

Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки»

Е.Л. Ковалева, О.А. Матвеева, Е.Е. Колганова, М.М. Миронова

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

Резюме: Рассмотрены основные направления совершенствования подходов к оценке качества препаратов в лекарственной форме «таблетки» по показателям «Подлинность», «Растворение», «Распадаемость», «Родственные примеси», «Остаточные органические растворители», «Количественное определение». Проведен сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, материалов ВОЗ и национальных требований по стандартизации таблеток. Обсуждены вопросы, связанные с классификацией препаратов, используемой терминологией в наименованиях выделяемых групп таблеток, различием в выборе методов анализа, подходах к оценке показателей, использовании стандартных образцов. Проведенный анализ позволяет определить национальные требования к качеству таблеток, что особенно важно в связи с предстоящей работой по подготовке фармакопейных статей на лекарственные препараты для Государственной фармакопеи РФ.

Ключевые слова: лекарственные препараты; таблетки; качество; примеси; растворение; распадаемость; органические растворители.

Библиографическое описание: Ковалева ЕЛ, Матвеева ОА, Колганова ЕЕ, Миронова ММ. Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки». Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 53–59.

RELEVANT ISSUES OF TESTING QUALITY OF DRUGS IN THE FORM OF TABLETS

E.L. Kovaleva, O.A. Matveeva, E.E. Kolganova, M.M. Mironova

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

Abstract: The article reviews major ways of streamlining approaches to testing the following quality parameters of drugs presented in the dosage form of tablets: “Identification”, “Dissolution”, “Disintegration”, “Related impurities”, “Residual organic solvents”, “Assay”. The article describes results of a comparative analysis of requirements laid down in the leading world pharmacopoeias, WHO documents and national requirements for tablets standardization. The analysis covers such issues as classification of drugs, terms used to describe various tablet groups, differences in the choice of test methods, as well as in approaches to assessment of parameters and use of reference standards. The analysis makes it possible to define national requirements for tablets quality, which is particularly important in view of the future work on the development of pharmacopoeial monographs on drugs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: drugs; tablets; quality; impurities; dissolution; disintegration; organic solvents.

Bibliographic description: Kovaleva EL, Matveeva OA, Kolganova EE, Mironova MM. Relevant issues of testing quality of drugs in the form of tablets. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 53–59.

Число основных лекарственных форм, которые находятся в обращении в настоящее время на российском рынке, составляет более 40 [1]. Самая большая группа среди них – препараты в лекарственной форме «таблетки».

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, обычно получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Требования к препаратам в лекарственной форме «таблетки» приведены в ведущих фармакопеях, однако частные статьи на препараты включены не везде [2–4].

Методология ведущих зарубежных фармакопей в формировании стандартов, регламентирующих качество таблеток, имеет существенные различия.

Процесс гармонизации фармакопеи Японии, Американской и Европейской фармакопей, начатый 25 лет назад, осуществляется медленно.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала разработку правил по надлежащей фармакопейной практике (GPhP), целью

которых является создание унифицированных стандартов качества, в том числе на лекарственные формы [5]. Работа над документом – на завершающем этапе.

В РФ требования к оценке качества таблеток были определены в ГФ XI, (статья «Таблетки»), ОФС 42-0003-04 «Растворение», общих фармакопейных статьях ГФ XII изд., ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», Руководстве по экспертизе лекарственных средств (глава «Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на препараты в лекарственной форме «таблетки») [3, 4, 6–8]. В мае 2015 г. утратил силу приказ Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств, то есть действие ОСТ 91500.05.001-00 прекращено [9].

В настоящее время для ГФ XIII подготовлены проекты ОФС, в том числе, регламентирующие требования к стандартизации препаратов, в лекарственной форме «таблетки» [10]:

1. Таблетки
2. Растворение для твердых дозированных форм

3. Распадаемость таблеток и капсул
4. Прочность таблеток на раздавливание
5. Истираемость таблеток
6. Остаточные органические растворители
7. Однородность дозирования (утверждена)
8. Однородность массы дозированных лекарственных форм
9. Микробиологическая чистота
10. Потеря в массе при высушивании (утверждена)
11. Определение воды (утверждена)
12. Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток

Наличие или отсутствие оболочки, скорость и характер высвобождения действующего вещества, способ применения, путь введения, способ получения таблеток определяют их классификационное разделение.

По наличию оболочки выделяют таблетки, покрытые оболочкой, и покрытые пленочной оболочкой. По скорости и характеру высвобождения определяют таблетки с обычным и модифицированным высвобождением; среди таблеток с модифицированным высвобождением – таблетки кишечнорастворимые (отсроченное высвобождение), таблетки с пролонгированным высвобождением (замедленное непрерывное высвобождение), таблетки с пульсирующим высвобождением и др. По способу получения выделяют таблетки-лиофилизат.

По способу применения и пути введения классифицированы: таблетки растворимые, диспергируемые, шипучие, таблетки вагинальные и т.д.

Классификация таблеток неразрывно связана с необходимостью стандартизации терминологии, используемой в наименовании для каждой из выделенных групп.

По поручению первого Заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации от 16 марта 2015 г. № 36 подготовлен проект «Перечня наименований лекарственных форм», в котором приведены рекомендуемые наименования лекарственных форм, дефиниции для каждого указанного наименования, даны пояснения относительно способа формирования на-

именования лекарственной формы. В Перечне указаны основные наименования выделяемых групп таблеток (таблица 1).

В общем случае после основного наименования «таблетки» приводится «путь введения», «свойства» и «технологические признаки»: например, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой. В наименовании лекарственной формы «таблетки» не указывается «для приема внутрь».

Анализ всех лекарственных средств (ЛС) проводится с целью установления подлинности, оценки чистоты и контроля содержания лекарственных веществ. При оценке качества препаратов дополнительно включаются испытания по характерным для данной лекарственной формы показателям.

Нами обобщены и сформулированы требования к стандартам качества препаратов в лекарственной форме «таблетки».

Перечень разделов нормативной документации на препараты в лекарственной форме «таблетки» включает:

1. Состав.
2. Описание.
3. Подлинность.
4. Однородность массы.
5. Определение вспомогательных веществ.
6. Распадаемость и/или Растворение.
7. Родственные примеси.
8. Дисперсность суспензии.
9. Потеря в массе при высушивании или Вода.
10. Остаточные органические растворители.
11. Микробиологическая чистота.
12. Однородность дозирования.
13. Количественное определение.
14. Упаковка.
15. Маркировка.
16. Транспортирование.
17. Хранение.
18. Срок годности.

Разделы 1–4, 6, 7, 11, 13–15, 17, 18 являются обязательными.

Таблица 1

ТЕРМИНЫ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ (проект «Перечень наименований и определений лекарственных форм»)

таблетки	таблетки жевательные
таблетки вагинальные	таблетки защечные
таблетки вагинальные шипучие	таблетки защечные мукоадгезивные
таблетки внутриматочные	таблетки кишечнорастворимые
таблетки, диспергируемые в полости рта	таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением
таблетки диспергируемые	таблетки-лиофилизат
таблетки для имплантации	таблетки подъязычные
таблетки для ингаляций	таблетки, покрытые оболочкой
таблетки для приготовления...	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
<...> капель... (см. раздел «Капли»)	таблетки растворимые
<...> раствора... (см. раздел «Раствор»)	таблетки с модифицированным высвобождением
<...> суспензии...(см. раздел «Суспензии»)	таблетки с пролонгированным высвобождением
таблетки для рассасывания	таблетки шипучие

Включение остальных разделов зависит от природы действующего вещества, специфики лекарственной формы, дозировки, способа применения, технологии получения.

Показатели «Прочность на истирание» и «Прочность таблеток на раздавливание» относят к технологическим и не требуется их включение в нормативную документацию, но в материалах доосе должны быть представлены соответствующие данные.

Установление подлинности относится к универсальным испытаниям для всех лекарственных препаратов (ЛП). В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике указано, что раздел «Подлинность» должен включать как минимум две процедуры для идентификации действующего вещества в ЛП. Одного испытания может быть достаточно, только если используемый метод является высокоспецифичным (например, ИК-спектроскопия).

Британская фармакопея (БФ) также рекомендует сохранять преемственность, используя для идентификации в ЛП те же методы, что и в субстанции, если это возможно [11].

Практически половина монографий на таблетки в БФ и около трети монографий в Американской фармакопее (АФ) [12] включают метод ИК-спектроскопии. В БФ при использовании ИК-спектроскопии предусмотрено сравнение со стандартными рисунками ИК-спектров, в АФ – со спектрами фармакопейных стандартных образцов (СО) (USP RS), полученными в ходе анализа.

К основным методам установления подлинности следует также отнести хроматографические методы. В АФ ВЭЖХ является приоритетным хроматографическим методом идентификации. Для установления подлинности в БФ, наряду с ВЭЖХ, в равной мере используется метод ТСХ, нередко в комбинации с ВЭЖХ.

В БФ и АФ идентификацию также проводят с использованием УФ-спектрофотометрии, при этом в БФ спектры оцениваются по положению максимумов и минимумов или соотношению оптических плотностей при определенных длинах волн, а в АФ сопоставляются спектры стандартного и испытуемого растворов (таблица 2).

В Руководстве по экспертизе ЛС отмечается, что для установления подлинности действующего вещества рекомендуется сочетание физико-химических

методов: хроматографии (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ), абсорбционной спектрофотометрии, ИК-спектроскопии и химических методов анализа. При применении ИК-спектроскопии возможно использовать как стандартные образцы, так и рисунки стандартных ИК спектров. Для УФ-спектрофотометрии допускается сравнивать УФ спектры испытуемого и стандартного растворов, а также проводить оценку по положению максимумов, минимумов испытуемого раствора или же оценивать отношение оптических плотностей при определенных длинах волн (таблица 2).

Испытания на растворение и распадаемость являются характерными для лекарственной формы «таблетки».

Тест «Растворение» предназначен для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени в указанных условиях должно высвободиться в среду растворения.

Ведущими зарубежными фармакопеями требования к проведению испытания гармонизированы. Действующая до настоящего времени в РФ ОФС 42-0003-04 «Растворение» и проект ОФС «Растворение твердых дозированных форм» для ГФ XIII соответствуют международным фармакопейным требованиям. Испытание является трехэтапным. На первом этапе оцениваются результаты, полученные в каждой из 6 таблеток. Нормирование предусматривает учет величины Q в процентах от заявленного содержания действующего вещества. Если одно из значений не соответствует норме, испытание проводится на следующих 6 таблетках, при этом если для второго этапа также отмечается несоответствие нормам, то на третьем этапе проверяют 12 таблеток. Оценивают результаты, полученные по 24 таблеткам.

В монографиях АФ для ЛП, содержащих действующее вещество с низкой растворимостью и/или низкой проницаемостью в желудочно-кишечном тракте, или ЛП с модифицированным высвобождением приводятся несколько методик теста «Растворения» (до 5–6 методик), поскольку такие ЛП могут иметь разные условия растворения.

В последние годы все большее применение в медицинской практике находят комбинированные ЛП, содержащие два и более действующих веществ. Для многокомпонентных ЛП АФ предусматривает испытание для каждого действующего вещества. ОФС 42-0003-04 «Растворение» и проект ОФС для ГФ XIII допускают

Таблица 2

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОДЛИННОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛП МЕТОДАМИ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Метод	Способ оценки результатов	Зарубежные фармакопеи	Нормативные документы в РФ
ИК-спектроскопия	Сравнение ИК спектра испытуемого образца со спектром СО	АФ	Руководство по экспертизе ЛС
	Сравнение ИК-спектра испытуемого образца со стандартным ИК спектром	БФ	
УФ-спектрофотометрия	Сравнение спектров испытуемого раствора и раствора СО	АФ	
	Указывают положение всех максимумов, минимумов при их наличии в указанной области или оценивают отношение оптических плотностей при определенных длинах волн	БФ	

**УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ НА РАСПАДАЕМОСТЬ
ТАБЛЕТОК (ПРОЕКТЫ ОФС ДЛЯ ГФ XIII)**

Наименование лекарственной формы	Количество образцов для испытания	Использование прибора для определения	Температурные условия, °С	Время распадаемости
Таблетки без оболочки	6 +12	+	37 ± 2	≤ 15 минут
Таблетки, покрытые оболочкой	6 +12	+	37 ± 2	≤ 30 минут
Таблетки растворимые	6 +12	+	15 - 25	≤ 3 минут
Таблетки диспергируемые	6 +12	+	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки диспергируемые в полости рта	6 +12	+	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки для применения в полости рта	6 +12	+	37 ± 2 °С	Приводят в частной статье.
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой	6 +12	+	37 ± 2	Не должны распадаться в кислой среде как минимум в течение 1 часа В буферном растворе ≤ 1 час
Шипучие таблетки	6	Лабораторный стакан	15 - 25	≤ 5 минуты
Таблетки-лиофилизат	6	Лабораторный стакан	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки вагинальные	3	+	36,5 ± 0,5	≤ 30 минут

проводить испытание по наименее растворимому действующему веществу.

Испытание на распадаемость проводится с целью определения способности таблетки распадаться в жидкой среде в определенных условиях в течение установленного времени. Требования к проведению испытания в проекте ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» для ГФ XIII соответствуют гармонизированной монографии в АФ и ЕФ. Определение распадаемости является двухступенчатым. Для его проведения отбирают 18 таблеток. Сначала проводится испытание на 6 таблетках, если 1 или 2 таблетки не распались, проверяют следующие 12 образцов. Только для вагинальных (3 таблетки), шипучих таблеток и таблеток-лиофилизатов (6 таблеток) определение одноэтапное, при этом все таблетки должны распастся (таблица 3).

Показатель «Распадаемость» является обязательным для таблеток, диспергируемых в полости рта, шипучих, растворимых, диспергируемых таблеток, таблеток, полученных способом лиофилизации. Для шипучих и таблеток-лиофилизатов определение распадаемости проводят в лабораторном стакане, а не на приборе.

Если природа и предполагаемое использование препарата определяют, что тест «Растворение» не является подходящим (например, таблетки, содержащие растительные экстракты, пищеварительные ферменты и т.д.), то проводится испытание на распадаемость.

В Руководство по экспертизе ЛС включены критерии, принятые БФ и руководством ИСН (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека) Q6A по спецификациям [13], для оценки возможности замены теста «Растворение»

испытанием на распадаемость. В основу этого подхода положена биофармацевтическая классификационная теория. Должны одновременно выполняться следующие условия:

- действующее вещество относится к высоко растворимым;
- лекарственный препарат является быстрорастворимым;
- установлена взаимосвязь между испытаниями на распадаемость и растворение или показано, что определение распадаемости является более адекватным тестом, чем тест «Растворение».

В РФ в ОСТ 42-506-96 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье» для таблеток раздел «Посторонние примеси» был включен как рекомендуемый для проектов фармакопейных статей [14]. Традиционно в РФ этот показатель назывался «Посторонние примеси». При подготовке ГФ XIII принято решение использовать название «родственные примеси» как более адекватное.

Дискуссионным является вопрос о необходимости контроля в ЛП технологических примесей фармацевтической субстанции.

В руководстве ИСН Q3В «Примеси в новых лекарственных продуктах» («Impurities in New Drug Products») [15], в АФ отмечается, что нет необходимости проверять в готовой лекарственной форме побочные продукты синтеза, уже проконтролированные в субстанции до производства препарата. В РФ сейчас также нет требования контроля технологических примесей в ЛП.

Подход БФ иной: информация о примесях в фармацевтических субстанциях доступна только тем, кто

знает детально свойства исходного активного компонента. Для аналитика, который имеет дело только с готовой лекарственной формой, профиль примесей, обусловленных синтезом действующего вещества, является средством оценки фармакопейного качества субстанции, которая была использована. Поэтому такие тесты включены в монографии БФ на лекарственные препараты.

В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике предлагается компромиссный вариант: если примеси синтеза субстанции токсичны или они обнаруживаются в ЛП на уровне, превышающем предел для неспецифицируемых примесей, то они должны контролироваться в ЛП.

Контроль органических примесей осуществляется, как правило, хроматографическими методами. Предпочтительнее использование метода ВЭЖХ.

Согласно Руководству ICH Q3В методология оценки содержания продуктов распада в готовой лекарственной форме основывается на максимальной суточной дозе, которую получает пациент, принимающий препарат. Этот подход рекомендуется использовать всем разработчикам ЛП.

Все более широкое применение комбинированных ЛП и включение их в фармакопею обуславливает необходимость определения методических подходов к оценке примесных продуктов действующих веществ. Анализ двухкомпонентных препаратов в лекарственной форме «таблетки», включенных в БФ и АФ, показал, что используются разные способы оценки примесей в двухкомпонентных препаратах. Выделяются следующие группы препаратов, в которых предусмотрено:

1. Определение идентифицированных и неидентифицированных примесей каждого из действующих веществ.
2. Определение идентифицированных примесей для каждого из действующих веществ и неидентифицированных — только по одному действующему веществу.
3. Определение только идентифицированных примесей каждого действующего вещества.
4. Определение идентифицированных и неидентифицированных примесей для одного действующего вещества, для другого действующего вещества определяют только неидентифицированные примеси.
5. Определение примесей только одного из действующих веществ.

Всего в АФ включено 42 монографии на таблетки, содержащие два действующих вещества, в которых предусмотрено определение примесей, в БФ — 22, причем около 40 % монографий в той и другой фармакопеях предусматривают контроль примесей только одного действующего вещества

АФ пересматривает статью <1086> «Примеси в лекарственных веществах и лекарственных препаратах» («Impurities in Drug Substances and Drug Products»). В проекте указано, что в препаратах, содержащих несколько действующих веществ, целесообразно содержание неидентифицированных продуктов деструкции оценивать по действующему веществу, присутствующему в более высокой дозе [16]. При этом в действующих монографиях АФ используются различные способы оценки, а в монографии на Losartan potassium and Hydrochlorothiazide Tablets способы

оценки отличаются для разных дозировок: для дозировок 50 + 12,5 мг и 100 + 25 мг неидентифицированные примеси оцениваются относительно лозартана калия, а для 100 + 12,5 мг — относительно гидрохлоротиазида.

Поскольку в фармакопеях описано небольшое количество комбинированных препаратов (65 монографий на все лекарственные формы в АФ и 52 — в БФ) и методические подходы к оценке примесей действующих веществ различные, производители дженериков, не имея руководящих указаний, также используют в нормативной документации все возможные способы оценки примесей, в результате чего становится затруднительным проводить сопоставление ЛП по профилю примесей. Этот вопрос требует методического обоснования, и мы работаем в соответствующем направлении.

Органические растворители могут использоваться при производстве таблеток в составе смеси для гранулирования или при нанесении пленочной оболочки таблетки. В этом случае в нормативной документации должен быть предусмотрен контроль остаточных количеств растворителей. Пределы допустимого содержания остаточных количеств органических растворителей определены ОФС 42-0057-07 «Остаточные органические растворители» ГФ XII. Растворители 1 и 2 классов токсичности должны быть идентифицированы и количественно определены. Для этих целей обычно используется метод ГХ. Для растворителей 3 класса, если величина потери в массе при высушивании не превышает 0,5 %, количественное определение не вводится.

Международным подходом предусматривается оценка риска, исходя из возможности наличия остаточных количеств органических растворителей в действующем и вспомогательных веществах [2]. Если содержание остаточных количеств органических растворителей в действующем или вспомогательном веществе превышает установленные фармакопеей предельно допустимые значения, должна быть проведена расчетным способом оценка риска возможности превышения содержания остаточных органических растворителей в таблетке. Если расчетное значение в ЛП превышает установленные пределы, тестирование ЛП должно подтвердить снижение содержания органических растворителей в процессе производства.

Установление предела содержания органического растворителя в таблетке должно быть основано на величине предельно допустимой суточной дозы растворителя и максимальной суточной дозы препарата, указанной в инструкции по медицинскому применению.

Проведенный анализ показал, что в АФ основным методом оценки содержания действующего вещества в таблетках является ВЭЖХ. Существенно реже определение проводится методом спектрофотометрии (в сравнении со СО) и еще реже используется титриметрия. В БФ методы ВЭЖХ и спектрофотометрии востребованы в равной степени. При контроле спектрофотометрическим методом в БФ содержание действующего вещества рассчитывается, как правило, по величине удельного показателя поглощения.

В Руководстве по экспертизе ЛС, АФ, проекте правил ВОЗ для определения содержания действующих ве-

шеств рекомендуется использование специфического, показывающего стабильность препарата метода. Как правило, это метод ВЭЖХ.

В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике, в БФ указано, что следует стремиться к тому, чтобы методика количественного определения в лекарственной форме соответствовала методике, используемой в субстанции. На практике это не всегда возможно. ВОЗ рекомендовано применение в первую очередь метода ВЭЖХ для количественного определения в ЛП. Но в ЕФ все еще значительную часть составляют монографии на субстанции с объемным методом количественного определения. Также могут возникать трудности с трансфером методики из субстанции в ЛП, поскольку различные вспомогательные вещества в ЛП могут влиять на проведение анализа, так что сквозная стандартизация — это задача на перспективу.

Определение содержания вспомогательных веществ. В ГФ XI был предусмотрен контроль содержания таль-

ка в таблетках. Это, в первую очередь, было связано с качеством талька, используемого в отечественной фармацевтической отрасли.

Тальк, полисорбат-80, стеариновая кислота, стеараты кальция и магния, аэросил могут замедлять скорость распадаемости таблетки и растворение действующего вещества, поэтому их содержание в таблетках ограничивается (содержание талька $\leq 3\%$, аэросила $\leq 10\%$, стеариновой кислоты, кальция и магния стеаратов, полисорбата-80 — не более 1%).

Некоторые фирмы вводят в состав таблеток консерванты. Включение консервантов в состав таблеток требует надлежащего обоснования. Если ЛП длительного применения, то контроль консервантов обязателен.

Таким образом, определены основные направления совершенствования подходов к оценке качества препаратов в лекарственной форме «таблетки», что особенно актуально ввиду планируемой подготовки проектов фармакопейных статей на препараты для ГФ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проект Приказа Минздрава России «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм». Available from: <http://regulation.gov.ru/project/23007>.
2. European Pharmacopoeia 8th ed., Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
3. Государственная Фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1989.
4. Государственная Фармакопея РФ. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный Центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
5. Good pharmacopoeial practices. Working document QAS/13.526/Rev.6 July 2015. Document for comments. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-QAS13-526-Rev6-meeting_24072015.pdf.
6. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (утв. приказом Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. N 388, утратил силу с 29 мая 2015 года на основании приказа Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н).
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств, Том II. М.: Гриф и К, 2013.
8. Общая Фармакопейная Статья «Растворение» ОФС 42-0003-04 (утверждено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Приказ от 13.09.2004 № 145-ПР/04).
9. Приказ Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н О признании утратившим силу приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2001 года N 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств».
10. Список общих фармакопейных статей и фармакопейных статей. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey>.
11. British Pharmacopoeia 2015th ed. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
12. United States Pharmacopeia, 38th edition Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
13. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
14. ОСТ 42-506-96 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье».
15. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
16. Impurities in Drug Substances and Drug Products (<1086>). Available from: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/chapter_1086.pdf.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

REFERENCES

1. Draft Order of the Russian Ministry of Health «On approving the list of types of dosage forms». Available from: <http://regulation.gov.ru/project/23007> (in Russian).
2. European Pharmacopoeia 8th ed., Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
3. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).
5. Good pharmacopoeial practices. Working document QAS/13.526/Rev.6 July 2015. Document for comments. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-QAS13-526-Rev6-meeting_24072015.pdf.
6. OST 91500.05.001-00 «Standards for Quality of Medicines. Basic provisions» (approved by the order of the Ministry of Health dated November 1, 2001 № 388, repealed from 29 May 2015 on the basis of Order Ministry of Health of Russia on April 24th, 2015 № 209n) (in Russian).
7. Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. II. Moscow: Griff i K; 2013 (in Russian).
8. General Pharmacopoeial article «Dissolution» OFS 42-0003-04 (approved by the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development Order from 13.09.2004 № 145-PR/04) (in Russian).
9. Order of the Russian Ministry of Health on April 24, 2015 № 209n Invalidation of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 1, 2001 № 388 «About the state quality standards of drugs» (in Russian).
10. List of general pharmacopoeial articles and pharmacopoeial articles. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey> (in Russian).
11. British Pharmacopoeia 2015th ed. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
12. United States Pharmacopeia, 38th edition Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
13. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
14. OST 42-506-96 «Procedure for the development, coordination and approval of regulatory documents on medicines and medicinal herbs» (in Russian).
15. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
16. Impurities in Drug Substances and Drug Products (<1086>). Available from: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/chapter_1086.pdf.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Kovalova EL. Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Матвеева Оксана Анатольевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Колганова Екатерина Евгеньевна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Миронова Мария Михайловна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

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

Kolganova EE. 1st category expert of expertise office № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Mironova MM. 1st category expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ковалева Елена Леонардовна. Kovaleva@expmed.ru

Статья поступила 20.06.2015 г.

Принята к печати 27.08.2015 г.
