в объёме 0,2 мл на 1 кг массы тела кошки. Животных, у которых при введении раствора 2 величина артериального давления снизится менее чем на 20 мм рт.ст., из испытания исключают. Раствор 1 вводят дважды, чтобы подтвердить стабильность реакции артериального давления кошки на гистамин.

Далее кошке однократно вводят раствор испытуемого образца, в объёме и концентрации, которые указаны в частной статье.

При анализе на одном животном двух и более испытуемых образцов перед каждой инъекцией лекарственного средства, необходимо проверять величину снижения артериального давления на введение раствора 1. В случае

значительного уменьшения реакции артериального давления на введение раствора 1 по сравнению с величиной артериального давления, полученной после его введения в начале испытания, необходимо вновь проверить чувствительность животного к действию раствора 2. Если снижение артериального давления составляет не менее 20 мм рт.ст., продолжают проводить испытание в соответствии с указанными выше требованиями.

Испытуемый образец считают, выдержавшим испытание, если в течение 60 с после его введения в исследуемой тест-дозе снижение артериального давления не превышает реакцию на введение раствора 1.

---

## **2.6.64 Метод иммуноферментного анализа**

---

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА является высокочувствительным и высокоспецифичным иммунодиагностическим методом, с помощью которого проводят качественное и количественное определение различных веществ, обладающих свойствами антигена, гаптена (неполноценного антигена) или антитела. Метод ИФА применяется для определения качества биологических лекарственных препаратов (БЛП).

Принцип ИФА основан на специфическом взаимодействии антигена и антитела с образованием иммунного комплекса, который, при наличии конъюгата (меченного ферментом компонента) и соответствующего субстрата, формирует сигнал. Детекция сигнала может быть как прямой (когда исследуемое вещество само обладает ферментативной активностью, либо оно помечено ферментной меткой), так и косвенной или непрямой (когда исследуемое вещество, связавшееся с иммобилизованными на твердой фазе антителами, инкубируется с белками (антитела против иммуноглобулинов, белок А стафилококков и др.), мечеными ферментом. Качественный анализ позволяет получить информацию о содержании антигена или антитела в исследуемом материале по принципу «есть/»нет». При проведении количественного анализа определяют концентрацию антигена или антитела в исследуемом материале с использованием калибровочного графика.

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Метод ИФА включает 3 основных этапа: 1) образование иммунного комплекса «антиген (исследуемое вещество) – специфическое к нему антитело» или наоборот; 2) формирование связи конъюгата с образовавшимся на предыдущем этапе иммунным комплексом или со свободными местами связывания (детерминантами); 3) преобразование субстрата под действием ферментной метки в регистрируемый сигнал в результате биохимической реакции.

Все методы выполнения иммуноферментного анализа классифицируются как гомогенные или гетерогенные.

Методы, в которых все 3 стадии ИФА проходят в растворе, и между основными стадиями нет дополнительных этапов разделения образовавшихся иммунных комплексов от непрореагировавших компонентов, относятся к группе гомогенных методов ИФА. В основе гомогенного ИФА, применяемого, как правило, для определения низкомолекулярных субстанций, лежит процесс ингибирования активности фермента при его соединении с антигеном или антителом. В результате реакции антиген–антитело активность фермента восстанавливается. При образовании иммунного комплекса антиген–антитело, содержащего ферментную метку, происходит ингибирование активности фермента на 95 % по отношению к высокомолекулярному субстрату, что обусловлено стерическим исключением субстрата из активного центра фермента. По мере увеличения концентрации антигена происходит связывание все больше антител, и сохраняется все больше свободных конъюгатов «антиген–фермент», способных гидролизовать высокомолекулярный субстрат. Гомогенный метод ИФА является экспрессным.

Для гетерогенных методов характерно проведение анализа в двухфазной системе с участием твердой фазы – носителя и обязательна стадия разделения иммунных комплексов от непрореагировавших компонентов (отмывка), которые находятся в разных фазах (образовавшиеся

иммунные комплексы находятся на твердой фазе, а непрореагировавшие комплексы – в растворе). Гетерогенные методы, в которых формирование иммунных комплексов на первой стадии протекает на твердой фазе, называют твердофазными методами.

Методы относятся к гомогенно-гетерогенным, если 1 стадия – образование специфических комплексов – происходит в растворе, а затем для разделения компонентов используют твердую фазу с иммобилизованным реагентом.

Метод гетерогенного ИФА состоит из 3 основных этапов:

1) иммобилизация антигена или антитела на твердой фазе (полученный комплекс называется иммуносорбентом) и удаление несвязавшегося реагента, и блокирование сайтов связывания на твердой фазе с помощью блокирующих белков (альбумин, казеин);

2) инкубация анализируемого препарата с иммуносорбентом;

3) детекция анализируемого препарата по ферментативной активности. При прямом варианте анализируемое вещество либо обладает ферментативной активностью, либо приобретает ее в результате связывания с ферментативной меткой. При непрямом варианте производится дополнительная инкубация комплекса «иммуносорбент - исследуемое вещество» с вторичными антителами, конъюгированными с ферментативной меткой.

Количественное определение исследуемого вещества осуществляется путем добавления подходящего для используемого детектора субстрата и сравнения сигнала исследуемого вещества со стандартным образцом.

Метод гетерогенного ИФА подразделяют на неконкурентный ИФА и конкурентный ИФА. Схемы анализа могут быть модифицированы в процессе разработки лекарственного препарата в соответствии с необходимыми требованиями. Изменения должны быть указаны в фармакопейной статье или нормативной документации. Выбор способа постановки ИФА зависит от природы исследуемого вещества и его количества, так как разные виды ИФА

обладают различной чувствительностью. Для оценки качества веществ, содержащих антитела, возможно использование специфических антиидиотипических антител.

### **Неконкурентный метод ИФА**

Неконкурентный метод ИФА подразделяется на несколько видов по типу детекции (прямой неконкурентный, косвенный (непрямой) неконкурентный) и по типу иммобилизованного на твердой фазе вещества (антиген или антитело).

#### *Прямой неконкурентный вариант ИФА*

Может выполняться 2 способами. В первом случае исследуемое вещество (антиген) непосредственно иммобилизовано на твердой фазе; тогда связавшееся с антигеном меченое антитело является детектором. При выполнении теста иным способом используют иммобилизованные на твердой фазе антитела. В этом случае детектором является исследуемое вещество, меченное ферментом.

#### *Косвенный (непрямой) неконкурентный вариант ИФА*

При выполнении непрямого варианта ИФА антиген иммобилизован на твердой фазе. После блокировки к антигену прибавляют раствор специфических к нему антител. После инкубации образовавшийся комплекс антиген–антитело отмывают от несвязавшихся антител и добавляют меченный ферментом анти-иммуноглобулин (анти-Ig), выступающий в роли детектора. Анти-Ig детекторы коммерчески доступны для конкретных классов и подклассов Ig, что делает этот формат анализа удобным для изотипирования антител. Кроме того, использование меченого анти-Ig усиливает сигнал по сравнению с прямым методом иммуноферментного анализа, тем самым увеличивая чувствительность анализа.

#### *Метод «сэндвича» как вариант постановки ИФА*

Наиболее распространенным неконкурентным методом является «сэндвич» метод. При его выполнении на твердой фазе иммобилизуют первичные антитела с их последующей блокировкой. Затем к ним

прибавляют исследуемое вещество, содержащее антиген, и инкубируют. После инкубации комплекс антиген–антитело отмывают от несвязавшегося антигена и добавляют вторичные антитела, меченные ферментом, и проводят детекцию.

### **Конкурентный метод ИФА**

Конкурентный метод ИФА подразделяется на несколько видов: по типу детекции (прямой конкурентный, косвенный (непрямой) конкурентный) и по типу иммобилизованного на твердой фазе вещества (антиген или антитело).

#### *Прямой конкурентный вариант ИФА*

Для обнаружения или количественного определения растворимых антигенов применяют прямой конкурентный вариант ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антигеном. Для этого используют антиген-специфические антитела, конъюгированные с соответствующим детектором (например, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, рутений или флуоресцеин). На твердую фазу иммобилизуют стандартный антиген с последующей блокировкой. Конъюгированное с ферментативной меткой антитело инкубируют с исследуемым веществом (растворимым антигеном). Затем эту смесь добавляют к иммобилизованному антигену, инкубируют, а потом отмывают от несвязавшегося комплекса антиген-антитело. Следующий шаг заключается в добавлении подходящего субстрата для используемого в качестве метки фермента. Ингибирование реакции, обусловленное наличием 2 антигенов в системе, по сравнению с контрольным образцом без конкурентного растворимого антигена, является обратно пропорциональным значению количества исследуемого вещества.

Выполнение прямого конкурентного варианта ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антителом аналогично прямому конкурентному ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антигеном, однако используется для обнаружения или количественного определения антител.

#### *Косвенный (непрямой) конкурентный вариант ИФА*

Этот способ постановки ИФА аналогичен прямому конкурентному варианту, однако вместо меченого антитела или антигена при детекции используется меченый анти-Ig реагент или меченые вторичные антитела, соответственно.

### **Общие условия проведения метода ИФА**

В качестве твердой фазы для проведения иммуноферментного анализа применяют различные материалы: силикон, нитроцеллюлоза, полиамиды, полистирол, поливинилхлорид, полипропилен, акрил и другие. Твердой фазой могут служить стенки пробирки, 96-луночные и другие планшеты, шарики, бусины, а также нитроцеллюлозные и другие мембраны, активно сорбирующие белки. От выбора твердой фазы зависит принцип иммобилизации (гидрофобное, гидрофильное, ковалентное взаимодействие). Чаще других в качестве твердой фазы используют 96-луночные пластиковые планшеты для микротитрования. Количество лунок в планшете может варьироваться. Планшет может быть прозрачным (колориметрическая детекция) и матовым (хемилюминесцентная детекция, флуориметрия).

Иммобилизацию необходимо проводить без пузырьков воздуха в лунке, так как их присутствие изменяет показание оптической плотности. Возможно использование биотинилированных иммобилизованных реагентов. В этом случае в реакции используют стрептавидин и биотинилированную ферментативную метку. Данный метод используется для усиления сигнала. Время и температура иммобилизации, зависящие от кинетической природы, стабильности и концентрации реагента, должны быть указаны в фармакопейной статье и нормативной документации.

Все стадии иммуноферментного анализа, промывочные и блокирующие растворы, временные промежутки и температурные условия для каждой стадии, количество оборотов в минуту для инкубации на шейкере, условия детекции также должны быть указаны в фармакопейной статье и нормативной документации.

## Детекция

Для детекции используются антитела меченные ферментом. В качестве ферментной метки наиболее часто используют пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу или галактозидазу. Субстраты для ферментов могут быть хромогенными, хемилюминесцентными и флуоресцентными. В качестве методов детекции могут быть использованы спектрофотометрия, люминометрия или флуориметрия, исходя из выбора субстрата.

## Результаты количественного метода ИФА

Результаты количественного метода ИФА рассчитывают по линейной калибровочной кривой с обратной регрессией или с помощью комплексного метода, использующего нелинейную калибровочную кривую с обратной регрессией. Методика интерпретации результатов зависит от используемого способа постановки ИФА. Например, по результатам испытания с помощью калибровочной кривой можно оценивать концентрацию неизвестного образца, проводить оценку полумаксимальной концентрации ингибирования или эффективной концентрации. Это позволяет определять количество исследуемого вещества или его активность в сравнении с эталонным/калибровочным стандартным образцом (СО). Обычно вид калибровочной кривой при выполнении количественного метода ИФА, характеризующий концентрацию анализируемого препарата, зависит от рассчитанного среднего значения нелинейно. В связи с этим, рекомендуется использовать различные математические модели для анализа полученной кривой. Если ИФА проводится с использованием автоматических планшетных спектрофотометров, люминометров или флуориметров, обработка результатов проводится с помощью программного обеспечения к приборам. В остальных случаях ИФА используют как качественный метод, позволяющий оценить наличие того или иного исследуемого вещества в пробе в пределах чувствительности методики.

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

### 2.9.1. Распадаемость таблеток и капсул

---

Испытание предназначено для определения способности таблеток и капсул распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени в условиях, указанных ниже или в общей или частной фармакопейной статье.

Образец считается распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы), находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Наличие такого остатка должно быть оговорено в частной фармакопейной статье.

Для таблеток и капсул длиной не более 18 мм используют прибор А. Для таблеток и капсул большего размера используют прибор Б.

#### **Испытание А для таблеток и капсул размером не более 18 мм**

**Оборудование.** Прибор А (рисунок 2.9.1.-1) для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $(37 \pm 2)$  °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 53 и не более 57 мм в вертикальной плоскости при частоте 29-32 цикла в 1 мин.

Основную часть прибора составляет сборная корзинка с 6 цилиндрическими стеклянными трубками длиной  $77,5 \pm 2,5$  мм с внутренним диаметром  $21,85 \pm 1,15$  мм и толщиной стенки  $1,9 \pm 0,9$  мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми

пластинами диаметром  $90 \pm 2$  мм, толщиной  $6,75 \pm 1,75$  мм с 6 отверстиями, каждое диаметром  $24 \pm 2$  мм. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка с отверстиями размером  $2,0 \pm 0,2$  мм из нержавеющей стальной проволоки диаметром  $0,615 \pm 0,045$  мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее. Время, требующееся для движения вверх, равно времени движения вниз; изменение направления движения происходит плавно.

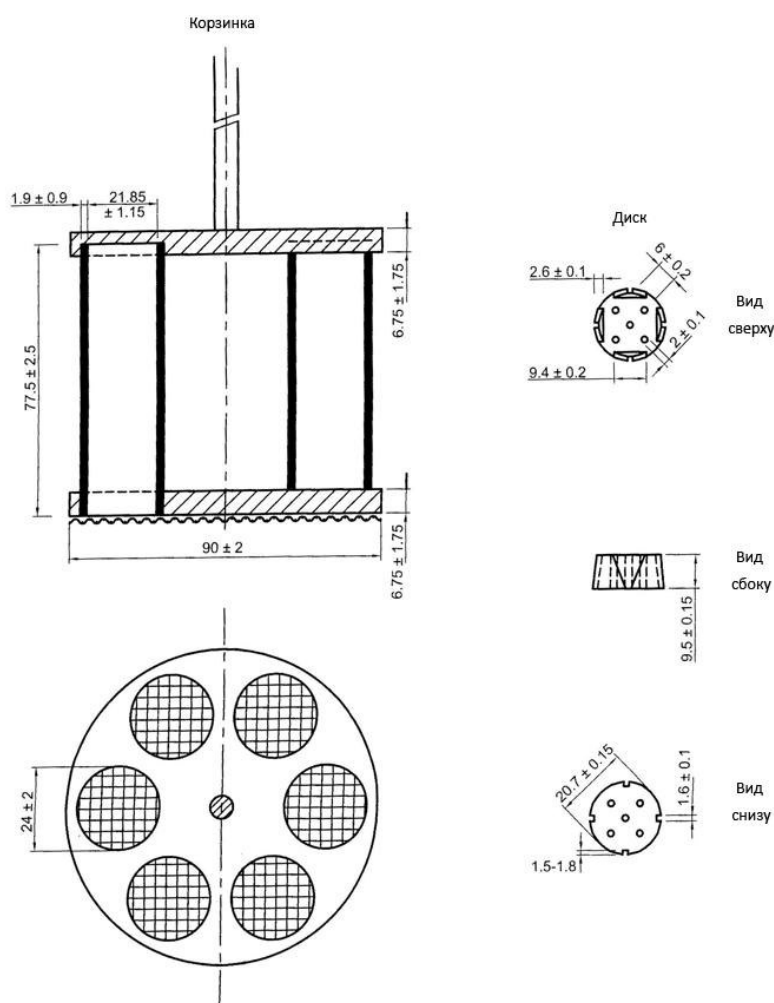


Рисунок 2.9.1.-1– Устройство и размеры составных частей прибора А для определения распадаемости таблеток и капсул  
Размеры указаны в миллиметрах

Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного смещения оси в горизонтальной плоскости.

В конструкции прибора предусмотрено использование дисков. При этом каждая стеклянная трубка снабжается диском цилиндрической формы диаметром  $20,7 \pm 0,15$  мм и высотой  $9,5 \pm 0,15$  мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20 г/см<sup>3</sup>. В диске просверлены 5 параллельных отверстий диаметром  $2,0 \pm 0,1$  мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 4 – равномерно по кругу радиусом  $6,0 \pm 0,2$  мм от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны 4 выемки трапециевидной симметричной формы, практически перпендикулярные верхней и нижней поверхностям диска. Параллельные стороны выемки совпадают с краями диска и параллельны воображаемой линии, соединяющей два соседних отверстия, расположенных по кругу. Длина параллельной стороны трапеции на нижней поверхности диска составляет 1,5 до 1,8 мм, выемка имеет форму квадрата. Длина параллельной стороны трапеции на верхней поверхности диска составляет  $9,4 \pm 0,2$  мм, и ее середина находится на расстоянии  $2,6 \pm 0,1$  мм от окружности диска. Все поверхности диска гладкие.

Применение дисков оговаривается в общей или частной фармакопейной статье.

Корзинку помещают в стакан, высота которого составляет  $149 \pm 11$  мм, внутренний диаметр –  $106 \pm 9$  мм. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение – на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволочной сетки.

**Методика.** Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в общей или частной фармакопейной

статье. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общей или частной фармакопейной статье, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны распасться.

### **Испытание Б для таблеток и капсул размером более 18 мм**

**Оборудование.** Прибор Б (рисунок 2.9.1.-2) для определения распадаемости состоит из жесткой корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $(37 \pm 2)$  °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 53 и не более 57 мм в вертикальной плоскости при частоте 29-32 цикла в 1 мин.

Основную часть прибора составляет корзинка с 3 цилиндрическими стеклянными трубками длиной  $77,5 \pm 2,5$  мм с внутренним диаметром  $33,0 \pm 0,5$  мм и толщиной стенки  $2,5 \pm 0,5$  мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми пластинами диаметром 97 мм, толщиной 9 мм с 3 отверстиями. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка с отверстиями размером  $2,0 \pm 0,2$  мм из нержавеющей стальной проволоки диаметром  $0,63 \pm 0,3$  мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга на расстоянии 77,5 мм вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее. Время, требующееся для движения

вверх, равно времени движения вниз; изменение направления движения происходит плавно.

Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного смещения оси в горизонтальной плоскости.

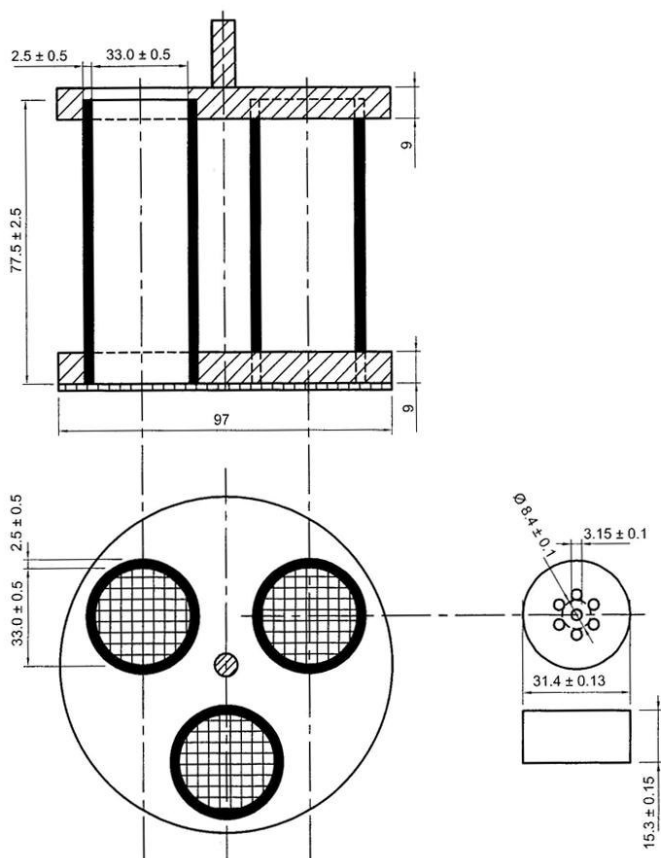


Рисунок 2.9.1.-2– Устройство и размеры составных частей прибора Б для определения распадаемости таблеток и капсул  
Размеры указаны в миллиметрах

В конструкции прибора предусмотрено использование дисков. Каждая стеклянная трубка снабжается диском цилиндрической формы диаметром  $31,4 \pm 0,13$  мм и высотой  $15,3 \pm 0,15$  мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20 г/см<sup>3</sup>. В диске просверлены 7 отверстий диаметром  $3,15 \pm 0,1$  мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 6 – равномерно по кругу радиусом 4,2 мм от центра диска. Диски соответствуют размерам на рисунке 2.9.1.-1.

Применение дисков оговаривается в общей или частной фармакопейной статье.

Автоматическое детектирование с использованием модифицированных дисков разрешается в тех случаях, когда применение дисков указано или разрешено. Такие диски по плотности материала и размерам должны соответствовать требованиям, приведенным в данном разделе.

Корзинку помещают в стакан. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение – на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволочной сетки.

**Методика.** Для проведения испытания отбирают 6 образцов таблеток (или капсул) и проводят его либо с одновременным использованием двух корзинок, либо повторяя испытание. В каждую трубку помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общей или частной фармакопейной статье, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны распасться.

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

### 2.9.2. Распадаемость суппозиторий, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул.

---

Испытание предназначено для определения способности суппозиторий и вагинальных таблеток размягчаться или распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Оборудование.** Прибор (рис. 1) состоит из прозрачного стеклянного или пластмассового полого цилиндра с соответствующей толщиной стенок, внутри которого с помощью трех держателей закреплено металлическое устройство. Устройство представляет собой 2 перфорированных диска из нержавеющей металла, закрепленных на расстоянии около 30 мм друг от друга. Диаметр дисков почти равен внутреннему диаметру цилиндра, и в каждом диске имеется 39 отверстий диаметром 4 мм.

Испытания проводят, используя 3 таких прибора, каждый из которых содержит отдельный образец. Каждый прибор помещают в сосуд с термостатирующим устройством, вместимостью не менее 4 л, заполненный жидкой средой.

В качестве жидкой среды используют воду, нагретую до  $(36,5 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ , если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Сосуд снабжен медленно движущейся мешалкой и устройством, которое поддерживает прибор в вертикальном положении ниже поверхности жидкой среды не менее чем на 90 мм и дает возможность переворачивать его на  $180^\circ$ , не вынимая из среды.

Три прибора могут быть также помещены вместе в один сосуд вместимостью не менее 12 л.

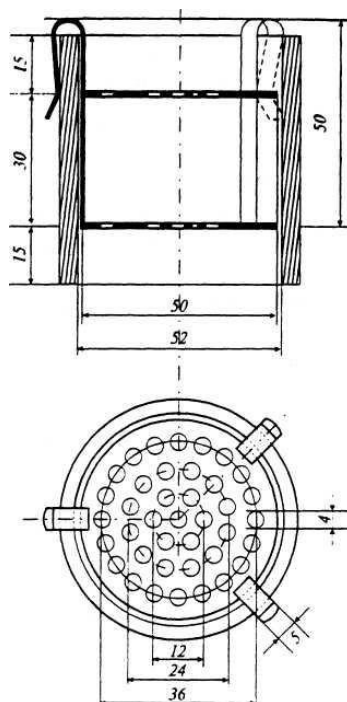


Рис. 1 – Прибор для определения распадаемости суппозиторияев  
*Размеры указаны в миллиметрах*

**Методика испытания для суппозиторияев.** Испытание проводят на трех суппозиторияях. Каждый образец помещают на нижний диск устройства, устанавливают устройство в цилиндр прибора и закрепляют его. Помещают прибор в сосуд с жидкой средой и начинают испытание. Приборы переворачивают каждые 10 мин.

По истечении времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, исследуют состояние анализируемых образцов.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

**Методика испытания для вагинальных таблеток.** Используют описанный выше прибор, установленный на держателях (рис. 2). Прибор помещают в лабораторный стакан подходящего диаметра, заполненный жидкой средой, при этом поверхность жидкой среды должна находиться немного ниже верхнего перфорированного диска. Затем с помощью пипетки прибав-

ляют указанную жидкую среду до тех пор, пока перфорации диска не покроются лишь тонким слоем жидкой среды.

Испытание проводят на трех вагинальных таблетках. Каждую в отдельности помещают на верхний диск устройства, накрывают прибор стеклянной пластинкой, чтобы поддержать соответствующие условия влажности.

По истечении времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, исследуют состояние анализируемых образцов.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

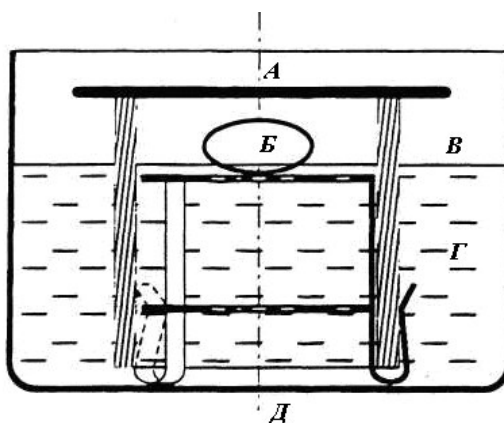


Рис. 2 – Прибор для определения распадаемости вагинальных таблеток  
А – стеклянная пластинка; Б – вагинальная таблетка; В – поверхность воды;  
Г – вода; Д – стакан

**Интерпретация результатов.** Образцы считаются распавшимися, если:

- а) образцы полностью растворились;
- б) наблюдается разделение компонентов суппозитория: расплавленные липофильные вещества распределились на поверхности жидкой среды, нерастворимые компоненты осели на дно, а растворимые – растворились; в зависимости от состава и способа получения компоненты могут распределяться по одному или нескольким из указанных путей;

в) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы, без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;

г) на перфорированном диске не осталось осадка, или оставшийся осадок состоит только из мягкой или пенообразной массы, не имеющей твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки);

д) наблюдается разрыв желатиновой оболочки капсулы, позволяющий высвободиться ее содержимому.

### 2.9.4. Испытание на растворение для трансдермальных пластырей

---

Испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое высвобождается в среду растворения из трансдермального пластыря за определенный промежуток времени в условиях, указанных ниже или в частной фармакопейной статье. Растворение действующего вещества может происходить как в результате непосредственного его высвобождения из трансдермального пластыря в среду растворения; так и в результате высвобождения его в среду растворения через полимерную мембрану (скорость высвобождения).

В частной фармакопейной статье указывают:

- тип прибора;
- описание держателя для трансдермального пластыря;
- площадь контакта трансдермального пластыря со средой растворения для определения скорости высвобождения действующего вещества или площадь контакта трансдермального пластыря с полимерной мембраной со средой растворения для определения скорости подачи действующего вещества;
- способ закрепления трансдермального пластыря;
- для прибора 1 – применяемая полимерная мембрана (при определении скорости подачи лекарственного вещества из трансдермального пластыря);
- состав и объем среды растворения;
- скорость вращения мешалки;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества или веществ, высвободившихся в среду растворения;
- критерии приемлемости.

## Оборудование

Используют прибор 2 «Лопастная мешалка», описанный в ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм», который путём внесения дополнительных элементов может быть модифицирован в три самостоятельных прибора:

- прибор 1 – содержит держатель для трансдермального пластыря;
- прибор 2 – оснащён диском из нержавеющей стали для закрепления на его поверхности трансдермального пластыря;
- прибор 3 – взамен лопастной мешалки содержит цилиндр из нержавеющей стали.

Прибор выбирают в зависимости от состава, размеров и формы пластыря.

**Прибор 1.** На дно сосуда для растворения помещен держатель для трансдермального пластыря (рисунок 2.9.4.-1), выполненный из химически инертного материала. Держатель (экстракционная ячейка) состоит из опорной части (основания), предназначенной для закрепления пластыря, и покровной части (крышечки) с центральным отверстием необходимого диаметра, подбираемого в соответствии с размером трансдермального пластыря. В конструкции держателя может применяться также полимерная мембрана, помещаемая между основанием и крышечкой. При определении скорости подачи лекарственного вещества в среду растворения из трансдермального пластыря через полимерную мембрану конструкция держателя не должна допускать контакт трансдермального пластыря со средой растворения.

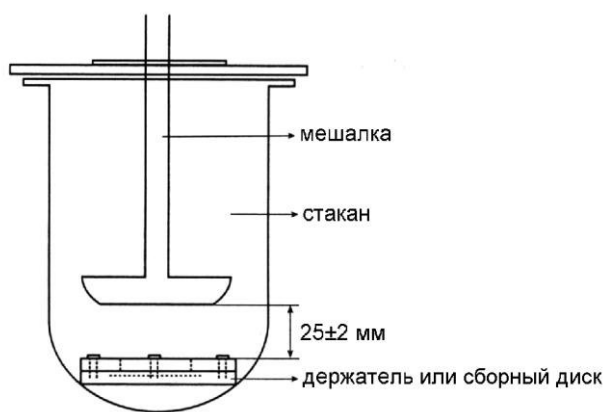


Рисунок 2.9.4.-1 – Схема прибора 1

Полимерная мембрана применяется, когда непосредственный контакт поверхности трансдермального пластыря, высвобождающей действующее вещество, со средой растворения недопустим. Скорость диффузии лекарственного вещества в мембране должна быть постоянной во время проведения испытания и не должна оказывать влияния на кинетику процесса. Толщина мембраны должна обеспечивать ее механическую прочность и неизменность свойств во время проведения испытания.

*Основание.* Центральная часть основания образует полость, предназначенную для укрепления пластыря. Пустота имеет глубину 2,6 мм и диаметр, соответствующий размеру испытываемого пластыря. Допускается использование следующих диаметров: 27 мм, 38 мм, 45 мм, 52 мм, соответствующих объемам 1,48 мл, 2,94 мл, 4,13 мл, 5,52 мл (рисунок 2.9.4.-2).

*Крышечка.* Крышечка имеет отверстие в центре с диаметром, подобранным согласно размеру испытываемого пластыря. Пластырь, таким образом, может располагаться точно в центре, а поверхность его высвобождения ограничиваться. Допускается использование следующих диаметров: 20 мм, 32 мм, 40 мм, 50 мм, соответствующих площадям 3,14 см<sup>2</sup>, 8,03 см<sup>2</sup>, 12,56 см<sup>2</sup>, 19,63 см<sup>2</sup>. Крышечку удерживают с помощью гаек, накрученных на болты, вставленные в основание. Крышечку и основание герметизируют резиновым кольцом, которое надевается на сосуд (рисунок 2.9.4.-2).

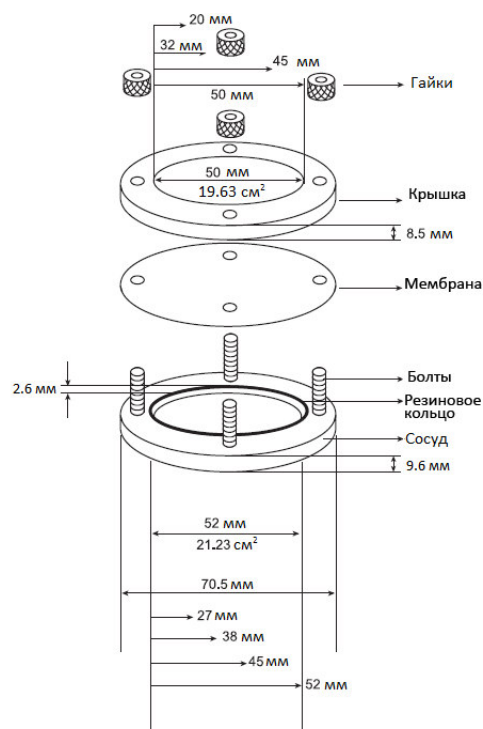


Рисунок 2.9.4.-2. – Экстракционная ячейка

Держатель с закрепленным в нем трансдермальным пластырем (или трансдермальным пластырем с мембраной) помещают на дно сосуда высвобождающей поверхностью вверх параллельно нижнему краю лопасти мешалки. Объем среды растворения между держателем и дном сосуда должен быть минимальным, расстояние между поверхностью держателя и нижним краем лопасти мешалки должно составлять  $25 \pm 2$  мм и не меняться в течение испытания.

**Прибор 2.** В данном приборе используется сборный диск из нержавеющей стали в виде сетки с размером отверстий 125 мкм (рисунок 2.9.4.-3).

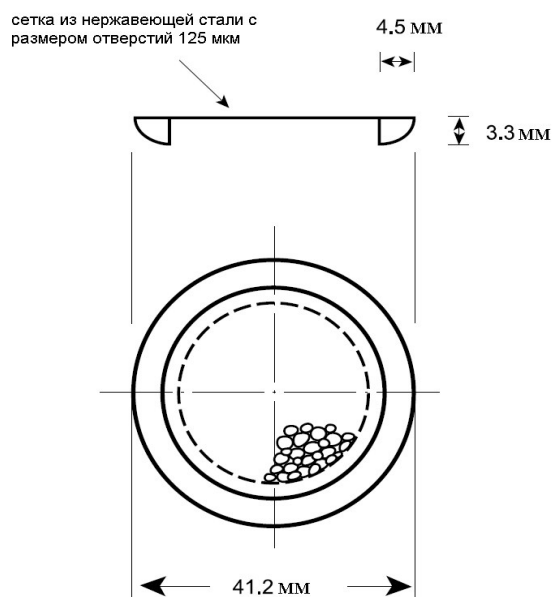


Рисунок 2.9.4.-3 – Схема сборного диска

**Прибор 3.** Мешалку и вал заменяют на вращающийся цилиндр из нержавеющей стали (рисунки 2.9.4.-4, 2.9.4.-5). Расстояние между внутренней поверхностью сосуда и цилиндром должно быть  $25 \pm 2$  мм и не меняться в течение испытания.

### Среда растворения

В качестве среды растворения могут применяться вода, буферные растворы со значениями pH в интервале 5,5-7,5 (допустимое отклонение  $\text{pH} \pm 0,05$ ), натрия хлорида раствор 0,9 %, органические растворители (спирт 96 %, изопропанол) и другие среды, указанные в частной фармакопейной статье. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, объем среды растворения составляет 500 мл, а температура среды растворения в сосуде составляет  $(32,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ .

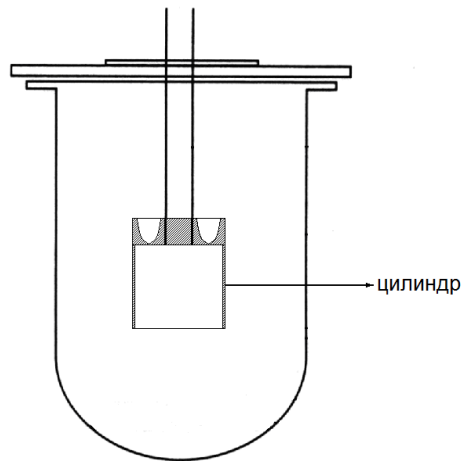


Рисунок 2.9.4.-4 – Схема прибора 3

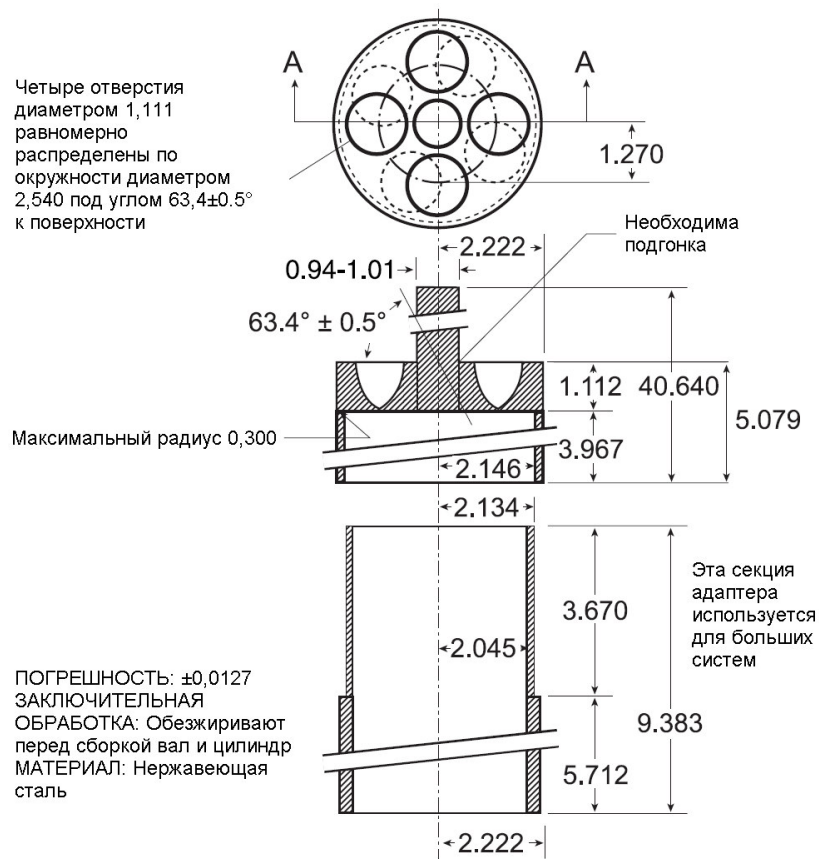


Рисунок 2.9.4.- 5 – Схема вращающегося цилиндра  
*Размеры указаны в сантиметрах*

Растворенные газы, находящиеся в среде растворения, должны быть удалены до проведения испытания валидированным методом дегазации растворов.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуды для растворения должны закрываться соответствующими крышками.

## **Скорость вращения мешалки**

Скорость вращения мешалки составляет 100 об/мин при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Допустимое отклонение скорости вращения  $\pm 4\%$  от скорости, указанной в частной фармакопейной статье.

## **Методика испытания**

Испытание проводят не менее чем на 6 трансдермальных пластырях (или 5 в случае теста растворения с применением полимерной мембраны).

Объем среды растворения, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в сосуд и доводят температуру до  $(32,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ .

При использовании прибора 1, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, на основание ячейки помещают трансдермальный пластырь, при необходимости трансдермальный пластырь поверхностью высвобождения наружу, точно по центру ячейки, при необходимости трансдермальный пластырь накрывают мембраной, затем помещают сверху крышечку держателя. При необходимости используют гидрофобное вещество (например, вазелин) для смазывания плоских поверхностей для более плотного соединения и удерживания пластыря. Помещают ячейку на дно сосуда поверхностью высвобождения кверху.

При использовании прибора 2 трансдермальный пластырь помещают на сборный диск так, чтобы поверхность высвобождения пластыря была максимально плоской и ровной. Трансдермальный пластырь может крепиться к диску с помощью клея или двусторонней клейкой ленты. Пластырь прижимают поверхностью высвобождения наружу, чтобы он не выходил за пределы диска. Диск, с прикрепленным к нему трансдермальным пластырем помещают на дно сосуда поверхностью высвобождения вверх.

При использовании прибора 3 с трансдермального пластыря удаляют защитную ленту и помещают его липкой стороной на чистую поверхность инертной пористой мембраны. Размер мембраны со всех сторон должен быть

не менее чем на 1 см больше пластыря. Можно использовать два способа крепления трансдермального пластыря к цилиндру:

- трансдермальный пластырь с прикреплённой к нему мембраной помещают мембраной вниз на чистую поверхность и наносят подходящий клей на свободные края мембраны, а также при необходимости – на внешний покровный слой пластыря;

- используют двустороннюю клейкую ленту, которую крепят к внешней стенке цилиндра.

Аккуратно надавливая, тщательно прикрепляют трансдермальный пластырь внешней покровной стороной к цилиндру так, чтобы продольная ось трансдермального пластыря находилась вокруг окружности цилиндра.

Для прибора 1, в случае использования мембраны, следует предварительно проверить влияние мембраны на результаты анализов. Для приборов 2 и 3 следует проверить влияние клея или клейкой ленты на результаты испытаний и исключить возможность адсорбции на них действующих веществ.

Включают перемешивающее устройство. С этого момента через каждый час или иной интервал времени, указанный в частной фармакопейной статье, отбирают пробы раствора.

**Примечание.** При необходимости допускается использование мембраны, изготовленной из различных материалов таких как, инертная пористая целлюлоза или силиконы, и не оказывающей воздействия на кинетику высвобождения действующего вещества (веществ) из пластыря. Кроме того, мембрана не должна содержать материалов, оказывающих влияние на ее функциональную способность. Мембрана может быть подвергнута специальной обработке перед проведением испытания, например, путем выдерживания ее в условиях испытания в течение 24 ч. Мембрану наносят на высвобождающую поверхность пластыря, избегая при этом образования пузырьков воздуха.

## **Отбор проб**

Отбор проб осуществляют из средней по высоте части среды растворения на расстоянии не ближе 10 мм от внутренней стенки сосуда.

Каждую пробу анализируют на количественное содержание действующего вещества. Уменьшение объема среды растворения компенсируют либо возвращением пробы раствора в сосуд, либо добавлением среды растворения или учитывают при расчетах.

Время отбора проб должно быть указано в частной фармакопейной статье и должно соблюдаться с точностью  $\pm 2\%$ .

## **Оценка результатов**

Лекарственная форма выдерживает испытание, если количество действующего(их) вещества(в), высвобожденного(ых) из пластыря в определенные промежутки времени отбора проб, выраженное на единицу площади в единицу времени, соответствует установленным требованиям.

Результаты испытания считаются удовлетворительными, если скорость высвобождения соответствует критериям, приведенным в таблице 2.9.4.-1, уровень А.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание повторяют еще на 6 (5) образцах, при этом интерпретацию результатов проводят согласно таблице 2.9.4.-1, уровень Б.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 (10) дополнительных образцах, интерпретацию результатов проводят согласно таблице 2.9.4.-1, уровень В. Если требование по уровню В не выполняется, то анализируемая серия бракуется.

Количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения в течение наибольшего из указанных в частной фармакопейной

статье периодов времени, должно составлять не менее 75 % от заявленного содержания действующего вещества в трансдермальном пластыре.

Таблица 2.9.4.-1 – Интерпретация результатов испытания «Растворение» для трансдермальных пластырей

<b>Уровень</b>	<b>Число опытов</b>	<b>Критерии</b>
А	6 (5)	Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не лежит вне нормируемых в частной фармакопейной статье пределов значений скорости.
Б	6 (5)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря в 12 (10) сосудах (А+Б) лежит в нормируемых в частной фармакопейной статье пределах значений скорости. Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не отклоняется более чем на 10 % от среднего значения установленного предела от нормируемых в частной фармакопейной статье пределов значений скорости.
В	12 (10)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) лекарственного вещества из трансдермального пластыря в 24 (20) сосудах (А+Б+В) лежит в нормируемых в частной фармакопейной статье пределах значений скорости. Не более чем 2 из 24 (20) результатов находятся вне нормируемых пределов значений, причем отклонение не превышает 10 % от среднего значения установленного предела, ни один из результатов не отклоняется от среднего нормируемого в частной фармакопейной статье предела значений скорости более чем на 20 %.

---

### **5.1.3 Эффективность антимикробных консервантов**

---

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению эффективности антимикробных консервантов, входящих в состав лекарственных препаратов.

Антимикробные консерванты предназначены для предотвращения размножения микроорганизмов или ограничение микробной загрязненности лекарственного препарата в процессе хранения и применения, особенно в случае использования многодозовых упаковок. Антимикробные консерванты не должны заменять выполнение требований надлежащей производственной практики (GMP). Эффективная концентрация консерванта в готовом лекарственном препарате должна быть ниже дозы, токсичной для человека.

Эффективность антимикробных консервантов – это способность вещества ингибировать рост микроорганизмов в лекарственном препарате на протяжении срока годности. Испытание эффективности консервантов – это процедура, состоящая из искусственной контаминации образца лекарственного препарата суспензиями определенных тест-микроорганизмов, инкубации контаминированных образцов при определенной температуре, отбора проб через указанные интервалы времени и подсчете жизнеспособных клеток микроорганизмов в 1 г (мл)

лекарственного препарата на протяжении периода испытания, расчетов и оценки полученных результатов.

Недопустимо вносить консерванты в лекарственный препарат для внутрисосудистых, внутрисердечных, внутриглазных инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл.

### 1. Используемые тест-штаммы микроорганизмов и работа с ними

Эффективность консервантов лекарственных препаратов определяют в отношении определенных видов бактерий и дрожжевых и плесневых грибов. При испытании применяют указанные ниже тест-штаммы (табл.5.1.3-1).

Таблица 5.1.3.-1 – Тест-штаммы микроорганизмов

Название микроорганизма	Номер штамма
<i>Escherichia coli</i>	ГКПМ 240533; ATCC 25922, ATCC 8739; NCTC 12923; NCTC 12241; DSM 1103; CIP 53.126, NCIMB 8545
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГКПМ 190155; ATCC 9027; NCTC 12924; CIP 82.118, NCIMB 8626
<i>Staphylococcus aureus</i>	ГКПМ 201108; ATCC 6538; NCTC 10788, NCIMB 9518, CIP 4.83
<i>Candida albicans</i>	ГКПМ 303903; ГКПМ 303901; РКПГУ 401/NCTC 885-653; ATCC 10231; NCPF 3179, IP 48.72
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	РКПГФ 106; ATCC 9642, ATCC 16404, ВКМ F-1119; ВКМ F-3882; NCPF 2275, IMI 149007, IP1431.83

Примечания.

1. Кроме перечисленных тест-штаммов можно использовать и другие микроорганизмы, которые должны быть типичными по культурально-морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

2. Набор тест-штаммов микроорганизмов может быть уменьшен или увеличен в зависимости от способа применения, состава или возможных микроорганизмов-контаминантов испытуемого лекарственного препарата. Например, для испытания лекарственных препаратов для приема внутрь, содержащих высокие концентрации сахара, можно использовать *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92), для препаратов, в состав которых входит бензалкония хлорид, целесообразно включать *Burkholderia ceracia* (ATCC 25416, ATCC 177759) и др.

Все тест-штаммы микроорганизмов, полученные из официальных коллекций с сертификатом производителя в ампулах, на дисках или в другом виде следует восстанавливать способами, описанными в прилагаемых к тест-штаммам инструкциях или в соответствии со статьей 2.6.12.

Культуры бактерий и грибов пересевают, делая не более 5 пассажей. Условия культивирования тест-штаммов для приготовления инокулята представлены в табл. 5.1.3-2. Используемые питательные среды представлены в статье 2.6.12.

Таблица 5.1.3-2 – Условия культивирования тест-штаммов микроорганизмов для приготовления инокулята

Тест-штамм	Питательная среда	Условия инкубации посевов	
		температура	время
<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Соево-казеиновый агар или среда № 1 Соево-казеиновый бульон или среда № 8	32,5 ± 2,5 °С	18 – 24 ч
<i>Candida albicans</i>	Агар Сабуро с глюкозой или среда № 2, жидкая среда Сабуро или соево-казеиновый бульон	22,5 ± 2,5 °С	48 - 72 ч
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Агар Сабуро с глюкозой или среда № 2	22,5 ± 2,5 °С	6 – 10 сут

Примечание. Допускается использование альтернативных жидких и агаризованных питательных сред

Контроль ростовых свойств используемых питательных сред проводят

в соответствии со статьей 2.6.12.

При приготовлении инокулята суточные культуры тест-штаммов бактерий и *C.albicans* смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Концентрацию клеток бактерий доводят до  $10^9$  КОЕ/мл, а *C.albicans* – до  $10^7$  КОЕ/мл, используя стандартный образец мутности или разнообразные инструментальные методы, в том числе турбидиметрический.

В случае использования жидких питательных сред для культивирования тест-штаммов, клетки бактерий и *C.albicans* выделяют центрифугированием, промывают и ресуспендируют стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации  $1 \cdot 10^7$  –  $1 \cdot 10^8$  КОЕ/мл.

Для смыва конидий *A.brasiliensis* используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, содержащий 0,05 % полисорбата-80. Количество конидий *A. brasiliensis* в 1 мл смыва определяют с помощью камеры Горяева или чашечным агаровым методом. Полученную взвесь разводят до концентрации  $10^7$  конидий в 1мл.

Стандартизованные суспензии всех тест-штаммов микроорганизмов разводят до концентрации  $10^7$  –  $10^8$  КОЕ/мл.

Из каждой суспензии отбирают подходящий образец и определяют число колониеобразующих единиц в 1 мл каждой суспензии методом посева на чашки или методом мембранной фильтрации (2.6.12). Полученное значение служит для определения числа жизнеспособных микроорганизмов в инокуляте и исходного числа микроорганизмов при проведении испытания. Инокулят следует использовать тотчас после приготовления.

## **2. Методика испытания**

Для определения эффективности консервантов используют готовые лекарственные препараты в неповрежденной первичной упаковке.

В каждый стерильный флакон с исследуемым препаратом вносят суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток  $10^5$  –  $10^6$  КОЕ в 1 мл или 1 г лекарственного препарата, и

перемешивают. Объем инокулята должен составлять 0,5 – 1 % от объема образца. Тщательно перемешивают для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов в образце.

Образцы лекарственного препарата на твердой мажевой основе нагревают до температуры  $(42,5 \pm 2,5)^\circ \text{C}$ . Смешивают инокулят каждой стандартизованной микробной суспензии с образцом лекарственного препарата в течение не менее 1 мин до достижения гомогенной эмульсии. Для улучшения смешивания можно добавить определенное (валидированное) количество стерильного поверхностно-активного вещества, например, полисорбата-80, если оно не влияет на жизнеспособность микроорганизмов или на эффективность консерванта.

Контаминированные образцы лекарственного препарата выдерживают при температуре  $(22,5 \pm 2,5)^\circ \text{C}$  в защищенном от света месте в течение определенного времени. Из каждого испытуемого образца отбирают пробы (обычно 1 мл или 1 г) непосредственно после инокуляции и через указанные интервалы времени (таблицы 5.1.3.-3 – 5.1.3.-5) определяют число жизнеспособных микроорганизмов методом посева на чашки или методом мембранной фильтрации (2.6.12). Антимикробное действие лекарственного препарата устраняют одним из способов: разведением, мембранной фильтрацией или с помощью инактиватора, который вносят в чашки с питательной средой или в соответствующее разведение лекарственного препарата перед посевом. Используемые инактиваторы не должны влиять на жизнеспособность микроорганизмов. Некоторые инактиваторы приведены в статье 2.6.12.

### **3. Критерии приемлемости**

Чашечным агаровым методом определяют количество КОЕ/мл для каждого тест-штамма через указанные выше сроки инкубации контаминированного образца лекарственного препарата. Изменение количества микробных клеток по сравнению с исходной концентрацией в 1 мл выражают в десятичных логарифмах ( $1g$ ). При оценке эффективности

антимикробного действия консервантов увеличение КОЕ/мл не фиксируется, если последующее измерение превышает предыдущее менее, чем 0,5 lg КОЕ.

#### 4. Требования к качеству

В таблицах 5.1.3-3 – 5.1.3.-5 представлены критерии оценки эффективности антимикробного консерванта/консервантов лекарственного препарата в виде логарифма уменьшения числа жизнеспособных микроорганизмов в сравнении с их количеством, содержащемся в инокуляте. Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности консерванта. При обосновании невозможности достижения критерия А, например, по причине повышенного риска неблагоприятных воздействий, лекарственный препарат должен удовлетворять критериям Б или В.

Таблица 5.1.3.-3 – *Стерильные лекарственные препараты (парентеральные, глазные, внутриматочные, интрамаммарные, для местного применения)*

		Lg уменьшения				
		6ч	24 ч	7 сут	14 сут	28 сут
Бактерии	А	2	3	-	-	НВ
	Б	-	1	3	-	НУ
	В	-	-	1	3	НУ
Грибы	А	-	-	2	-	НУ
	Б	-	-	-	1	НУ
	В	-	-	НУ	НУ	НУ

Обозначения: НВ – не выявлены микроорганизмы; НУ – не должно быть увеличения числа микроорганизмов по сравнению с предыдущим результатом.

Таблица 5.1.3.-4. – *Нестерильные лекарственные препараты применяемые местно и наружно, а также для ингаляции*

		Lg уменьшения			
		2 сут	7 сут	14 сут	28 сут
Бактерии	А	2	3	-	НУ
	Б	-	-	3	НУ
	В	-	-	2	НУ
Грибы	А	-	-	2	НУ
	Б	-	-	1	НУ
	В	-	-	НУ	НУ

Таблица 5.1.3.-5 – *Лекарственные препараты для приема внутрь, включая антацидные, водорастворимые или приготовленные на водной основе, а также ректальные лекарственные препараты*

		Lg уменьшения	
		14 сут	28 сут
Бактерии	А	3	НУ
	Б	1	НУ
Грибы	А	1	НУ
	Б	-	НУ

#### **5.1.4. ТРЕБОВАНИЯ К МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ИХ ПРОИЗВОДСТВА**

Настоящая общая фармакопейная статья определяет критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

Нестерильные лекарственные средства могут быть контаминированы микроорганизмами. Допускается лимитированное количество бактерий и грибов при отсутствии определенных видов, представляющих опасность для здоровья человека. Присутствие микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах может оказать неблагоприятное воздействие на здоровье пациента и привести к снижению терапевтической эффективности препарата. Поэтому производители должны обеспечить соответствующий уровень микробиологической чистоты лекарственных средств путем выполнения действующих руководств по надлежащей практике производства, хранения и дистрибьюции лекарственных препаратов (GxP).

Микробиологическое исследование нестерильных лекарственных препаратов проводят в соответствии с методами, приведенными в общих фармакопейных статьях 2.6.12, 2.6.13.

В табл. 5.1.4-1 – 5.1.4.-2 приведены требования к качеству лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, а также вспомогательных веществ.

Для нестерильных лекарственных препаратов критерии приемлемости, основанные на подсчете общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС) и общего числа дрожжей/грибов (ТУМС), приведены в таблицах 5.1.4.-1 и 5.1.4.-2. Критерии приемлемости устанавливают на основании отдельных результатов или на среднем значении всех подсчетов при использовании

репликации (например, метод прямого посева). Результаты интерпретируют следующим образом:

- при  $10^1$  КОЕ – не более 20 КОЕ/г(мл);
- при  $10^2$  КОЕ – не более 200 КОЕ/г(мл);
- при  $10^3$  КОЕ – не более 2000 КОЕ/г(мл) и т.д.

При установлении нормативных требований к качеству отдельных лекарственных средств и составлении нормативной документации могут применяться как цифровые обозначения категорий, так и указание требований к качеству в соответствии со способом применения.

Таблица 5.1.4-1– Критерии приемлемости качества лекарственных препаратов по микробиологическим показателям

Категория	Способ введения	Критерии приемлемости
1	Лекарственные препараты, к которым предъявляется требование «Стерильность»	Лекарственные препараты должны быть стерильными
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для применения местно (на слизистую оболочку полости рта, назально, введение в наружный слуховой проход, вагинально и др.)</li> <li>• Для применения наружно (на неповрежденные и (или) поврежденные кожные покровы)</li> <li>• Для использования респираторно (для ингаляций)</li> <li>• Трансдермальные пластыри</li> </ul> <p>За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл) препарата или на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^1</math> КОЕ в 1 г (мл) или на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу)</li> <li>• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата или на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) препарата или на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу)</li> <li>• Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл) аэрозольных препаратов, используемых респираторно</li> <li>• Отсутствие <i>Candida albicans</i> в 1 г (мл) лекарственных препаратов вагинального применения</li> </ul>

3А	Препараты для приема внутрь или введения ректально	
	Твердые (неводные) препараты для приема внутрь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г</li> </ul>
	Препараты для введения ректально	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> </ul>
	Жидкие препараты для приема внутрь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^1</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> </ul>
3Б	<p>Для приема внутрь – из сырья природного происхождения, уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки.</p> <p>Требования к микробиологической чистоте растительных лекарственных препаратов приведены в статье 5.1.8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella spp.</i> в 10 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> </ul>
3В	Готовые смеси для лечебных кормов, применяемых в ветеринарии, с использованием наполнителей природного происхождения, для которых противомикробная обработка невозможна	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^5</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella spp.</i> в 25 г (мл)</li> </ul>

Для фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов (за исключением фармацевтических субстанций растительного происхождения), общее число аэробных микроорганизмов должно составлять не более  $10^3$  КОЕ в 1 г(мл), а общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более  $10^2$  КОЕ в 1 г(мл).

На основании анализа рисков в нормативной документации могут быть приведены иные критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (таблица 5.1.4-2). При этом учитывают особенности производственного процесса и назначения лекарственного препарата, в получении которого используется фармацевтическая субстанция, а также наличие вспомогательных веществ требуемого качества.

Таблица 5.1.4-2 – Критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов по микробиологическим показателям

Категория	Фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества	Критерии приемлемости
1.2.А.	Фармацевтические субстанции для производства стерильных лекарственных препаратов, которые не подвергаются стерилизации	Субстанции должны быть стерильными
1.2.Б.	Фармацевтические субстанции для производства: -стерильных лекарственных препаратов, которые подвергаются стерилизации в упаковке; -стерильных лекарственных препаратов, при производстве/изготовлении которых для обеспечения стерильности используется стерилизующая фильтрация; -нестерильных лекарственных препаратов, относящихся к категории 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^1</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> </ul>
2.2	Фармацевтические субстанции синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> </ul>
3.2	Фармацевтические субстанции природного происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов.  Критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья / фармацевтических субстанций растительного происхождения приведены в статье 5.1.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> </ul>

4.2	Вспомогательные вещества природного происхождения (мука пшеничная, крахмал, тальк и т.д.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> – в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> </ul>
-----	---	---

Примечания к табл. 5.1.4-1 – 5.1.4-2

1. При обнаружении во время проведения испытания других патогенных бактерий, кроме указанных выше, считают, что качество лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ не соответствует требованиям по показателю «Микробиологическая чистота».

2. В нормативной документации могут быть указаны в виде исключения другие нормы в зависимости от состава лекарственных средств и особенностей технологического процесса их производства. Введение иных норм требует обоснования.

3. Для лекарственных препаратов для детей могут быть установлены более строгие нормы, например :

– в 1 г (мл) препаратов для детей (от 0 до 1 года) – не более 50 аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*;

– в 1 г (мл) препаратов для детей (старше 1 года) – не более 500 аэробных микроорганизмов и 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*

4. К категории 1.2.Б относят термолabile фармацевтические субстанции, которые используют в производстве стерильных лекарственных препаратов, не подвергающихся стерилизации в окончательной упаковке. Такие фармацевтические субстанции не могут быть подвержены термической стерилизации ввиду особенностей их строения и физико-химических свойств. В этом случае, в процессе производства лекарственного препарата допускается использование стерилизующей фильтрации раствора фармацевтической субстанции или раствора фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами.

### 5.1.7. Вирусная безопасность

---

Настоящая общая фармакопейная статья содержит требования к мерам по обеспечению вирусной безопасности лекарственных средств (ЛС), полученных с использованием материалов человеческого или животного происхождения.

При производстве лекарственные средства могут подвергаться вирусной контаминации. Риск вирусной контаминации возможен для всех лекарственных средств, при производстве которых используют сырье и материалы животного или человеческого происхождения.

Основными причинами ее возникновения являются использование инфицированных материалов (сырье, клеточные культуры) и случайное внесение вируса в ходе производственного процесса.

Риск вирусной контаминации возможен для ЛС, произведенных:

- из крови, мочи и других биологических жидкостей человека или животных;
- из органов и тканей человека или животных;
- с применением метода культивирования *in vivo*;
- при культивировании *in vitro* клеточных линий человеческого или животного происхождения.

Общая фармакопейная статья не распространяется на нетрадиционные трансмиссивные агенты, такие, как возбудители трансмиссивной губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота и скрепи (почесухи) овец и коз.

Требования, предъявляемые к обеспечению вирусной безопасности для ЛС, полученных с использованием материалов человеческого или животного происхождения, устанавливаются уполномоченным органом в соответствии с требованиями действующих нормативно-правовых актов государств членом союза.

#### РИСКИ ВИРУСНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Основными причинами контаминации вирусами лекарственных средств могут быть:

- использование исходного материала, полученного от инфицированного человека или животного;
- посторонние вирусы, привнесенные в процессе производства ЛС;
- использование контаминированных реактивов и продуктов животного происхождения в процессе производства ЛС;
- инфицированные донорские клетки и клеточные линии, контаминированные вирусами до их использования в качестве ГБК и РБК;
- контаминирующий вирус, привнесенный при создании производственной клеточной линии в ненадлежащих условиях.

Для обеспечения вирусной безопасности ЛС при производстве, должны проводиться следующие мероприятия:

1. отбор и испытание исходного сырья, и источника материалов на отсутствие вирусов, патогенных для человека;
2. оценка возможностей инактивации и/или элиминации вирусного агента в ходе производственного процесса;
3. проведение испытаний на отсутствие вирусной контаминации на критических стадиях производства.

При этом необходимо учитывать, что ни одно из перечисленных мероприятий не дает полной гарантии отсутствия вирусов, поэтому необходимо использовать комплексный подход. Меры, принимаемые для управления риском вирусной контаминации ЛС, при производстве которых используется исходное сырье и материалы животного или человеческого происхождения, сводятся к минимизации риска, а не его исключению. Любой остаточный риск должен быть оценен в связи с возможной пользой от применения конкретного материала или сырья при производстве ЛС.

#### ТРЕБОВАНИЯ К ИСХОДНОМУ СЫРЬЮ

Для минимизации риска вирусной контаминации при отборе исходного сырья и материалов необходимо соблюдать следующие условия:

1. Сырье человеческого происхождения (кровь, моча, или другие биологические жидкости человека) заготавливают от здоровых доноров. Доноры крови и плазмы крови, мочи, или других биологических жидкостей должны проходить обследование в соответствии с нормативно-правовыми документами, действующими на территории государств членов союза.
2. Сырье животного происхождения следует отбирать только от животных из хозяйств, благополучных по инфекционным заболеваниям. Сырье должно подлежать обязательной ветеринарно-санитарной экспертизе в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов, действующих на территориях государств членов союза и сопровождаться соответствующими подтверждающими документами.
3. Следует определять род и источник происхождения животных, предназначенных для производства биотехнологических лекарственных препаратов, включая генотип и возраст. Животные должны быть взяты из хозяйств закрытого типа, благополучных по инфекционным заболеваниям. Статус хозяйства должен подтверждаться соответствующими документами.
4. Материалы и реагенты биологического происхождения (такие, как бараньи эритроциты, сыворотка эмбрионов телят, бычий сывороточный альбумин, человеческий трансферрин, инсулин, трипсин и др.), питательные среды, используемые при производстве лекарственных средств, должны быть свободны от вирусной контаминации и иметь необходимое качество.

#### ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Испытание исходных материалов человеческого или животного происхождения является обязательным условием минимизации риска вирусной контаминации. Например, плазма крови человека подвергается обязательному тестированию на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С, антиген р24 ВИЧ-1, антитела к ВИЧ-1,

ВИЧ-2. При существовании высокой вероятности вирусной контаминации исходного сырья или клеточного субстрата может потребоваться применение специфических тестов и/или подходов для выявления вирусов. Метод и объем тестирования на вирусную контаминацию и инактивацию вирусов на «критических» стадиях производства ЛС зависит от различных факторов, которые необходимо учитывать в индивидуальном порядке. Если используемые в производстве материалы (органы, ткани, биологические жидкости) или клеточная линия получены от человекообразных или нечеловекообразных обезьян, нужно дополнительно проверить их на наличие вирусов человека, прежде всего на вирусы, вызывающие иммунодефицит и гепатиты, если в нормативной документации не обоснован другой порядок действий. Для выявления вирусной контаминации также используют методы молекулярной генетики.

Особое внимание следует обращать на вирусы, которые часто контаминируют те виды животных, от которых получена линия клеток. Следует учитывать, что определенные линии клеток содержат эндогенные вирусы, например, ретровирусы, которые трудно или даже невозможно удалить. Более того, потенциальное вирусное загрязнение может привести к формированию как полных вирусных геномов, так и субгеномных вирусных фрагментов, приводящих к воспроизводству инфекционных вирусных частиц. Необходимо учитывать возможность мутации эндогенных вирусов во время продолжительного культивирования. Присутствие нуклеотидных последовательностей вирусных геномов не исключает возможности использования клеток, в которых они обнаружены, но любая выявленная вирусная нуклеиновая кислота должна быть идентифицирована. При создании линии клеток, секретирующей моноклональные антитела, банк клеток следует контролировать на присутствие не только вирусов человека, но и вирусов мышей и других грызунов.

Линия клеток, которая продуцирует какие-либо вирусы, способные инфицировать клетки человека, может быть использована только при наличии

исключительных обстоятельств. Все продукты, получаемые при использовании таких линий клеток, должны рассматриваться в каждом случае индивидуально. Если линия клеток секретирует инфекционные вирусы, следует предпринимать соответствующие меры предосторожности, чтобы защитить от заражения персонал, участвующий в производстве.

Особого внимания требует использование в производстве моноклональных антител линий клеток, трансформированных вирусом Эпштейна-Барр. В-лимфоциты человека, трансформированные этим вирусом, не секретируют вирусных частиц, но содержат комплекс копий вирусного генома и его нуклеотидные последовательности, которые могут быть определены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или путем совместного культивирования с соответствующей индикаторной линией клеток.

Следует выполнять соответствующие контрольные тесты по определению вирусов в используемых материалах и реактивах (например, трипсин, получаемый от свиней, тестируют на наличие парвовируса свиней). Необходимо также контролировать сыворотку крови крупного рогатого скота. Она не должна содержать потенциально опасные для человека вирусы – такие, как, вирус бычьей диареи, инфекционного бычьего ринотрахеита и парагриппа 3).

Необходимо учитывать, что все виды тестов имеют ограниченную чувствительность; например, возможность выявления в тесте низких концентраций вируса зависит от размера исследуемого образца. Поэтому ни одним из указанных подходов невозможно абсолютно точно установить вирусную безопасность препарата.

#### ПРОЦЕССЫ ВИРУСНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ИЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

При необходимости вирусной элиминации и/или инактивации вирусов в составе ЛС исходное сырье и материалы подвергаются обработке следующими методами:

- физическими (стерилизация, обработка паром, сухой нагрев, радиация, фильтрация); (стерилизация насыщенным водяным паром под давлением, горячим воздухом, фильтрованием, ионизирующим излучением);
- химическими (разрушение суперкапсида оболочечных вирусов, содержащего липиды, с помощью детергентов);
- комбинированными (нейтрализация специфическими антителами, удаление вирусов хроматографическими методами, нагревание в форме суспензии с химическими агентами и другими).

Любой из используемых методов обработки должен быть валидирован и должен обеспечивать значительное снижение риска вирусной контаминации лекарственных средств при их производстве.

#### ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ВИРУСНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ИЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

Испытания могут выявить один или более видов вирусов, однако ни одно отдельное испытание не способно подтвердить присутствие всех известных вирусов. Более того, в целях получения положительного результата любые аналитические системы требуют некоторой минимальной вирусной контаминации. Испытания также ограничены статистическими погрешностями при отборе и исследовании проб. В связи с этим, подтверждение факта отсутствия в биологическом лекарственном препарате вирусов во многих случаях происходит не только за счет прямого испытания на их наличие, но также путем подтверждения того, что процесс производства способен элиминировать или инактивировать их.

Валидация процессов элиминации вирусов является одним из важнейших факторов, обеспечивающих безопасность ЛС, при производстве которых используют потенциально инфицированный материал, например, плазму крови. В связи с тем, что известны случаи контаминации ЛС вирусными агентами, о которых не было известно на момент производства, особую значимость приобретает оценка эффективности процессов элиминации.

Если исходный материал или сырье недостаточно охарактеризованы, например, кровь, ткани и органы человека или животных, или если культивирование клеток осуществлялось в условиях *in vivo*, повышается вероятность вирусной контаминации. Поэтому процесс производства, как правило, должен включать один или несколько эффективных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов. Отсутствие вирусов в конечном препарате во многих случаях подтверждается не только прямым их выявлением различными валидированными методиками, но и способностью применяемого режима очистки удалять и/или инактивировать вирусы. Тип и объем тестов на наличие/отсутствие вирусов и определение полноты элиминации вирусов, необходимые на разных этапах процесса производства ЛС, зависят от разных факторов и должны рассматриваться для каждого конкретного случая и последовательно. Следует принимать во внимание такие факторы как, природа выявляемых вирусов, свойства банка клеток и его характеристика, компоненты культуральной питательной среды, методы культивирования, планировка производственных помещений и спецификация оборудования, результаты тестов на наличие/отсутствие вирусов после культивирования клеток, способность процесса элиминировать вирусы, тип продукта и предполагаемое его клиническое использование.

Методы очистки ЛС от вирусов и методы контроля степени его очистки в процессе производства, включая требования по контролируемым показателям, должны быть подробно описаны, обоснованы и валидированы. Следует убедиться в том, что процессы очистки не оказывают отрицательного влияния на свойства ЛС. При применении методов очистки, включающих аффинную хроматографию с использованием моноклональных антител, необходимо принять меры, гарантирующие, что эти и другие материалы, используемые в производстве, являющиеся потенциальными контаминантами, не ухудшат качество и безопасность конечного продукта.

Критерии для повторной переработки любого промежуточного или конечного полуфабриката продукта должны быть тщательно установлены, валидированы и обоснованы.

Для предотвращения попадания вирусов в готовые лекарственные формы предусматривается введение в технологию производства нескольких стадий вирусной инактивации и/или элиминации вирусов, для которых доказано снижение концентрации модельных вирусов. Включение процедур по инактивации/удалению потенциальных вирусных контаминантов не должно снижать биологическую активность ЛС.

#### ИСПЫТАНИЯ НА ОТСУТСТВИЕ КОНТАМИНАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ВИРУСАМИ НА ЭТАПАХ ПРОИЗВОДСТВА

Испытания должны проводиться методами, охарактеризованными по специфичности и аналитической чувствительности.

В ЛС, полученных из крови, плазмы крови, мочи, органов и тканей человека, с помощью валидированных методов должно быть подтверждено отсутствие маркеров вирусов гепатита В и С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

### **5.1.8. ТРЕБОВАНИЯ К МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЭКСТРАКТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

Настоящая общая фармакопейная статья определяет критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

При микробиологическом анализе лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов проводят количественное определение аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов, а также выделение отдельных видов патогенных бактерий. Анализ проводят в соответствии с общими фармакопейными статьями 2.6.12, 2.6.13 и 2.6.31. Критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов на его основе представлены в таблице 5.1.8-1.

При установлении нормативных требований к качеству отдельных лекарственных средств и составлении нормативной документации могут применяться как цифровые обозначения категорий, так и указание требований к качеству в соответствии со способом применения.

Таблица 5.1.8-1. – Критерии приемлемости микробиологической чистоты фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов на его основе

Категория	Фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные формы лекарственных растительных препаратов	Критерии приемлемости
4.А	Фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты, применяемые в виде настоев и отваров, приготовленных с использованием кипящей воды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^7</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^5</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• <i>Escherichia coli</i> – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г</li> </ul>
4.Б	Лекарственные растительные препараты, предназначенные для получения лекарственной формы без использования кипящей воды.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^5</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи – не более <math>10^3</math> КОЕ в 1 г</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> – в 1 г</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г</li> </ul>
3.2	Фармацевтические субстанции-субстанции (продукты), получаемые после обработки лекарственного растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г(мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, - не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> </ul>
3.Б	Лекарственные растительные препараты для приема внутрь – из лекарственного растительного сырья, уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Salmonella spp.</i> в 10 г (мл)</li> <li>• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)</li> </ul>

При необходимости могут быть установлены иные критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных растительных средств, которые должны быть обоснованы и доказаны в ходе валидационного исследования.

В связи с тем, что лекарственное растительное сырье/фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты являются неоднородными в отношении количества аэробных бактерий и грибов, результаты микробиологического исследования интерпретируют следующим образом:

- при  $10^5$  КОЕ – не более  $5 \cdot 10^5$  ;
- при  $10^7$  КОЕ –  $5 \cdot 10^7$  и т.д.

## 5.4. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

### РЕГЛАМЕНТАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

В данной общей фармакопейной статье указаны допустимые нормы содержания растворителей, которые могут оставаться в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах в результате производства. Указанные требования относятся ко всем активным фармацевтическим субстанциям, вспомогательным веществам и лекарственным препаратам вне зависимости от того, являются они объектом статьи Фармакопеи или нет. На возможное содержание в них остаточных органических растворителей должны быть проверены все субстанции и лекарственные препараты.

Если используемые допустимые нормы совпадают с приведенными ниже значениями, испытание на содержание конкретных остаточных органических растворителей обычно не указывается в частной фармакопейной статье, так как используемые производителями растворители могут различаться, но требования данной общей фармакопейной статьи должны выполняться посредством общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения (2034)*. Сведения о растворителях, используемых в процессе производства, должны быть представлены в составе регистрационного досье в уполномоченный орган.

Если используются растворители только класса 3, то для контроля их содержания может быть использовано либо испытание «*Потеря в массе при высушивании*», либо специфичное испытание на содержание конкретного растворителя. Если для растворителя класса 3 обосновано и разрешено предельное содержание более 0,5 %, то специфичное испытание на содержание растворителя является обязательным.

Для контроля остаточных органических растворителей класса 1 или 2 (или класса 3 с содержанием более 0,5 %) следует использовать, по возможности, методику, описанную в общей фармакопейной статье (2.4.24). В противном случае следует применять подходящую валидированную методику.

При количественном определении остаточных органических растворителей полученный результат учитывают при количественном анализе субстанции, за исключением случаев, когда проводят определение потери в массе при высушивании.

#### 1. ВВЕДЕНИЕ

Целью данной общей фармакопейной статьи является рекомендация приемлемых для безопасности большого количества остаточных органических растворителей в лекарственных средствах. Общая фармакопейная статья рекомендует использование менее токсичных растворителей и содержит нормы, считающиеся приемлемыми для некоторых остаточных органических растворителей.

Остаточные органические растворители в лекарственных средствах определяются согласно данной общей фармакопейной статье как летучие

органические вещества, используемые или образующиеся при производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов. Эти растворители полностью не удаляются в применяемом технологическом процессе. Выбор подходящего растворителя для синтеза субстанции может увеличить ее выход или определять такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель иногда может быть критическим параметром в процессе синтеза. Данная общая фармакопейная статья не распространяется на растворители, используемые в качестве вспомогательных веществ или относящиеся по составу к сольватам. Однако содержание растворителей в таких продуктах должно подлежать контролю и обоснованию.

Ввиду отсутствия терапевтического действия, все остаточные органические растворители подлежат удалению до соответствия требованиям спецификации, надлежащей производственной практики (*GMP*) или другим требованиям к качеству. Лекарственные средства не должны содержать остаточные органические растворители выше нормы, установленной данными по безопасности. При производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует избегать использования растворителей, имеющих высокую токсичность (класс 1, таблица 3), за исключением тех случаев, когда их применение может быть достаточно обоснованным с точки зрения оценки «риск-польза». Содержание менее токсичных растворителей (класс 2, таблица 4), должно быть ограничено для защиты пациентов от их потенциального неблагоприятного воздействия. Наиболее целесообразно использование на практике менее токсичные растворители (класс 3, таблица 5). Полный список растворителей, включенных в данную общую фармакопейную статью, представлен в Приложении 1.

Данный перечень не является исчерпывающим, он может дополняться другими используемыми растворителями. Рекомендуемые допустимые нормы остаточных органических растворителей классов 1 и 2, а также классификация растворителей может изменяться по мере появления новых данных относительно их безопасности. Обоснование безопасности применения на рынке нового лекарственного средства, содержащего новый растворитель, отсутствующий в перечне растворителей (Приложение 1), может строиться на концепциях данной статьи.

## 2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Область применения общей фармакопейной статьи включает остаточные органические растворители в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах. Поэтому, если известно, что процессы производства или очистки осуществляются в присутствии таких растворителей, их содержание должно контролироваться. Следует определять те растворители, которые используются или образуются в процессе изготовления или очистки активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных средств. Для определения содержания остаточных органических растворителей возможно как проведение испытания лекарственного средства, так и использование совокупного метода расчета исходя из информации об их содержании во входящих ингредиентах, использованных в процессе производства лекарственного средства. Если на основании результатов вычисления концентрация остаточных органических растворителей не превышает предела, рекомендуемого в данной общей фармакопейной статье, нет необходимости проводить испытания лекарственного

препарата на содержание остаточных органических растворителей. Однако, если расчетная концентрация выше рекомендуемого предела, лекарственный препарат должен быть проверен, чтобы установить, способствует ли процесс изготовления уменьшению уровня данного растворителя до приемлемого количества. Испытание лекарственного препарата также необходимо проводить, если растворитель используется в процессе его производства.

Данная общая фармакопейная статья не относится ни к потенциально новым активным фармацевтическим субстанциям, вспомогательным веществам и лекарственным препаратам, находящимся на стадии клинических испытаний, ни к зарегистрированным лекарственным средствам.

Данная общая фармакопейная статья распространяется на все лекарственные формы независимо от путей их введения. В некоторых случаях, таких, как краткосрочное (30 дней или меньше) или местное применение, могут быть приемлемы более высокие уровни остаточных органических растворителей. Оценка таких уровней должна проводиться в каждом конкретном случае.

Дополнительную информацию по остаточным органическим растворителям см. в Приложении 2.

### 3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

#### 3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА

Международная программа по химической безопасности (*International Program on Chemical Safety, IPCS*) для описания допустимых норм воздействия токсических химических реагентов использует термин «максимально допустимое ежедневное потребление» (ДЕП), а Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и другие национальные и международные организации здравоохранения и институты используют термин «приемлемый уровень суточного потребления» (ПУСП). Во избежание путаницы с отличающимися значениями ПУСП для одного и того же вещества, в данной статье определен термин «допустимое суточное воздействие» (ДСВ) — это максимально приемлемое суточное воздействие остаточного органического растворителя в лекарственном препарате.

Остаточные органические растворители, рассматриваемые в данной общей фармакопейной статье, перечислены в Приложении 1 в соответствии с их общепринятыми названиями и структурными формулами. Они оценивались по степени возможного риска для здоровья человека и разделены на 3 класса:

*Класс 1: Растворители, использования которых нужно избегать (высокотоксичные растворители)*

К ним относятся вещества с известной канцерогенностью для человека; высокой вероятностью ее наличия и опасные для окружающей среды.

*Класс 2: Растворители, использование которых нужно ограничивать (негенотоксичные растворители)*

К ним относятся вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, являющиеся возможной причиной таких необратимых явлений, как нейротоксичность или тератогенность.

К данному классу относятся также растворители, предположительно оказывающие значительное, но обратимое токсическое действие.

*Класс 3: Растворители низкой токсичности (малотоксичные растворители)*

К ним относятся растворители с низким потенциалом токсичности для человека; для них не требуется устанавливать предельное содержание, обусловленное информацией о риске для здоровья человека. Растворители класса 3 имеют ДСВ от 50 мг/сут и выше.

### 3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В Приложении 3 представлен метод для установления допустимого суточного воздействия остаточных органических растворителей.

### 3.3. СПОСОБЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КЛАССА 2

Применяют следующие способы расчета предельного содержания растворителей класса 2.

**Способ 1:** Используют допустимые нормы концентрации в ppm из таблицы 4, которые были рассчитаны с помощью уравнения (1) исходя из предположения, что суточное потребление лекарственного средства составляет 10 г.

$$\text{Концентрация(ppm)} = \frac{1000 \cdot \text{ДСВ}}{\text{доза}}, \quad (1)$$

где ДСВ выражается в мг/сут, а доза — в г/сут.

Эти допустимые нормы остаточных органических растворителей рассматриваются как приемлемые для всех субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов. Поэтому этот способ может быть использован, если суточная доза неизвестна или не установлена. Если содержание остаточных органических растворителей во всех вспомогательных веществах и активных фармацевтических субстанциях, входящих в состав лекарственного препарата, удовлетворяет допустимым нормам, приведенным в таблице 4, то все эти компоненты допускается использовать в любой пропорции. Если суточная доза лекарственного средства не превышает 10 г, то никакие дальнейшие вычисления не требуются. Определение предельного содержания остаточных органических растворителей в лекарственных препаратах, которые принимаются в дозах, превышающих 10 г, должно проводиться с использованием Способа 2.

**Способ 2.** Нет необходимости, чтобы содержание остаточных органических растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата соответствовало допустимым нормам, регламентированным с использованием Способа 1. Определить предельное содержание остаточного органического растворителя в лекарственном средстве можно по формуле (1), используя ДСВ (мг/сут), приведенное в таблице 4, и известное значение максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Такие допустимые нормы являются приемлемыми при условии, что показано снижение содержания остаточного органического растворителя до минимума, который достигается практически. Допустимые нормы должны быть реалистичными в отношении аналитической точности, производственной возможности, разумного изменения производственного процесса и соответствовать современным производственным стандартам.

Способ 2 предусматривает суммирование количеств остаточного органического растворителя, присутствующего в каждом из компонентов

лекарственного препарата. Суммарное содержание растворителя в сутки должно быть меньше, чем ДСВ.

Рассмотрим использование Способа 1 и Способа 2 для расчета предельного содержания ацетонитрила в лекарственном препарате. ДСВ для ацетонитрила — 4,1 мг/сутки. Таким образом, его допустимая норма с использованием Способа 1 — 410 ppm. Максимально потребляемая масса лекарственного препарата в сутки — 5,0 г. Лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены в таблице 1:

Таблица 1. — Состав лекарственного средства и расчетное предельное содержание ацетонитрила (пример 1)

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	400	0,36
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	728	3,64

Концентрация ацетонитрила во вспомогательном веществе 1 удовлетворяет допустимой норме, установленной с использованием Способа 1, но его концентрация в фармацевтической субстанции, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате не удовлетворяет аналогично установленной норме. Тем не менее, содержание ацетонитрила в лекарственном препарате, установленное с использованием Способа 2, не превышает допустимую норму 4,1 мг/сутки и, следовательно, соответствует рекомендациям данной статьи.

Рассмотрим другой пример для ацетонитрила в качестве остаточного органического растворителя. Максимальная потребляемая масса лекарственного препарата в сутки — 5,0 г, и лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены в таблице 2:

Таблица 2. — Состав лекарственного средства и расчетное предельное содержание ацетонитрила (пример 2)

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	2000	1,80
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	1016	5,08

В данном случае концентрация ацетонитрила в лекарственном препарате не удовлетворяет допустимой норме ни с использованием Способа 1, ни с использованием Способа 2. Производитель может провести испытания лекарственного препарата, чтобы определить, снижает ли процесс производства содержание ацетонитрила. Если же содержание ацетонитрила не уменьшается в процессе производства до допустимой нормы, производитель должен предпринять другие шаги для уменьшения концентрации ацетонитрила в лекарственном препарате. Если все предпринятые меры не позволяют снизить уровень содержания остаточного органического растворителя, то в исключительных случаях производитель может подготовить резюме о предпринятых усилиях, направленных на уменьшение содержания растворителя до норм данной статьи, и провести анализ «риск-польза», чтобы получить разрешение на использование лекарственного препарата, содержащего более высокий уровень остаточного органического растворителя.

### **3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ**

Остаточные органические растворители, как правило, определяются с использованием хроматографических методов, в частности газовой хроматографии. Для определения содержания остаточных органических растворителей могут использоваться любые подходящие методики, описанные в фармакопеях. Иначе говоря, производители должны быть свободны в выборе наиболее подходящей валидированной аналитической методики для конкретного применения. Если присутствуют только растворители класса 3, могут быть использованы неспецифические методы контроля, такие, как, например, потеря в массе при высушивании.

Валидация методов контроля остаточных органических растворителей должна соответствовать документу ЕАЭС «Руководство по валидации аналитических методик».

### **3.5. ИНФОРМАЦИЯ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ**

Для того чтобы соответствовать требованиям данной общей фармакопейной статьи, производителям лекарственных препаратов необходима точная информация о содержании остаточных органических растворителей во вспомогательных веществах или активных фармацевтических субстанциях. Информация о содержании остаточных органических растворителей, которая может передаваться производителям лекарственных средств поставщиками активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ, может быть представлена в следующих вариантах:

– могут присутствовать остаточные органические растворители только класса 3. Потеря в массе при высушивании менее 0,5 %;

– могут присутствовать остаточные органические растворители только класса 2; содержание каждого из них не превышает предельного содержания, рассчитанного способом 1; далее поставщик указывает наименование каждого из остаточных органических растворителей;

– могут присутствовать остаточные органические растворители классов 2 и 3; содержание каждого из растворителей класса 2 не превышает допустимых норм в соответствии со Способом 1, а содержание растворителей класса 3 — менее 0,5 %.

Если могут присутствовать растворители класса 1, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

«Могут присутствовать» относится к растворителям, используемым на заключительном этапе производства и тем, которые используются на ранних стадиях производства и полностью не удаляются утвержденным (валидированным) процессом.

Если присутствуют остаточные органические растворители класса 2 в количествах выше допустимых норм в соответствии со Способом 1, а содержание остаточных органических растворителей класса 3 превышает 0,5 %, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

#### 4. ПРЕДЕЛЬНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

##### 4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОТОРЫХ НУЖНО ИЗБЕГАТЬ

Растворители класса 1 не должны использоваться в производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их высокой токсичности и вредного воздействия на окружающую среду. Однако, если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата, который имеет сильно выраженный терапевтический эффект, их количества должны быть ограничены в соответствии с таблицей 3 при отсутствии другого обоснования. 1,1,1-Трихлорэтан включен в таблицу 3, потому что он опасен для окружающей среды. Установленная допустимая норма в 1500 ppm основана на обзоре данных по безопасности.

Таблица 3. — Растворители класса 1 в лекарственных препаратах и субстанциях для фармацевтического применения (растворители, применения которых нужно избегать)

Растворитель	Концентрационный предел, ppm	Влияние
Бензол	2	канцероген
Четыреххлористый углерод	4	токсичен и опасен для окружающей среды
1,2-Дихлорэтан	5	токсичен
1,1-Дихлорэтан	8	токсичен
1,1,1-Трихлорэтан	1500	опасен для окружающей среды

##### 4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ НУЖНО ОГРАНИЧИВАТЬ

Содержание растворителей, приведенных в таблице 4, должно быть ограничено в лекарственных средствах в связи с их токсичностью. Данные ДСВ приведены с точностью до 0,1 мг/сут, а их концентраций — до 10 ppm. Установленные значения не отражают необходимую аналитическую точность определения. Точность должна быть установлена в процессе валидации методик.

Таблица 4. — Растворители класса 2 в лекарственных препаратах и субстанциях для фармацевтического применения

Растворитель	ДСВ, мг/сут	Концентрационный предел, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
N,N-Диметилацетамид	10,9	1090
N,N-Диметилформамид	8,8	880

1,2-Диметоксиэтан	1,0	100
1,4-Диоксан	3,8	380
Дихлорметан	6,0	600
1,2-Дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол*	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
N-Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
1,1,2-Трихлорэтен	0,8	80
Формаид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

\* обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *p*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола

#### 4.3. МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Растворители класса 3 (представлены в таблице 5) могут быть отнесены к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека растворителям. Класс 3 не включает растворители, известные как опасные для здоровья человека в концентрациях, которые обычно допускаются в лекарственных препаратах. Однако для многих растворителей класса 3 не проводилось долгосрочное изучение токсичности или канцерогенности. Доступные данные указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных испытаниях и дают отрицательный результат в испытаниях на генотоксичность (не проявляют генотоксичность). Считается, что содержание этих остаточных органических растворителей, равное 50 мг/сут или меньше (соответствует 5000 ppm или 0,5 % по Способу 1) приемлемо без обоснования. Более высокие значения также могут быть допустимы при условии, что они определяются возможностями производства, которое отвечает требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 5. — Растворители класса 3, которые должны быть ограничены требованиями GMP или другими требованиями к качеству

Анизол	2-Метил-1-пропанол
Ацетон	Метилэтилкетон
1-Бутанол	Муравьиная кислота
2-Бутанол	Пентан
Бутилацетат	1-Пентанол
<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир	1-Пропанол
Гептан	2-Пропанол

Диметилсульфоксид	Пропилацетат
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутанол	Этиловый эфир
Метилизобутилкетон	Этилформиат

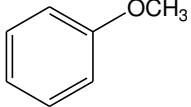
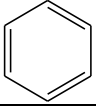
**4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ НЕОБХОДИМЫЕ ДАННЫЕ О ТОКСИЧНОСТИ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРЫХ УСТАНОВЛИВАЮТ ДСВ**

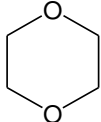
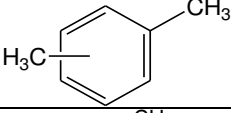
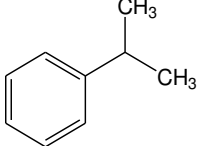
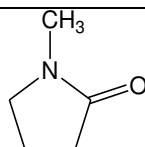
Растворители, представленные в таблице 6, могут также представлять интерес для производителей вспомогательных веществ, активных фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов. Однако для них отсутствуют обоснованные данные о токсичности. Производители должны сами обосновывать остаточные содержания этих растворителей в лекарственных препаратах.

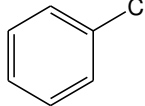
Таблица 6. — *Растворители, для которых отсутствуют обоснованные данные о токсичности*

1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейный эфир
Изооктан	Трифторуксусная кислота
Изопропиловый эфир	Трихлоруксусная кислота

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК РАСТВОРИТЕЛЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЩУЮ ФАРМАКОПЕЙНУЮ СТАТЬЮ**

Растворитель	Второе название	Структура	Класс
Анизол	Метоксибензол		Класс 3
Ацетон	2-Пропанон, пропан-2-он	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Класс 3
Ацетонитрил		CH <sub>3</sub> CN	Класс 2
Бензол			Класс 1
1-Бутанол	<i>n</i> -Бутиловый спирт, бутан-1-ол	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> OH	Класс 3
2-Бутанол	<i>втор</i> -Бутиловый спирт, бутан-2-ол	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	Класс 3
Бутилацетат	Бутиловый эфир уксусной кислоты	CH <sub>3</sub> COO[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Класс 3
<i>трет</i> -Бутилметилвый эфир	2-Метокси-2-метилпропан	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Класс 3
Гексан	<i>n</i> -Гексан	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	Класс 2

Гептан	<i>n</i> -Гептан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_5\text{CH}_3$	Класс 3
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, метилсульфоксид, ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Класс 3
<i>N,N</i> -Диметилформаид	ДМФА	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
1,2-Диметоксиэтан	Диметиловый эфир этиленгликоля, моноглим, диметилцеллозольв	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Класс 2
1,4-Диоксан	<i>l</i> -Диоксан, [1,4]диоксан		Класс 2
Дихлорметан	Метиленхлорид	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Класс 2
1,2-Дихлорэтан	<i>сис</i> -Дихлорэтан, этилендихлорид, этиленхлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Класс 1
1,1-Дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен, винилиденхлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Класс 1
1,2-Дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен, ацетилендихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Класс 2
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
Ксилол*	Диметилбензол		Класс 2
Кумол	Изопропилбензол, (1-метилэтил)бензол		Класс 2
Метанол	Метиловый спирт	$\text{CH}_3\text{OH}$	Класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Класс 3
3-Метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт, изопентиловый спирт, 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Метилбутилкетон	2-Гексанон, гексан-2-он	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	Класс 2
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
<i>N</i> -Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон		Класс 2
2-Метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт, 2-метилпропан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Класс 3

Метилциклогексан	Циклогексилметан		Класс 2
Метилэтилкетон	2-Бутанон, МЭК, бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Класс 3
2-Метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Муравьиная кислота		$\text{HCOOH}$	Класс 3
Нитрометан		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	Класс 2
Пентан	<i>n</i> -Пентан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Класс 3
1-Пентанол	Амиловый спирт, пентан-1-ол, пентилловый спирт	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Пиридин			Класс 2
1-Пропанол	Пропан-1-ол, пропиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
2-Пропанол	Пропан-2-ол, изопропиловый спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Сульфолан	Тетрагидротиофен-1,1-диоксид		Класс 2
Тetraгидрофуран	Тетраметиленоксид, оксациклопентан		Класс 2
Тетралин	1,2,3,4-Тetraгидронафталин		Класс 2
Толуол	Метилбензол		Класс 2
1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	Класс 1
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HC}=\text{CCl}_2$	Класс 2
Углерод четыреххлористый	Тетрахлорметан	$\text{CCl}_4$	Класс 1
Уксусная кислота	Этановая кислота	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Класс 3
Формаимид	Метанамид	$\text{HCONH}_2$	Класс 2
Хлоробензол			Класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	$\text{CHCl}_3$	Класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		Класс 2
Этанол	Этиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Этилацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2

Этиловый эфир	Диэтиловый эфир, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
2-Этоксиэтанол	Целлозолъв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2

\* обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *p*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

### A2.1. ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕТУЧИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Некоторые из остаточных органических растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, внесены в перечень токсичных химических соединений в монографиях «Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, *EHC*) и «Объединенная информационная система риска» (Integrated Risk Information System, *IRIS*). В задачи таких групп, как Международная программа по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety, *IPCS*), Управление по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, *USEPA*), Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, *USFDA*) входит определение допустимых уровней воздействия химических веществ. Основная их цель — защита человеческого здоровья и окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимальных, безопасных допустимых норм воздействия, обычно основываются на долгосрочных исследованиях. Когда данные долгосрочных испытаний недоступны, могут быть использованы данные краткосрочных испытаний с модификацией подхода, например, использование более высоких коэффициентов корреляции. Подход, описанный в данной общей фармакопейной статье, относится, прежде всего, к долгосрочным воздействиям или пожизненным воздействиям на население окружающей среды, в частности, воздуха, продовольствия, питьевой воды и др.

### A2.2. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Допустимые нормы воздействия в этой общей фармакопейной статье установлены в соответствии с методологией и данными токсичности, приведенными в монографиях *EHC* и *IRIS*. Однако при установлении допустимых норм воздействия должны быть приняты некоторые допущения относительно остаточных органических растворителей, которые используются в процессе синтеза и изготовления лекарственных средств, а именно:

1) пациенты (не все население) используют лекарственные средства для лечения болезней или для профилактики с целью предотвращения возникновения инфекции или болезни;

2) предположение о воздействии на продолжительность жизни пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может рассматриваться как рабочая гипотеза, чтобы уменьшить риск для здоровья человека;

3) остаточные органические растворители — неизбежные компоненты фармацевтического производства и зачастую являются составной частью лекарственных средств;

4) остаточные органические растворители не должны превышать рекомендуемые концентрации, кроме исключительных обстоятельств;

5) данные о токсикологических испытаниях, которые используются для определения приемлемых концентраций остаточных органических растворителей, должны быть зафиксированы с использованием соответствующих протоколов, описанных, например, в документах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Красной Книге *USFDA*.

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМЫХ НОРМ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей Класса 1 используют метод Гейлора-Коделла (*Gaylor, D.W. and Kodell, R.I.: Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J. Environ. Pathology, 4, 305, 1980*). Для установления допустимых норм воздействия экстраполяцию с использованием математических моделей следует применять только в тех случаях, когда есть достоверные данные о канцерогенности. Пределы воздействия для растворителей класса 1 могли быть определены с использованием высокого значения коэффициента корреляции (например, от 10 000 до 100 000) для определения уровня, при котором не наблюдается эффект. Обнаружение и количественное определение этих растворителей следует проводить валидированными аналитическими методиками.

Пределы воздействия для растворителей класса 2 в этой общей фармакопейной статье были установлены путем вычисления значений ДСВ согласно методикам определения допустимых норм воздействия в лекарственных средствах (*Pharmacopeial Forum*, ноябрь-декабрь 1989 г.) и методам, принятым *IPCS* для оценки риска химических веществ в отношении здоровья человека (*Environmental Health Criteria 170*, ВОЗ, 1994). Эти методы подобны тем, которые используют *USEPA (IRIS)*, *USFDA (Красная Книга)* и др. Метод описан ниже, чтобы пояснить происхождение значений ДСВ. Чтобы использовать значения ДСВ, приведенные в таблице Раздела 4 этого документа, нет необходимости производить эти вычисления.

При экспериментах на животных значения ДСВ рассчитывают исходя из уровня, при котором эффект не наблюдается (УННЭ) или уровня, при котором наблюдается самый низкий эффект (МУНЭ) по формуле:

$$ДСВ = \frac{УННЭ \cdot \text{Масса тела}}{F1 \cdot F2 \cdot F3 \cdot F4 \cdot F5}.$$

Значение ДСВ преимущественно получают на основании УННЭ. Если значения УННЭ неизвестны, могут быть использованы значения МУНЭ. Коэффициенты корреляции, предложенные здесь для экстраполяции на человека данных, полученных на животных, — это те же «коэффициенты неопределенности», которые использовались в монографии «Критерии здоровья окружающей среды» (*Environmental Health Criteria 170*, ВОЗ, Женева, 1994) и «коэффициенты корреляции» или «коэффициенты безопасности» — в

«Pharmacopeial Forum». Во всех расчетах принимается предположение о 100% системном воздействии независимо от способа применения лекарств.

Коэффициенты корреляции:

$F_1$  — коэффициент корреляции для расчета экстраполяции между видами;

$F_1 = 5$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на крысах;

$F_1 = 12$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_1 = 2$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на собаках;

$F_1 = 2,5$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на кроликах

$F_1 = 3$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на обезьянах;

$F_1 = 10$  при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на других животных.

$F_1$  принимает во внимание отношение площади поверхности тела к весу тела соответствующих видов животных и человека. Площадь поверхности рассчитывается следующим образом:

$$S = km^{0,67},$$

где:  $m$  — масса тела;

$k$  — константа, принята равной 10.

Массы тела, используемые в уравнении, представлены в таблице А3.-1.

Таблица А3.-1. Значения, использованные при расчетах в данном документе

Масса крысы	425 г
Масса беременной крысы	330 г
Масса мыши	28 г
Масса беременной мыши	30 г
Масса морской свинки	500 г
Масса макаки-резус	2,5 кг
Масса кролика (беременного или нет)	4 кг
Масса гончей собаки (бигль)	11,5 кг
Дыхательный объем крысы	290 л/сут
Дыхательный объем мыши	43 л/сут
Дыхательный объем кролика	1440 л/сут
Дыхательный объем морской свинки	430 л/сут
Дыхательный объем человека	28800 л/сут
Дыхательный объем собаки	9000 л/сут
Дыхательный объем обезьяны	1150 л/сут
Потребление воды мышью	5 мл/сут
Потребление воды крысой	30 мл/сут
Потребление пищи крысой	30 г/сут

$F_2$  — коэффициент 10, учитывающий индивидуальную изменчивость. Коэффициент, равный 10, обычно принимают для всех органических растворителей и используют в данной общей фармакопейной статье.

$F_3$  — переменный коэффициент для расчета в исследованиях токсичности при кратковременных воздействиях.

$F_3 = 1$  для испытаний, которые длятся, по меньшей мере, в течение периода, равного половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов и кроликов; 7 лет для собак, кошек и обезьян).

$F_3 = 1$  для репродуктивных (воспроизводительных) испытаний, которые охватывают весь период органогенеза.

$F_3 = 2$  для испытаний в течение 6 месяцев на грызунах, или 3,5 лет — не на грызунах.

$F_3 = 5$  для 3-х месячных испытаний на грызунах, или 2-х летних — не на грызунах.

$F_3 = 10$  для испытаний более короткой продолжительности.

Для всех промежуточных испытаний необходимо использовать более высокий коэффициент (например, для 9-месячных испытаний на грызунах используется коэффициент = 2).

$F_4$  — коэффициент, который может применяться при высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности. В испытаниях репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:

$F_4 = 1$  для эмбриональной токсичности, связанной с материнской токсичностью (интоксикацией);

$F_4 = 5$  для эмбриональной токсичности (интоксикацией), не связанной с материнской;

$F_4 = 5$  для тератогенного эффекта, связанного с материнской интоксикацией;

$F_4 = 10$  для тератогенного эффекта, не связанного с материнской интоксикацией.

$F_5$  — переменный коэффициент, который может применяться, если УННЭ (уровень, не вызывающий эффекта) не был установлен. Когда доступны только данные уровня МУНЭ (уровень, вызывающий минимальный эффект) то, в зависимости от уровня токсичности, может использоваться коэффициент вплоть до 10.

Допускается, что масса тела взрослого человека любого пола равна 50 кг. Этот относительно низкий вес обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности стандартному весу человека 60 или 70 кг, который часто используется в таких вычислениях. Известно, что многие взрослые пациенты весят менее 50 кг, поэтому в этом случае при определении ДСВ используются другие коэффициенты. Если лекарственное средство, содержащее растворитель, предназначено для педиатрии, то необходимо сделать корректировку на более низкую массу тела.

Как пример применения этого уравнения рассмотрим испытание токсичности ацетонитрила на мышах, которое было описано в Pharmeugora, т. 9, № 1. Дополнение. Апрель 1997, с. S24. Установлено, что значение УННЭ — 50,7 мг/(кг·сут). ДСВ для ацетонитрила при этом рассчитывали следующим образом:

$$ДСВ = \frac{50,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1} \cdot 50 \text{ кг}}{12 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1} = 4,22 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}.$$

В этом примере:

$F_1 = 12$ , учитывает экстраполяцию на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_2 = 10$ , учитывает индивидуальную изменчивость;

$F_3 = 5$ , так как продолжительность испытаний составила только 13 недель;

$F_4 = 1$ , так как с серьезной токсичностью не сталкивались;

$F_5 = 1$ , так как был определен уровень, не вызывающий эффекта.

Для перерасчета концентраций газов, используемых в дыхательных (ингаляторных) испытаниях из ppm в мг/л или мг/м<sup>3</sup>, использовали уравнение для идеального газа:  $PV = nRT$ . Рассмотрим в качестве примера испытание репродуктивной токсичности крысы в результате вдыхания четыреххлористого углерода (М.м. 153,84), описанное в Pharmeuropa, т.9, №1, Дополнение, апрель 1997, стр. S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \cdot 10^{-6} \text{ атм} \cdot 153840 \text{ мг} \cdot \text{моль}^{-1}}{0,082 \text{ л} \cdot \text{атм} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot 298 \text{ К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг / л}.$$

Для перевода в мг/м<sup>3</sup> используют отношение  $1000 \text{ л} = 1 \text{ м}^3$ .

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

### 5.17.2 Отбор проб

---

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к отбору проб (выборок) произведенных (изготовленных) лекарственных средств, а также материалов для определения соответствия их качества требованиям нормативной документации.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на отбор проб лекарственного растительного сырья.

#### Основные термины и определения

*Выборка (проба)* – одна или несколько выборочных единиц, отобранных в соответствии с установленной процедурой выборки из генеральной совокупности.

*Выборочная единица* – определенное количество лекарственных средств или материалов, образующее единство и взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

*Генеральная совокупность* – контролируемая серия (партия).

*Готовая продукция (готовый продукт, конечный продукт)* – лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в том числе окончательную упаковку.

*Деление пробы* – процесс отбора одной или нескольких проб из пробы нештучной нерасфасованной продукции таким способом, как нарезание, механическое деление или квартование.

*Загрязнение (контаминация)* – нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования.

*Контроль качества* – проведение испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

*Материалы* – общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, фармацевтическую субстанцию и материалы для упаковки и маркировки.

*Нормативный документ по качеству* – документ, который устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата (содержащий спецификацию и описание аналитических методик и испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости для указанных показателей качества и т. п. на основании проведения экспертизы лекарственного препарата, утверждается уполномоченным органом при регистрации на территории Евразийского экономического союза и предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период на территории Евразийского экономического союза.

*Образец (для испытаний) (выборка конечная (финальная))* – определенное количество конкретного лекарственного средства или материала, используемое в качестве представителя этих объектов при испытании.

*Образец репрезентативный* – образец, полученный с использованием такой процедуры выборки, которая гарантирует, что разные части серии или разные свойства неоднородной продукции представлены пропорционально.

*Объединенная проба* – проба лекарственного средства или материалов, получаемая объединением нескольких точечных проб, взятых из этого же лекарственного средства или материалов, предназначенная для проведения испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

*Объем выборки* – число выборочных единиц в выборке.

*Отбор проб* – действия по изъятию (выборке) проб лекарственных средств и материалов для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативной документации или иных целей.

*План отбора проб* – план, который устанавливает количество выборочных единиц, необходимых для проведения испытаний и соответствующих этому критерию приемлемости.

*Проба* – определенное количество лекарственных средств и материалов, отобранных из контролируемой серии (партии).

*Продукция нерасфасованная (ангро, in bulk product)* – лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в определенной лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства лекарственных препаратов.

*Продукция промежуточная)* – материал, который получают в ходе технологического процесса производства фармацевтической субстанции и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке, прежде чем станет фармацевтической субстанцией. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению.

*Процедура отбора проб* – все операции по отбору проб, которые должны быть проведены с определенным лекарственным средством или материалом для реализации определенной цели.

*Серия (партия)* – конкретное количество материалов, полученных в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени.

*Тара* – основной элемент упаковки, предназначенный для размещения готовой продукции и материалов.

*Тара транспортная* – тара, предназначенная для упаковки, хранения и транспортирования готовой продукции и материалов, образующая

самостоятельную транспортную единицу. Для лекарственных средств тара транспортная обеспечивает транспортирование определенного количества лекарственных средств в потребительской или групповой упаковке (ящик, мешок, бочка, фляга).

*Точечная проба* – количество нерасфасованной продукции или материалов, взятое одновременно за один прием, из одного места, из большего объема этих же объектов.

*Упаковка* – материал или устройство, гарантирующее сохранение качества лекарственного средства на протяжении установленного срока годности (хранения), обеспечивающее защиту лекарственного средства от повреждений и потерь, а также предохраняющее окружающую среду от загрязнений.

*Упаковка вторичная (потребительская)* – упаковка, в которую помещается лекарственный препарат в первичной или промежуточной упаковке для реализации потребителю.

*Упаковка групповая* – упаковка, объединяющая одинаковые упаковочные единицы в потребительской упаковке, скреплённая с помощью упаковочных или обвязочных материалов.

*Упаковка первичная (внутренняя)* – упаковка, непосредственно соприкасающаяся с лекарственным средством.

*Упаковка промежуточная* – упаковка, в которую может быть помещена первичная упаковка с целью дополнительной защиты лекарственного препарата или исходя из особенностей применения лекарственного препарата.

*Упаковочная единица* – упаковка, содержащая определенное количество готовой продукции.

**Примечание.** Определение ключевых терминов, используемых в настоящей общей фармакопейной статье (ОФС) указаны в ОФС «Общие положения».

## Общие положения

Отбор проб (выборок) произведенных (изготовленных) лекарственных средств и материалов, используемых в процессе их производства (изготовления) или характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), должен проводиться в соответствии с утвержденной процедурой отбора проб, если иное не указано в нормативном документе по качеству.

Процедура отбора проб должна соответствовать определенным целям отбора, виду испытаний и специфике отбираемых образцов.

При проведении процедуры отбора проб должны быть предусмотрены и учтены:

- план или схема отбора проб;
- объем и тип отбора проб;
- место и время отбора проб;
- извлечение и подготовка проб для испытаний;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных лекарственных средств или материалов;
- перечень используемого оборудования для отбора проб;
- требования по очистке и хранению оборудования для отбора проб и др.;
- тип, характеристика и маркировка тары для хранения проб;
- параметры окружающей среды при отборе и подготовке проб для испытаний.

При формировании плана отбора проб необходимо принимать во внимание конкретные цели отбора проб; физико-химические, биологические и другие свойства исследуемого объекта, его однородность, стабильность, критичность; количество отбираемого образца; риски и последствия, связанные с ошибочными решениями по выбору плана отбора.

Отбору проб подлежат:

- лекарственные препараты (серия);

- промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления;

- вспомогательные вещества;

- упаковочные и печатные материалы.

### **Правила отбора проб**

Пробы отбирают от генеральной совокупности (партии/серии), состоящей из выборочных единиц.

При отборе проб, характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), генеральная совокупность устанавливается внутренними документами предприятия-производителя (изготовителя) лекарственных средств.

В процессе проведения отбора проб необходимо учитывать факторы, которые должны контролироваться с тем, чтобы обеспечить достоверность результатов испытаний.

Методика отбора должна предусматривать предотвращение загрязнения лекарственных средств и материалов, из которых отбираются пробы, самих отбираемых проб, а также других лекарственных средств, материалов и окружающей среды.

Методика отбора проб материалов при внутрипроизводственном процессе должна учитывать критические стадии процесса производства (изготовления) лекарственных средств и включать установленные контрольные точки отбора проб (емкости, места отбора и т.п.).

Не допускается отбор проб одновременно от двух и более наименований лекарственных средств или материалов, двух и более серий (партий) готовой продукции во избежание ошибок при отборе проб. К отбору от следующей серии (партии) готовой продукции или материалов можно приступать только после выполнения всей процедуры отбора от предыдущей серии (партии).

Перед отбором проб необходимо провести внешний осмотр каждой упаковочной единицы всей серии (партии) готовой продукции или

материалов. При осмотре необходимо обратить внимание на соответствие упаковки, в которой находится готовая продукция или материалы, и ее маркировки требованиям нормативной документации, определить количество готовой продукции и материалов, целостность и наличие пломб на упаковке, правильность оформления сопроводительной документации и соответствия в ней данных серии (партии) готовой продукции или материалов, предназначенной для отбора проб.

Пробы отбирают только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно нормативной документации упаковочных единиц. Готовая продукция и материалы в поврежденной упаковке, не соответствующей требованиям нормативной документации, должна быть отклонена.

**Примечание.** При соответствующем указании в документации предприятия-производителя допускается отбор проб от каждой единицы готовой продукции или материалов из поврежденной упаковки для проведения полного контроля качества анализируемых объектов.

#### **Методы отбора проб**

*Случайный отбор проб.* Пробы могут быть отобраны методом случайного отбора от установленного количества выборочных единиц при выборочном контроле; от каждой выборочной единицы при сплошном контроле или другим методом в соответствии с разработанным статистически обоснованным планом отбора.

Для осуществления случайного отбора проб необходимо последовательно пронумеровать каждую выборочную единицу, затем, воспользовавшись таблицей случайных чисел (или сгенерированными компьютером случайными числами), установить, из каких случайных выборочных единиц производить отбор необходимого количества проб.

*Многоступенчатый отбор проб.* При отсутствии указаний в фармакопейных статьях при отборе образцов (проб, выборок) лекарственных средств для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству проводят многоступенчатый отбор

проб, считая при этом, что серия (партия) лекарственного средства является однородной продукцией. Аналогичным образом осуществляется отбор материалов.

При многоступенчатом отборе пробу образуют по ступеням и готовую продукцию или материалы в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из упаковочных единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки.

Например, если продукция в потребительской (вторичной) упаковке помещена в групповую упаковку, а затем и в транспортную тару, то возможен трехступенчатый отбор проб.

I ступень: отбор единиц транспортной тары (ящиков, коробок, мешков и др.).

II ступень: отбор упаковочных единиц групповой упаковки (коробок, пакетов, рулонов и др.).

III ступень: отбор продукции в потребительской (вторичной) упаковке (флаконов, туб, контурных упаковок и др.).

Для расчета количества отбираемых упаковочных единиц ( $N$ ) на каждой ступени используют формулу для однородной продукции:

$$N = 0,4 \sqrt{n}, \quad (1)$$

где  $n$  – общее количество упаковочных единиц данной ступени одной серии (партии).

Полученное в результате подсчета по формуле (1) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30.

В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу (выборку) для исследования лекарственного средства на соответствие требованиям нормативной

документации в количестве, необходимом для реализации определенной цели (с учетом испытания на микробиологическую чистоту, стерильность, испытания парентеральных и офтальмологических растворов на механические включения и т.п.).

**Примечание.** Для твердых дозированных лекарственных средств количество единиц образцов для проведения микробиологического контроля рассчитывают путем деления требуемого количества образца в граммах (50 г) на среднюю массу таблетки, драже, капсулы или суппозитория.

Если подлинность однородной продукции достоверна, то для расчета количества отбираемых упаковочных единиц следует использовать формулу:

$$N = 1 + \sqrt{n}, \quad (2)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (2) дробное число округляют в сторону увеличения или уменьшения до целого числа путем простого округления. Если упаковочных единиц 4 и менее, то отбираются все единицы.

**Примечание.** Не рекомендуется использовать формулу (2) при приемочном (входном) контроле материалов, предназначенных для производства лекарственных средств.

Если продукция неоднородная и/или получена из неизвестного источника, для расчета количества отбираемых упаковочных единиц можно использовать формулу:

$$N = 1,5 \sqrt{n}, \quad (3)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (3) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа.

#### ***Требования к отбору проб из нерасфасованных лекарственных средств и материалов***

Проба из нерасфасованных лекарственных средств или материалов должна представлять собой объединенные точечные пробы, взятые примерно в равных количествах, смешанные и, при необходимости, уменьшенные до массы (объема) образца, необходимой для испытания лекарственного средства или материалов на соответствие требованиям нормативного документа по качеству для реализации определенной цели.

**Примечание.** Если каждую точечную пробу анализируют по отдельности, то их массы (объемы) могут быть неодинаковыми, но не менее количества, определенного нормативным документом по качеству для конкретного вида испытаний.

Для отбора проб применяют пробоотборники, соответствующие физическому состоянию, виду упаковки продукции, изготовленные из материала, который не загрязняет продукцию и не реагирует с ней. Вместимость пробоотборника должна быть достаточной для отбора всей точечной пробы, а его конструкция должна быть доступна для очистки. Используемые пробоотборники должны быть чистыми и сухими, в случае использования пробы для определения микробиологической чистоты – стерильными.

Отбор точечных проб проводят подходящим пробоотборником с разных уровней: верхнего, среднего и нижнего слоев каждой отобранной упаковочной единицы. Для отбора проб жидкостей их сначала тщательно перемешивают; в случае, если перемешивание затруднено (большие емкости), точечные пробы отбирают без перемешивания из разных слоев.

В случае отбора проб продукции для проверки ее однородности точечные пробы сыпучей, вязкой, гетерогенной и другой установленной продукции исследуют по отдельности и при внешнем осмотре убеждаются в однородности отобранных точечных проб.

**Примечание.** Признаками неоднородности могут быть различия по форме, размеру или цвету частиц в кристаллической, гранулированной или порошкообразной массе твёрдого вещества; влажные корки на гигроскопических веществах; обнаруженные твердые вещества в жидких субстанциях; расслоение жидких субстанций и др.

Если точечные пробы однородны, то их объединяют, тщательно перемешивая, на чистой сухой поверхности или в подходящей емкости для получения объединенной пробы.

При необходимости для деления (уменьшения) объединенной пробы применяют обоснованные ручные или автоматизированные методы.

### ***Требования к отбору проб лекарственных препаратов в потребительской упаковке***

Лекарственные препараты одной серии одного производителя, полученные от одного поставщика, можно считать однородными.

Выборка лекарственных препаратов должна состоять из ненарушенных упаковочных единиц.

Объем выборки лекарственных препаратов определяется целью отбора, требованиями метода испытания, видом лекарственной формы и другими факторами.

Отбор выборок лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей на конкретные лекарственные формы, на методы испытаний или в соответствии с требованиями нормативных документов по качеству.

#### **Упаковка, маркировка, хранение отобранных образцов**

Отобранные образцы (конечная, финальная выборка) лекарственных средств и материалов помещают в подготовленную тару и/или упаковывают, при необходимости пломбируют или опечатывают на месте отбора.

Упаковка должна обеспечивать пригодность пробы для проведения последующих испытаний и не изменять исследуемые показатели качества при транспортировании и хранении.

Отбор проб нерасфасованной продукции или материалов должен осуществляться в стерильную тару.

Пробы, прошедшие отбор, должны соответствующим образом идентифицироваться с использованием единой маркировки и оформляться актом отбора или другим документом, включающим дату, время и место отбора, условия окружающей среды при отборе, фамилию, имя и отчество лица, проводившего отбор, и другую необходимую информацию.

До и после проведения испытаний пробы должны храниться в отдельном помещении в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству на лекарственные средства или материалы. Условия в

помещении должны обеспечивать сохранность проб в течение срока хранения.

Упаковочные единицы, из которых были отобраны пробы, должны быть аккуратно вскрыты и закрыты; на них должна быть нанесена маркировка, показывающая, что из этой упаковки (тары) были взяты пробы, и уточнено оставшееся количество анализируемого объекта.

Если для отбора пробы был сделан прокол упаковки, то после отбора необходимо запечатать место прокола и промаркировать.

### **Требования к помещениям для отбора проб, оборудованию и персоналу**

Все операции, связанные с отбором проб, следует выполнять должным образом в отдельном помещении или специально отведенном месте с использованием надлежащего оборудования и инструментов для отбора проб. Используемое при отборе проб испытательное оборудование и средства измерений должны пройти в установленном порядке аттестацию или поверку.

Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку.

Документация по процедуре отбора проб должна находиться в местах отбора проб и быть доступной для персонала.

Перед отбором проб персонал, ответственный за отбор, должен изучить необходимую информацию, связанную с техникой безопасности и охраной своего здоровья, содержащую необходимые меры предосторожности и требования к персоналу по отбору проб и окружающей среде.

Персонал, занятый отбором проб, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Пробоотборщики должны носить соответствующую защитную одежду, специальную обувь для выполнения задания, используя при необходимости перчатки, фартуки, очки, респираторы и другие средства индивидуальной защиты.

При отборе проб запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, средства для курения в специальной одежде или месте отбора проб.

При отборе проб необходимо соблюдать меры предосторожности и требования безопасности, учитывая токсичность, огне- и взрывоопасность, гигроскопичность и другие свойства продукции, а также меры, направленные на предохранение отбираемых проб от повреждения и загрязнения во время работы с ними, требования к их упаковке, транспортированию, складированию и хранению с учетом требований и методов последующих испытаний.

При отборе проб лекарственных средств и материалов, относящихся к наркотическим средствам, психотропным веществам и их прекурсорам, следует принимать к руководству действующие законодательные документы Евразийского экономического союза.

Лица, ответственные за отбор проб, должны иметь безопасный доступ и выход из зоны отбора проб и места хранения образцов. Помещения хранения образцов должны иметь надлежащее освещение, вентиляцию, внутреннюю организацию, соответствующую требованиям безопасности, связанным с характером отобранных образцов продукции.

Необходимо принимать меры для предотвращения обрушения сложенных вместе в большом количестве упаковок.