













Е.Л. Ковалева  
К.С. Архипова  
Е.А. Булова  
А.А. Стралковская  
О.О. Терентьева  

Контроль органических примесей в полусинтетических антибиотиках

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация






✉ Ковалева Елена Леонардовна; Kovaleva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В 2012 г. Европейским агентством по лекарственным средствам утверждено руководство, согласно которому все антибиотики разделены на группы в соответствии с технологией их получения. Для каждой группы установлены критерии приемлемости содержания органических примесей. **Цель работы:** обосновать требования и методические подходы к контролю органических примесей в лекарственных средствах полусинтетических антибиотиков. **Материалы и методы:** проведен анализ требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей к допустимому содержанию органических примесей в полусинтетических антибиотиках на примере четырех из них: доксициклина хиклат, кларитромицин, меропенем и цефтриаксон. В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. **Результаты:** показано, что профиль органических примесей в монографиях ведущих зарубежных фармакопей на одноименную фармацевтическую субстанцию, а также лекарственный препарат, для каждого из исследуемых лекарственных средств, как правило, различается либо качественно, либо количественно. В методиках определения примесей в фармацевтических субстанциях рассматриваемых полусинтетических антибиотиков согласно Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ), Европейской фармакопее и Фармакопее США предусмотрено применение стандартных образцов примесей, тогда как Японская фармакопея для оценки разделительной способности хроматографической системы допускает использование веществ, которые не являются фармакопейными стандартными образцами. **Выводы:** актуальным вопросом становится способность фармакопейного стандарта учитывать многообразие лекарственных средств, поступающих на российский рынок из разных стран. Это касается используемых методик определения примесей, применения стандартных образцов, норм, поскольку единая методика и нормы не всегда позволяют корректно оценивать профиль примесей в субстанциях, полученных различным способом. Фармакопея США в настоящее время практикует включение в монографии на лекарственные средства различных методик для контроля примесей, при этом могут различаться также и нормы. Такой подход может быть применен и в ГФ РФ.

Ключевые слова: полусинтетические антибиотики; контроль органических примесей; идентификация родственных примесей; стандартные образцы примесей; требования ведущих фармакопей

Для цитирования: Ковалева Е.Л., Архипова К.С., Булова Е.А., Стралковская А.А., Терентьева О.О. Контроль органических примесей в полусинтетических антибиотиках. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):263–276. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-263-276>

E.L. Kovaleva 
K.S. Arkhipova 
E.A. Bulova 
A.A. Stralkovskaya 
O.O. Terentieva 

Control of Organic Impurities in Semisynthetic Antibiotics

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Elena L. Kovaleva; Kovaleva@expmed.ru

ABSTRACT

In 2012, the European Medicines Agency adopted a guideline, which divided all antibiotics into groups according to the manufacturing process and established acceptance criteria for organic impurities for each of the groups. **The aim of the study** was to justify the requirements and methodological approaches to setting the limits for organic impurities in semisynthetic antibiotics. **Materials and methods:** the authors analysed the requirements established by the leading world pharmacopoeias and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation regarding the control of organic impurities in semisynthetic antibiotics, using the example of four semisynthetic antibiotics: doxycycline hyclate, clarithromycin, meropenem, and ceftriaxone. The study used the methods of comparative analysis and content analysis. **Results:** the study demonstrated that the organic impurity profiles of the analysed active substances and the corresponding finished medicinal products often differ significantly across the leading pharmacopoeias, either qualitatively or quantitatively. The Russian, European, and United States pharmacopoeias provide for the use of impurity reference standards in the test procedures for the determination of impurities in active substances of the semisynthetic antibiotics in question, whereas the Japanese Pharmacopoeia allows the use of non-compendial reference substances in the assessment of the chromatographic system separation power. **Conclusions:** the ability of a pharmacopoeial text to cover a variety of medicinal products coming to the Russian market from different countries has become a vital issue. This includes covering the impurity determination procedures, reference standards, and limits used, because general-purpose methods and limits do not always allow for correct assessment of impurity profiles in substances produced by different manufacturing processes. The current USP practice is to include various impurity control procedures in monographs on medicinal products, and the limits may also vary. This approach may be applied in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation as well.

Key words: semisynthetic antibiotics; organic impurity control; related substance identification; impurity reference standards; requirements of leading pharmacopoeias

For citation: Kovaleva E.L., Arkhipova K.S., Bulova E.A., Stralkovskaya A.A., Terentieva O.O. Control of organic impurities in semisynthetic antibiotics. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(3):263–276. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-263-276>

Введение

Общие требования к контролю органических примесей в лекарственных средствах приведены в отечественной фармакопее в общих фармакопейных статьях (ОФС) «Фармацевтические субстанции»¹ и «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»², в монографиях Европейской

фармакопеи (Ph. Eur.)³ и Фармакопеи США (USP)⁴, руководствах Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q3A⁵ и Q3B⁶. В руководствах ICH Q3A и Q3B указано, что они не распространяются

¹ ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.
² ОФС.1.1.0023.18. Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.
³ General monograph 01/2021:2034 Substances for pharmaceutical use. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.
⁴ Control of organic impurities in drug substances and drug products <476>. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. 2021.
⁵ CPMP/ICH/2737/99. ICH Topic Q3A (R2) Note for guidance on impurities testing: impurities in new drug substances. EMA; 2006.
⁶ CPMP/ICH/2738/99. ICH Topic Q3B (R2) Note for guidance on impurities in new drug products. EMA; 2006.

на полусинтетические лекарственные средства, полученные из продуктов ферментации.

Полусинтетические антибиотики получают из ферментативного исходного материала с помощью процесса, в котором происходят, по меньшей мере, разрыв и образование новых ковалентных связей и который включает стадии экстракции, очистки⁷. Чем короче путь синтеза после ферментации и чем сложнее по составу продукт, полученный после ферментации, тем вероятнее, что к нему не могут быть применимы подходы ICH Q3A, Ph. Eur. и ОФС «Фармацевтические субстанции»⁸.

В 2012 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) было утверждено руководство⁹ по составлению спецификаций для родственных примесей в антибиотиках [1]. Поскольку это руководство действует практически 10 лет и нормативная база ЕАЭС создается на основе документов Европейского союза, оценка применения принципов этого руководства в частных фармакопейных статьях ведущих зарубежных фармакопей и Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) для контроля примесей в антибиотиках имеет научно-практическое значение.

Нами была рассмотрена группа полусинтетических антибиотиков.

В руководстве EMA для фармацевтических субстанций полусинтетических антибиотиков приведены требования к органическим примесям, соответствующие критериям ICH Q3A (табл. 1). Эти требования применимы к антибиотикам, если полусинтетическая фармацевтическая субстанция состоит из одного соединения, а не из группы близкородственных соединений.

Следует отметить, что нормы содержания органических примесей в фармацевтических субстанциях согласно ICH Q3A устанавливаются

исходя из максимальной суточной дозы соответствующих лекарственных препаратов (ЛП) и длительности их применения.

В то же время для ЛП, фармацевтические субстанции которых представляют собой полусинтетические антибиотики, нормы по примесям в руководстве EMA установлены независимо от суточной дозы, как это предусмотрено в руководстве ICH Q3B, и составляют:

- 0,1% – порог регистрации примеси;
- 0,2% – порог идентификации примеси;
- 0,2% – порог квалификации примеси.

Цель работы – обосновать требования и методические подходы к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях и парентеральных лекарственных препаратах полусинтетических антибиотиков, представляющих собой рассыпку фармацевтической субстанции или лиофилизат.

Задачи исследования:

1. Сравнительный анализ требований ГФ РФ и ведущих зарубежных фармакопей к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях полусинтетических антибиотиков.
2. Сравнительный анализ требований ГФ РФ и ведущих зарубежных фармакопей к контролю органических примесей в парентеральных лекарственных препаратах полусинтетических антибиотиков, представляющих собой рассыпку фармацевтической субстанции или лиофилизат.
3. Оценка соответствия требований ведущих зарубежных фармакопей и ГФ РФ требованиям руководства EMA к контролю и нормированию содержания органических примесей в полусинтетических антибиотиках.
4. Оценка методических подходов к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях и ЛП полусинтетических антибиотиков в монографиях ведущих зарубежных фармакопей на фармацевтические субстанции полусинтетических антибиотиков.

Таблица 1. Критерии для установления порога нормирования, идентификации и квалификации органических примесей в фармацевтических субстанциях согласно руководству ICH Q3A

Table 1. Reporting, identification, and qualification thresholds for organic impurities in active substances, according to ICH Q3A

Максимальная суточная доза, г <i>Maximum daily dose, g</i>	Порог регистрации примеси, % <i>Reporting threshold, %</i>	Порог идентификации примеси, % <i>Identification threshold, %</i>	Порог квалификации примеси, % <i>Qualification threshold, %</i>
≤2	0,05	0,10	0,15
>2	0,03	0,05	0,05

⁷ EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. EMA; 2012.

⁸ ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁹ EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. EMA; 2012.

Материалы и методы

Проведен анализ фармакопейных статей и монографий отечественной и ведущих зарубежных фармакопей¹⁰, регламентирующих качество полусинтетических антибиотиков доксициклина хиклата, кларитромицина, цефтриаксона и меропенема, а также руководств ЕМА и ИСН, включающих требования к органическим примесям в лекарственных средствах. В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа.

Применяемые в качестве лекарственных средств полусинтетические антибиотики представлены следующими основными группами¹¹:

- пенициллины (оксациллина натриевая соль, амоксициллин, тикарциллин, карфециллин, ампициллин+сульбактам, амоксициллин+клавулановая кислота, пиперациллин+тазобактам);
- цефалоспорины (цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефотаксим, цефуроксим, цефоперазон, цефтриаксон);
- карбапенемы (имипенем, имипенем+циластатин, меропенем);
- макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин);
- тетрациклины (доксициклина хиклат, миноциклин);

- циклические полупептиды (даптомицин, полимиксины).

С целью обоснования требований к контролю примесей в полусинтетических антибиотиках нами выбраны 4 лекарственных средства, относящихся к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам из групп: тетрациклины (доксициклина хиклат), макролиды (кларитромицин), цефалоспорины (цефтриаксон), карбапенемы (меропенем).

По данным Государственного реестра лекарственных средств¹² (табл. 2) из четырех выбранных наименований наибольшее количество зарегистрированных в России препаратов представлено для антибиотиков групп цефалоспоринов и карбапенемов.

К группе тетрациклинов относятся природные – тетрациклин и окситетрациклин и полусинтетический антибиотик – доксициклин. Тетрациклины – классические бактериостатики. Имеют широкий спектр антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и некоторых простейших. Как препараты выбора их используют при особо опасных инфекциях, при инфекциях, передаваемых половым путем, некоторых формах инфекции верхних и нижних дыхательных путей и др.¹³

Макролиды рассматриваются как один из наиболее безопасных классов антимикробных препаратов. Кларитромицин обладает

Таблица 2. Фармацевтические субстанции и лекарственные препараты доксициклина хиклата, кларитромицина, цефтриаксона и меропенема для парентерального применения согласно данным Государственного реестра лекарственных средств

Table 2. Doxycycline hyclate, clarithromycin, meropenem, and ceftriaxone active substances and parenteral products in the Russian State Register of Medicinal Products

Наименование антибиотика <i>Antibiotic name</i>	Количество фармацевтических субстанций <i>Number of active substances</i>	Количество лекарственных препаратов для парентерального применения <i>Number of parenteral medicinal products</i>
Доксициклина хиклат <i>Doxycycline hyclate</i>	1	2
Кларитромицин <i>Clarithromycin</i>	6	3
Цефтриаксон натрия <i>Ceftriaxone sodium</i>	14	55
Меропенем <i>Meropenem</i>	11	30

¹⁰ United States Pharmacopeia. USP 43–NF 38. 2021.
European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.
Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021.
British Pharmacopoeia. 2019 ed.

¹¹ Харкевич ДА. Фармакология. Учебник. М.: ГЭОТАР Медиа; 2006.
Клец ОП, Минакина ЛН. Антибиотики: учебное пособие для студентов всех факультетов. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России; 2013.

¹² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹³ Хабриев РУ. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. Пособие. М.: Медицина; 2004.

высокой активностью в отношении клинически значимых грамположительных бактерий – стафилококков, стрептококков и некоторых других, а также некоторых грамотрицательных бактерий (*Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori* и некоторых других). Макролиды редко вызывают тяжелые нежелательные реакции. Кларитромицин успешно применяется в том числе для эрадикации *Helicobacter pylori* и в педиатрической практике.

Цефалоспорины (β -лактамы антибиотики) являются производными 7-аминоцефалоспориновой кислоты, в структуре которой имеется 2 кольца: β -лактамное и дигидротиазиновое. Первый представитель группы цефалоспоринов (цефалоспорин С) был выделен из гриба *Cephalosporinum acremonium*. Цефалоспорины можно подразделить на природные (цефалоспорин С) и полусинтетические. Полусинтетические цефалоспорины имеют преимущество по сравнению с природными, поскольку обладают большей активностью, более широким спектром действия, улучшенными фармакокинетическими свойствами, большей устойчивостью к лактаме.

Полусинтетические цефалоспорины подразделяются на четыре поколения. Цефтриаксон относится к цефалоспорином третьего поколения. В целом цефалоспорины третьего поколения отличаются от первого и второго поколений по спектру антибактериального действия (активны в отношении неспорообразующих грамотрицательных анаэробов, синегнойной палочки и других неферментирующих бактерий), по фармакокинетическим свойствам, по устойчивости к β -лактамазам, хорошо переносятся. Цефтриаксон выделяется среди цефалоспоринов третьего поколения по своим фармакокинетическим характеристикам (период полувыведения $T_{1/2}$ равен 8 ч, то есть препарат можно вводить 1–2 раза в сутки).

Карбапенемы имеют самый широкий из всех β -лактамов спектр активности (грамотрицательные и грамположительные аэробы, анаэробы). Приобретенная резистентность к карбапенемам возникает редко. Карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных реакций. Меропенем может использоваться как препарат выбора для эмпирической монотерапии тяжелых угрожающих жизни инфекций¹⁴.

¹⁴ Там же.

¹⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Результаты и обсуждение

Анализ требований к контролю органических примесей в лекарственных средствах доксициклина хиклата. Доксициклин является полусинтетическим представителем тетрациклинов – одного из самых известных и изученных классов антимикробных препаратов [2]. Доксициклина хиклат получают из окситетрациклина или метациклина, которые, в свою очередь, являются продуктами ферментации. Из окситетрациклина доксициклина хиклат (гидрохлорид гемиэтанолатгемигидрата) получают путем четырехстадийного синтеза.

Фармацевтическая субстанция доксициклина хиклата не описана в ГФ РФ. По результатам сравнительного анализа требований Ph. Eur., USP и Японской фармакопеи (JP) к контролю содержания примесей в фармацевтической субстанции доксициклина хиклата выявлено, что требования к допустимому содержанию примесей различаются. Согласно Ph. Eur. нормы содержания примесей более жесткие, а профиль идентифицированных специфицируемых примесей включает 2 дополнительные примеси по сравнению с принятым согласно USP и JP. В USP указано, что основным продуктом деградации доксициклина хиклата является 4-эпидоксициклин (табл. 3). С июня 2022 г. USP дополнительно введено нормирование еще одной идентифицированной примеси и, таким образом, качественный профиль примесей согласно Ph. Eur. и USP стал одинаковым. Однако пределы содержания идентифицированных примесей метациклина, родственной примеси F, 4-эпидоксициклина и суммы примесей различаются, причем по двум из трех примесей существенно.

Согласно инструкции по медицинскому применению максимальная суточная доза доксициклина для ЛП, зарегистрированных в России, составляет 600 мг, длительность приема – 5 сут¹⁵. Если максимальная суточная доза ЛП превышает 2 г, то, как указано в руководстве ЕМА, при содержании примесей в фармацевтических субстанциях полусинтетических антибиотиков более 0,10 % их следует идентифицировать. Это требование выполняется только в монографии Ph. Eur. и с июня 2022 г. – в USP.

В составе парентеральных лекарственных препаратов доксициклина, зарегистрированных в России, используются фармацевтические субстанции доксициклина хиклата производства

Таблица 3. Нормы содержания родственных примесей в фармацевтической субстанции доксициклина хиклата согласно требованиям ведущих зарубежных фармакопей

Table 3. Limits for related substances in the doxycycline hyclate active substance, according to the requirements of leading world pharmacopoeias

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>		
	Европейская фармакопея ¹⁶ <i>European Pharmacopoeia</i> ¹⁶	Фармакопея США ¹⁷ <i>United States Pharmacopoeia</i> ¹⁷	Японская фармакопея ¹⁸ <i>Japanese Pharmacopoeia</i> ¹⁸
Метациклин, % <i>Metacycline, %</i>	≤0,5 (примесь В / <i>impurity B</i>)	≤2,0	≤2
6-эпидоксициклин, % <i>6-epidoxycycline, %</i>	≤2,0 (примесь А / <i>impurity A</i>)	≤2,0	≤2
2-ацетил-2-декарбамил- доксициклин, % <i>2-acetyl-2-decarbamoyl- doxycycline, %</i>	≤1,2 (примесь F / <i>impurity F</i>)	с июня 2022 г. / <i>since June 1, 2022:</i> ≤1,0 (родственное соединение F / <i>related compound F</i>)	–
4-эпидоксициклин, % <i>4-epidoxycycline, %</i>	≤0,2 (примесь С / <i>impurity C</i>)	≤0,5	–
Единичные примеси, % <i>Individual impurities, %</i>	≤0,10 (единичные неспецифицируемые примеси / <i>individual unspecified impurities</i>)	≤0,5 (единичные несспецифицируемые примеси / <i>individual unspecified impurities</i>) с июня 2022 г. / <i>since June 1, 2022:</i> ≤0,1	≤0,5 (примеси, пики которых регистрируются между пиками растворителя и метациклина и после пика доксициклина / <i>impurities eluting between the solvent and metacycline peaks, and after the doxycycline peak</i>)
Сумма примесей, % <i>Total impurities, %</i>	≤3,0	≤2,5	–
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	0,05	с июня 2022 г. / <i>since June 1, 2022:</i> 0,05	–

Примечание. «–» – не нормируется.
Note. – not standardised.

КНР, причем одна из этих субстанций соответствует требованиям Ph. Eur., а другая – JP.

Вопрос контроля технологических примесей субстанции в ЛП является дискуссионным, и ведущие зарубежные фармакопеи (USP и Британская фармакопея (BP)) имеют противоположные позиции относительно необходимости определения таких примесей в ЛП. В руководстве ЕМА отмечается, что в ЛП следует контролировать только примеси, которые относятся к продуктам деградации.

Лекарственная форма доксициклина хиклата для парентерального применения описана только в USP (табл. 4).

В руководстве ЕМА¹⁹ указано, что независимо от суточной дозы ЛП примеси с содержанием 0,2% и выше должны быть идентифицированы,

а в монографии USP «Doxycycline for injection»²⁰ это указание не выполняется.

Проведенный анализ монографий Ph. Eur., USP и JP на фармацевтическую субстанцию доксициклина хиклата показал, что для контроля органических примесей используются стандартные образцы (СО) индивидуальных примесей: в USP это метациклина гидрохлорид и доксициклина родственное соединение А (6-эпидоксициклин), в JP – незаявленные как СО метациклина гидрохлорид и 6-эпидоксициклин, а в Ph. Eur. – стандартный образец, содержащий 4 примеси. Согласно методике определения органических примесей, принятой в Ph. Eur. и JP, оценивают разделительную способность хроматографической системы для пиков 6-эпидоксициклина и метациклина и для пиков доксициклина и метациклина. В Ph. Eur. также приведены относи-

¹⁶ Monograph Doxycycline hyclate. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

¹⁷ Monograph Doxycycline Hyclate. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

¹⁸ Monograph Doxycycline Hydrochloride Hydrate. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

¹⁹ ЕМА/СНМР/СВМР/QWP/199250/2009. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. ЕМА; 2012.

²⁰ Monograph Doxycycline for injection. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

Таблица 4. Нормы содержания родственных примесей в лекарственном препарате доксициклина хиклата для парентерального применения согласно требованиям Фармакопеи США

Table 4. Limits for related substances in the parenteral doxycycline hyclate product, according to the requirements of the United States Pharmacopeia

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания согласно Фармакопее США ²¹ , % <i>Content limits according to the United States Pharmacopeia²¹, %</i>
Метациклин <i>Metacycline</i>	Не контролируется, поскольку не является продуктом деградации <i>It is not a degradation product, so it is not controlled in the finished product</i>
4-эпидоксициклин <i>4-epidoxycycline</i>	≤2,2
6-эпидоксициклин <i>6-epidoxycycline</i>	Не контролируется, поскольку не является продуктом деградации <i>It is not a degradation product, so it is not controlled in the finished product</i>
Любая индивидуальная неспецифицируемая примесь <i>Any individual unspecified impurity</i>	≤0,5
Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤5,5
Предел неучитываемых примесей <i>Reporting threshold</i>	0,1

тельные времена удерживания для всех четырех примесей в составе СО. Подход USP иной: используются СО метациклина гидрохлорида, 6-эпидоксициклина и доксициклина хиклата. Раствор СО доксициклина хиклата подвергают «искусственному старению», при котором образуется 4-эпидоксициклин. Раствор для проверки пригодности хроматографической системы содержит три примеси и доксициклина хиклат. Оценивают разрешение между пиками 4-эпидоксициклина и метациклина, между пиками 4-эпидоксициклина и доксициклина, а также между пиками 6-эпидоксициклина и доксициклина.

Анализ требований к контролю органических примесей в лекарственных средствах кларитромицина. Быстрое развитие химии β-лактамовых антибиотиков, внедрение в медицинскую практику большого количества цефалоспоринов широкого спектра действия, нестабильность эритромицина при низких значениях pH среды (инактивируется в желудке) и незначительные преимущества его производных привели к тому, что в 70-х гг. XX в. работы по получению производных эритромицина были практически свернуты. Однако в это же время возникает потребность в препаратах для лечения инфекций, вызываемых внутриклеточными паразитами и передающихся половым путем. Этот факт заставил исследователей вернуться к эритроми-

цину как наиболее активному препарату в отношении многих внутриклеточных паразитов²².

6-О-метильный эфир эритромицина А — кларитромицин — имеет большую стабильность в кислой среде, чем исходный антибиотик. Кларитромицин получают из эритромицина тиоционата или эритромицина оксима. Фармацевтическая субстанция кларитромицина описана в ведущих зарубежных фармакопеях и ГФ РФ.

При сравнительном анализе требований ГФ РФ, Ph. Eur. и USP к контролю содержания примесей в фармацевтической субстанции кларитромицина установлено, что эти требования совпадают (табл. 5).

В Ph. Eur., USP и ГФ РФ приведен перечень 16 идентифицированных примесей (А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P) кларитромицина.

В JP²³ установлены менее жесткие нормы как для индивидуальной примеси, так и по сумме примесей, однако неучитываемый предел примесей в субстанции по требованиям JP ниже по сравнению с требованиями других фармакопей, что может отчасти объяснить увеличение нормы по сумме примесей. В монографии JP примеси кларитромицина не идентифицированы.

Следует отметить, что монография Ph. Eur. на фармацевтическую субстанцию кларитромицина

²¹ Monograph Doxycycline for injection. United States Pharmacopeia. 44th ed.

²² Глухарева ТВ, Селезнева ИС, Уломский ЕН. Основы получения и применения антибиотиков. Учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета; 2021.

²³ Monograph Clarithromycin. Japanese Pharmacopeia. 18th ed.

Таблица 5. Нормы содержания родственных примесей в фармацевтической субстанции кларитромицина согласно требованиям отечественной и зарубежных фармакопей

Table 5. Limits for related substances in the clarithromycin active substance, according to the requirements of the Russian and leading world pharmacopoeias

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>	
	Государственная фармакопея Российской Федерации ²⁴ Европейская фармакопея ²⁵ и Фармакопея США ²⁶ <i>State Pharmacopoeia of the Russian Federation²⁴, European Pharmacopoeia²⁵, and United States Pharmacopoeia²⁶</i>	Японская фармакопея ²⁷ <i>Japanese Pharmacopoeia²⁷</i>
Любая примесь, % <i>Any impurity, %</i>	≤1,0	≤2,0
Не более 4 примесей, % <i>Not more than 4 impurities, %</i>	>0,4	–
Сумма примесей, % <i>Total impurities, %</i>	≤3,5	≤5,0
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	0,1	0,05

Примечание. «–» – не нормируется.

Note. – not standardised.

относится к 2018 г., а USP – к 2020 г., то есть они были недавно пересмотрены, однако не приведены в полное соответствие с руководством ЕМА. Согласно руководству ЕМА порог регистрации примесей при максимальной суточной дозе полусинтетического антибиотика не более 2 г (максимальная суточная доза при инфузионном применении ЛП кларитромицина составляет 1 г²⁸) – 0,05%, согласно Ph. Eur. и USP предел неучитываемых примесей для данного препарата составляет 0,1%.

В ГФ РФ, помимо фармакопейной статьи (ФС) на субстанцию кларитромицина²⁹, включена ФС на ЛП кларитромицина³⁰. В ВР включена монография «Clarithromycin for Infusion»³¹. Нормы по примесям для препарата такие же, как для фармацевтической субстанции. В USP описаны только ЛП кларитромицина для приема внутрь, и согласно монографии на таблетки профиль определяемых примесей также соответствует профилю примесей для фармацевтической субстанции. Для ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации, выполняются требования ФС.3.1.0056.18 «Кларитромицин, лиофилизат

для приготовления раствора для инфузий». Следует отметить, что эти требования соответствуют требованиям руководства ЕМА для ЛП полусинтетических антибиотиков.

В методиках определения примесей согласно монографиям Ph. Eur., USP и ГФ РФ на фармацевтическую субстанцию кларитромицина для идентификации пиков примесей предусмотрено применение СО, представляющего собой смесь кларитромицина, примеси D (3''-N-диметил-6-О-метилэритромицина А; C₃₇H₆₇NO₁₃; молекулярная масса 733,9) и других примесей. Оценка разделительной способности хроматографической системы осуществляется по отношению пик/впадина между пиком кларитромицина и пиком примеси D, тогда как согласно монографии JP «Clarithromycin»³² СО примесей не используются и оценка разделительной способности не предусмотрена.

Анализ требований к контролю органических примесей в лекарственных средствах цефтриаксона натрия. β-лактамы антибиотики – группа антибиотиков, имеющих в структуре β-лактамное кольцо. Ингибируют синтез клеточной

²⁴ ФС.2.1.0108.18. Кларитромицин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

²⁵ Monograph Clarithromycin. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

²⁶ Monograph Clarithromycin. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

²⁷ Monograph Clarithromycin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

²⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

²⁹ ФС.2.1.0108.18. Кларитромицин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

³⁰ ФС.3.1.0056.18. Кларитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

³¹ Monograph Clarithromycin for infusion. British Pharmacopoeia. 2019.

³² Monograph Clarithromycin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

стенки микробных клеток путем связывания с активным центром пенициллинсвязывающих белков – ферментов, участвующих в синтезе основного компонента наружной мембраны (пептидогликана) как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. К β-лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы [3].

Фармацевтическая субстанция цефтриаксона натрия описана в ГФ РФ и ведущих зарубежных фармакопеях.

Нормативные требования к контролю родственных примесей в фармацевтической субстанции цефтриаксона натрия, указанные в ФС.2.1.0213.18 «Цефтриаксон натрия»³³ и монографии Ph. Eur. «Ceftriaxone sodium»³⁴, совпадают. Нормируется любая единичная примесь на уровне «не более 1,0%», сумма примесей на уровне «не более 4,0%». Следует отметить, что монография Ph. Eur. на фармацевтическую субстанцию цефтриаксона натрия не пересматривалась с 2008 г.

В монографии Ph. Eur. приведен перечень пяти идентифицированных примесей (А, В, С, D, Е), которые могут присутствовать в фармацевтической субстанции. В ФС.2.1.0213.18 «Цефтриаксон натрия» в примечании к разделу «Родственные примеси» указана только одна идентифицированная примесь – примесь А (6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[[[2-метил-5,6-диоксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил) сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота. В USP³⁵ указано семь идентифицированных примесей, что больше, чем в Ph. Eur. Согласно JP³⁶ примеси специфицированы, но не идентифицированы.

Учитывая, что максимальная суточная доза ЛП составляет 4 г³⁷, согласно руководству ЕМА порог регистрации органических примесей должен быть на уровне 0,03%, что не выдерживается в ГФ РФ, Ph. Eur. и USP (табл. 6).

Препарат цефтриаксона натрия в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для инъекций описан в USP и ВР³⁸.

При сравнении монографий USP «Ceftriaxone sodium»³⁹ и «Ceftriaxone sodium for injection»⁴⁰ следует отметить, что в препарате в отличие от субстанции:

- не контролируется 7-аминоцефалоспоровая кислота, так как эта примесь является технологической при получении фармацевтической субстанции;
- увеличены нормы для деацетилцефтриаксона, цефтриаксон-Е-изомера, суммы примесей;
- пороговое значение для неидентифицированных примесей соответствует нормам руководства ЕМА для ЛП полусинтетических антибиотиков.

Согласно требованиям USP и ВР качественный профиль контролируемых в ЛП цефтриаксона натрия примесей отличается, однако их суммарное содержание и наибольший возможный предел для индивидуальной примеси одинаковы (табл. 7).

При анализе фармакопейных методик определения примесей фармацевтической субстанции цефтриаксона натрия установлено, что согласно JP разделительную способность хроматографической системы оценивают для пиков цефтриаксона и диэтилтерефталата (разрешение не менее 6), СО не используются. Согласно USP, Ph. Eur. и ГФ РФ для оценки разделительной способности хроматографической системы применяют СО цефтриаксона натрия и Е-изомера цефтриаксона (разрешение не менее 3).

Анализ требований к контролю органических примесей в лекарственных средствах меропенема. Карбапенемы представляют собой 1-карбапен-2-ем-3-карбоновые кислоты, замещенные в положении С-2 и С-6. В клинической практике нашел применение лекарственный препарат меропенем, обладающий бактерицидным действием в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий за счет воздействия на синтез клеточной стенки бактерий [4].

Фармацевтическая субстанция меропенема описана в ведущих зарубежных фармакопеях (табл. 8) и отсутствует в ГФ РФ. В монографии Ph. Eur.⁴¹ указано, что меропенем может быть получен как в процессе химического синтеза, так

³³ ФС.2.1.0213.18. Цефтриаксон натрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

³⁴ Monograph Ceftriaxone sodium. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

³⁵ Monograph Ceftriaxone sodium. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

³⁶ Monograph Ceftriaxone sodium hydrate. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

³⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

³⁸ Monograph Ceftriaxone for injection. British Pharmacopoeia. 2019.

³⁹ Monograph Ceftriaxone sodium. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁴⁰ Monograph Ceftriaxone sodium for injection. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁴¹ Monograph Meropenem trihydrate. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

Таблица 6. Нормы содержания органических примесей в фармацевтической субстанции цефтриаксона натрия согласно требованиям отечественной и зарубежных фармакопей

Table 6. Limits for organic impurities in the ceftriaxone sodium active substance, according to the requirements of the Russian and leading world pharmacopoeias

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>		
	Государственная фармакопея Российской Федерации ⁴² и Европейская фармакопея ⁴³ <i>State Pharmacopoeia of the Russian Federation⁴² and European Pharmacopoeia⁴³</i>	Фармакопея США ⁴⁴ <i>United States Pharmacopoeia⁴⁴</i>	Японская фармакопея ⁴⁵ <i>Japanese Pharmacopoeia⁴⁵</i>
Идентифицированные и (или) специфицируемые примеси, % <i>Identified and/or specified impurities, %</i>	–	Деацетилцефотаксима лактон ≤0,5 7-Аминоцефалоспоровая кислота (если присутствует) ≤0,5 Аналог триазина цефтриаксона ≤1,0 Цефтриаксон бензотиазолил оксим ≤0,2 Деацилцефтриаксон ≤0,5 Цефтриаксон-3-ен изомер ≤0,3 Цефтриаксон-Е-изомер ≤0,5 <i>Deacetylcefotaxime lactone: ≤0.5</i> <i>7-Aminocephalosporanic acid (if present): ≤0.5</i> <i>Ceftriaxone triazine analogue: ≤1.0</i> <i>Ceftriaxone benzothiazolyl oxime: ≤0.2</i> <i>Deacylceftriaxone: ≤0.5</i> <i>Ceftriaxone 3-ene isomer: ≤0.3</i> <i>Ceftriaxone E-isomer: ≤0.5</i>	Примесь 1 с ОВУ 0,5 ≤0,9 Примесь 2 с ОВУ 1,3 ≤1,2 <i>Impurity 1 having the relative retention time of about 0.5: ≤0.9; and impurity 2 having the relative retention time of about 1.3: ≤1.2</i> Примеси, выходящие после пика цефтриаксона ≤1 <i>Impurities eluting after the ceftriaxone peak: ≤1</i>
Любая примесь, % <i>Any impurity, %</i>	≤1,0	≤0,2	–
Сумма примесей, % <i>Total impurities, %</i>	≤4,0	≤2,5	≤2,5
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	0,1	0,1	–

Примечание. ОВУ – относительное время удерживания, «–» – не нормируется.
Note. – not standardised.

и полусинтетическим способом, и в зависимости от этого меняются требования к примесям. Поскольку объектом проводимого нами анализа являются полусинтетические лекарственные средства, мы будем рассматривать требования только к качеству полусинтетического меропенема. Согласно данным таблицы 8 требования Ph. Eur., USP и JP по нормам содержания примесей меропенема различаются.

Для синтетического меропенема согласно требованиям Ph. Eur. нормируется неспецифицируемая примесь – «не более 0,05%» при неучитываемом пределе примесей – 0,03%.

Согласно руководству ЕМА при максимальной суточной дозе ЛП 2 г и выше (максимальная

суточная доза для парентерального ЛП меропенем – 6 г⁴⁶), порог идентификации примесей в фармацевтической субстанции должен составлять 0,05%, а порог контролируемых примесей – 0,03%. Согласно приведенным в таблице 8 данным требования Ph. Eur. и JP не соответствуют руководству ЕМА, хотя монография «Меропенем» Ph. Eur. от 2017 г.

ЛП «Меропенем, порошок для приготовления раствора для инъекций» описан в USP и JP (табл. 9).

Требования USP и JP к нормированию примесей в ЛП соответствуют руководству ЕМА, при этом нормы USP и JP различаются и в JP требования жестче.

⁴² ФС.2.1.0213.18. Цефтриаксон натрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁴³ Monograph Ceftriaxone sodium. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

⁴⁴ Monograph Ceftriaxone sodium. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁴⁵ Monograph Ceftriaxone sodium hydrate. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

⁴⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 7. Нормы содержания органических примесей в парентеральном лекарственном препарате цефтриаксона натрия согласно требованиям Британской фармакопеи и Фармакопеи США

Table 7. Limits for organic impurities in the ceftriaxone sodium parenteral product, according to the requirements of the British Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>	
	Британская фармакопея ⁴⁷ <i>British Pharmacopoeia</i> ⁴⁷	Фармакопея США ⁴⁸ <i>United States Pharmacopoeia</i> ⁴⁸
Идентифицированные примеси, % <i>Identified impurities, %</i>	–	Деацетилцефотаксима лактон ≤0,5 Триазиновый аналог цефтриаксона ≤1,0 Цефтриаксон бензотиазолилосим ≤0,2 Деацилцефтриаксон ≤1,0 Изомер цефтриаксона-3-ена ≤0,3 Цефтриаксон-Е-изомер ≤1,0 <i>Deacetylcefotaxime lactone: ≤0.5</i> <i>Ceftriaxone triazine analogue: ≤1.0</i> <i>Ceftriaxone benzothiazolyl oxime: ≤0.2</i> <i>Deacylceftriaxone: ≤1.0</i> <i>Ceftriaxone-3-ene isomer: ≤0.3</i> <i>Ceftriaxone E-isomer: ≤1.0</i>
Любая примесь, % <i>Any impurity, %</i>	≤1	≤0,2 (неидентифицированная / <i>unidentified</i>)
Сумма примесей, % <i>Total impurities, %</i>	≤5	≤5,0
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	0,1	0,1

Примечание. «–» – не нормируется.

Note. – not standardised.

Таблица 8. Нормы содержания органических примесей в фармацевтической субстанции меропенема согласно требованиям ведущих зарубежных фармакопей

Table 8. Limits for organic impurities in the meropenem active substance, according to the requirements of leading world pharmacopoeias

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>		
	Европейская фармакопея ⁴⁹ <i>European Pharmacopoeia</i> ⁴⁹	Фармакопея США ⁵⁰ <i>United States Pharmacopoeia</i> ⁵⁰	Японская фармакопея ⁵¹ <i>Japanese Pharmacopoeia</i> ⁵¹
Меропенем с открытым β-лактамным кольцом, % <i>Meropenem open-ring impurity, %</i>	Примесь А <i>Impurity A</i> ≤0,5	≤0,3	≤0,3
Меропенем димер, % <i>Meropenem dimer, %</i>	Примесь В <i>Impurity B</i> ≤0,3	≤0,3	≤0,3
Любая неспецифицируемая примесь, % <i>Any individual unspecified impurity, %</i>	≤0,10	≤0,05	≤0,1
Сумма примесей, помимо двух идентифицированных, % <i>Total impurities, excluding the two identified impurities, %</i>	≤0,3	≤0,3	Сумма всех примесей <i>Total impurities</i> ≤0,9
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	0,05	–	–

Примечание. «–» – не нормируется.

Note. – not standardised.

⁴⁷ Monograph Ceftriaxone for injection. British Pharmacopoeia. 2019.

⁴⁸ Monograph Ceftriaxone sodium for injection. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁴⁹ Monograph Meropenem trihydrate. European Pharmacopoeia. 10.7th ed.

⁵⁰ Monograph Meropenem. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁵¹ Monograph Meropenem hydrate. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

Таблица 9. Нормы содержания органических примесей в препарате меропенем в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для инъекций согласно требованиям Фармакопеи США и Японской фармакопеи

Table 9. Limits for organic impurities in the meropenem powder for solution for injection, according to the requirements of the United States Pharmacopoeia and the Japanese Pharmacopoeia

Родственные примеси <i>Related substances</i>	Нормы содержания <i>Content limits</i>	
	Фармакопея США ⁵² <i>United States Pharmacopoeia⁵²</i>	Японская фармакопея ⁵³ <i>Japanese Pharmacopoeia⁵³</i>
Меропенем с открытым β-лактамым кольцом, % <i>Meropenem open-ring impurity, %</i>	≤0,8	≤0,5
Меропенем димер, % <i>Meropenem dimer, %</i>	≤0,6	≤0,5
Любая неспецифицируемая примесь, % <i>Any individual unspecified impurity, %</i>	≤0,10	≤0,1
Сумма неспецифицируемых примесей, % <i>Total unspecified impurities, %</i>	≤1,0	–
Сумма примесей, % <i>Total impurities, %</i>	≤2,0	≤1,5
Предел неучитываемых примесей, % <i>Reporting threshold, %</i>	–	–

Примечание. «–» – не нормируется.

Note. – not standardised.

Следует отметить, что при определении примесей в фармацевтической субстанции меропенема согласно всем трем фармакопеям идентифицированные примеси обнаруживаются по относительным временам удерживания, при этом в Ph. Eur. и JP используют прием «искусственного старения» для получения известных примесей в растворе. При этом в методике Ph. Eur. используют СО меропенема. В монографии USP оценка разделительной способности хроматографической системы не описана и использования СО примесей не требуется.

Сравнительный анализ требований к контролю содержания органических примесей в полусинтетических антибиотиках в ГФ РФ и ведущих зарубежных фармакопеях показал, что в ГФ РФ включены фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции кларитромицина и цефтриаксона натрия и ЛП кларитромицина и не описаны лекарственные средства доксициклина хиклат и меропенем. Требования ГФ РФ к содержанию и определению органических примесей для указанных лекарственных средств гармонизированы с Ph. Eur. и BP.

Показано, что, как правило, профиль органических примесей, описанных в монографиях ведущих зарубежных фармакопей на одноименную

фармацевтическую субстанцию, для каждого из исследуемых лекарственных средств различается либо качественно, либо количественно, и только в монографиях на кларитромицин требования Ph. Eur. и USP совпадают.

Указания руководства ЕМА относительно порога неучитываемых примесей и порога идентификации примесей в одной и той же фармакопее для одних субстанций могут выполняться, а для других – нет.

Одновременно в нескольких фармакопеях описаны лекарственные препараты для парентерального применения цефтриаксона натрия (BP и USP) и меропенема (JP и USP), при этом профили определяемых примесей для одного наименования в фармакопеях различаются.

Несоответствие указаниям ЕМА по порогу идентификации примесей отмечено только для доксициклина хиклата (USP).

В методиках определения примесей в фармацевтических субстанциях рассматриваемых полусинтетических антибиотиков согласно ГФ РФ, Ph. Eur. и USP, как правило, предусмотрено применение СО примесей. Исключение составляет меропенем, для которого согласно требованиям Ph. Eur. и JP используют прием «искусственного

⁵² Monograph Meropenem for injection. United States Pharmacopoeia. 44th ed.

⁵³ Monograph Meropenem for injection. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.

старения» для получения раствора, содержащего примеси. В отдельных случаях (JP – кларитромицин, USP – меропенем) разделительная способность хроматографической системы согласно утвержденной методике не оценивается. JP не применяет фармакопейные СО примесей при контроле качества трех из четырех рассмотренных фармацевтических субстанций, используя для оценки разделительной способности хроматографической системы вещества, которые не являются фармакопейными СО.

Выводы

1. Профили контролируемых примесей для фармацевтических субстанций и парентеральных лекарственных препаратов доксициклина хлорида, кларитромицина, цефтриаксона натрия и меропенема могут существенно различаться в ведущих зарубежных фармакопеях и не соответствовать требованиям руководства ЕМА «Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics».
2. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) методики и нормы по органическим примесям в полусинтетических антибиотиках кларитромицина и цефтриаксона натрия

гармонизированы с требованиями Европейской и Британской фармакопей.

3. Фармакопея США в настоящее время практикует включение в монографии на лекарственные средства различных методик для контроля примесей, при этом могут различаться также и нормы. Такой подход обосновывается использованием разных схем синтеза при получении фармацевтических субстанций и может быть применен и в ГФ РФ, так как ориентация только на требования Европейской фармакопеи не рассматривается в настоящее время как приоритетная стратегия.
4. Японская фармакопея не поддерживает практику Фармакопеи США и Европейской фармакопеи масштабного использования стандартных образцов примесей: перечень идентифицируемых примесей существенно сокращен, при контроле примесей для оценки разделительной способности хроматографической системы используются вещества, не являющиеся фармакопейными стандартными образцами. Подход Японской фармакопеи следует изучить более детально для возможного последующего его применения при подготовке фармакопейных статей и создании базы фармакопейных стандартных образцов для ГФ РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jiang Y, Xia JP, Yang JH, Zhang ZF, Hu CQ, Zhang ZR. Guidelines and strategy of the International Conference of Harmonization (ICH) and its member states to overcome existing impurity control problems for antibiotics in China. *Chin J Nat Med*. 2015;13(7):498–506. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(15\)30044-3](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(15)30044-3)
2. Зырянов СК, Голуб АВ, Козлов РС. Доксициклин в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):21–8. [Zyryanov SK, Golub AV, Kozlov RS. Doxycycline in the current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(1):21–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.1.21-28>
3. Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Дружинина АА, Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ. Безопасность антибактериальных и противопаразитарных лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):196–9. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Druzhinina AA, Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV. Safety of antibacterial and antiprotozoal medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):196–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-196-199>
4. Казанова АМ, Степанова ЕС, Макаренкова ЛМ, Чистяков ВВ, Зырянов СК, Сенченко СП. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(4):56–60. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60> [Kazanova AM, Stepanova ES, Makarenkova LM, Chistyakov VV, Zyryanov SK, Senchenko SP. Development and validation of a quantitative determination method for meropenem in blood plasma for therapeutic drug monitoring. *Pharm Chem J*. 2020;54(4):414–8] <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02212-z>

Вклад авторов. Е.Л. Ковалева – идея исследования, систематизация и анализ нормативных требований (меропенем), написание текста, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; К.С. Архипова – систематизация и анализ нормативных требований (цефтриаксон натрия); Е.А. Булова – систематизация и анализ нормативных требований (кларитромицин); А.А. Стралковская – систематизация и анализ нормативных требований (доксциклина хиклат); О.О. Терентьева – сбор данных и участие в обсуждении материалов, редактирование и переработка текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Е.Л. Ковалева является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Elena L. Kovaleva – elaboration of the study idea, systematisation and analysis of the regulatory requirements for meropenem, writing of the text, supervision of all study aspects, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Ksenia S. Arkhipova – systematisation and analysis of the regulatory requirements for ceftriaxone sodium; Ekaterina A. Bulova – systematisation and analysis of the regulatory requirements for clarithromycin; Alena A. Stralkovskaya – systematisation and analysis of the regulatory requirements for doxycycline hyclate; Olga O. Terenteva – collection of data, participation in material discussion, editing and reshaping of the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Elena L. Kovaleva is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Kovaleva@expmed.ru

Архипова Ксения Сергеевна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7855-8475>
ArkhipovaKS@expmed.ru

Булова Екатерина Александровна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-3219>
BulovaEA@expmed.ru

Стралковская Алена Анатольевна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3884-9101>
StralkovskayaAA@expmed.ru

Терентьева Ольга Олеговна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-6622>
Terenteva@expmed.ru

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Kovaleva@expmed.ru

Ksenia S. Arkhipova.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7855-8475>
ArkhipovaKS@expmed.ru

Ekaterina A. Bulova.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-3219>
BulovaEA@expmed.ru

Alena A. Stralkovskaya.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3884-9101>
StralkovskayaAA@expmed.ru

Olga O. Terenteva.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-6622>
Terenteva@expmed.ru

Статья поступила 05.07.2022
После доработки 29.08.2022
Принята к печати 31.08.2022

Article was received 5 July 2022
Revised 29 August 2022
Accepted for publication 31 August 2022