**Государственная фармакопея (ГФ) -** сборник общих и частных фарма- копейных статей, устанавливающих требования к качеству лекарственных средств, лекарственного растительного сырья, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Основу Государственной фармакопеи составляют общие и частные фармакопейные статьи. Общие фармакопейные статьи описы- вает принятые в фармакопейном анализе общие положения, методы анализа или включают в себя перечень нормируемых показателей и методов испытаний определенной лекарственной формы. Частные фармакопейные статьи опреде- ляет уровень требований к конкретным лекарственным средствам.

**Фармакопейная статья (ФС)  технический** нормативный правовой акт, документ, устанавливающий требования к качеству лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного раститетльного сырья, вспомогательных веществ, реактивов, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств, к стандартным образцам, используемым при проверке качества ЛС, методам контроля за качеством, их упаковке, условиям и срокам хранения.

ФСП  фармакопейная статья предприятия (разрабатывается на лекарственную форму, выпускаемую заводом из субстанций, соответствующим требованиям ФС).

**Названия.** Кроме названий на русском языке, приводится также латин- ское название. Это название может использоваться вместо русского названия, равно как и любой другой синоним, который признан эквивалентным компе- тентным уполномоченным органом.

**Относительные атомные и молекулярные массы.** Относительная атомная масса (А.м.) или относительная молекулярная масса (М.м.) указывают-

ся, когда это необходимо, в начале частной фармакопейной статьи. Относи- тельную атомную массу, относительную молекулярную массу, молекулярную формулу и графическую формулу приводят как информационный материал.

**Вводная часть фармакопейных статей.** В вводной части, идущей после названия монографии, приводится официальное определение субстанции, гото- вого лекарственного средства или иного продукта, являющегося предметом ча- стной фармакопейной статьи.

**Пределы содержания.** Если указаны пределы содержания, то это преде- лы, полученные с использованием метода, указанного в разделе «Количествен- ное определение».

**Лекарственные средства, содержащие лекарственное растительное сырье.** В частных статьях на лекарственные средства, содержащие лекарствен- ное растительное сырье, вводная часть включает указание на предмет частной статьи. Это может быть, например, лекарственное растительное сырье в исход- ном виде или лекарственное растительное сырье, измельченное в порошок. Ес- ли частная статья распространяется на несколько вариантов, например, на оба из указанных, то это оговаривается во вводной части.

**Производство.** Информация в разделе «Производство» призвана при- влечь внимание к некоторым важным аспектам процесса производства и не обязательно является исчерпывающей. Содержащиеся в ней инструкции адре- сованы производителю. Они могут относиться, например, к материалам, к про- цессу производства, к его валидации и контролю, к постадийному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпус- ком для каждой серии продукта или для выбранных серий. Эти положения обя- зательно должны быть подтверждены посредством анализа конечного продук- та. Компетентным уполномоченным органом может быть установлено, что приведенные вышеуказанные аспекты были выполнены. Такое заключение мо- жет быть сделано на основании проверки полученных от производителя дан- ных, или при инспектировании производства, или при испытании соответст- вующих образцов.

Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства, отмеченные выше, не требуют внимания. Любой описанный в частной фармакопейной статье продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) и соответствую- щими международными соглашениями, а также национальными и наднацио- нальными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для использования в медицине.

В разделе «Производство» в частной фармакопейной статье на вакцину могут быть указаны свойства штамма и тестовые методы для подтверждения этих свойств. Эти методы приводятся для информации в качестве примера.

**Описание (свойства).** Указывают характеристики физического со- стояния и цвет лекарственного средства; если необходимо, приводят ин- формацию о запахе и гигроскопичности.

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими (не более 40% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм), кристаллическими (не менее 95% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40%

– размером менее 0,2 мм), мелкокристаллическими (не менее 95% частиц по- рошка должно быть размером менее 0,2 мм) или аморфными (при вращении столика микроскопа не наблюдается отражения света).

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приво- дятся для информации и испытанию не подлежат. При необходимости норми- рования величины частиц в частной фармакопейной статье приводят специаль- ный раздел.

**Цвет** характеризуется названиями: белый, желтый, оранжевый, красный и др. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который со- держится в меньшей доле, а затем через дефис - преобладающий цвет (напри- мер, красно-коричневый).

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого ха- рактеризуют суффиксом «-оват» (например, «желтоватый») или указывают

«светло-» (например, «светло-желтый»).

Цвет твердых веществ определяются на матово-белом фоне (белая плот- ная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях ми- нимального проявления тени. Небольшое количество вещества помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.

**Запах.** Запах характеризуется терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом».

В случае легко летучих жидкостей наносят 0,5 мл на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

**Растворимость.** Для определения растворимости используют раствори- тели, охватывающие широкую шкалу полярности (во- даспиртацетонгексан). Для характеристики растворимости используют количество (мл) растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества

* Очень легко растворим до 1;
* Легко растворим от 1 до 10;
* Растворим от 10 до 30;
* Умеренно растворим от 30 до 100;
* Мало растворим от 100 до 1000;
* Очень мало растворим от 1000 до 10000;
* Практически нерастворим более 10000;
* Частично растворим. Термин используется для характеристики сме- сей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты;
* Смешивается с. Термин используется для характеристики жидко- стей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Для определения растворимости навеску вещества вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 минут при температуре 20±5оС. Предварительно образец может быть растерт. Для медлен- но растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 минут,

допускается также нагревание на водяной бане до 30 оС; наблюдение произво- дят после охлаждения раствора до температуры 20±5 оС и энергичного встряхи- вания в течение 1-2 минут. Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

Для веществ, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье. Если указа- но, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемуся к классу жирных масел.

**Подлинность (идентификация).** Для установления подлинности суб- станции обычно используются инструментальные методы анализа (чаще всего ИК-спектроскопия) в сочетании с химическими (качественные реакции на функциональные группы). Обычно для определения подлинности фармакопей- ная статья предлагает 3-5 испытаний. В некоторых частных фармакопейных статьях имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентифика- ция». Обычно используют только первую идентификацию.

**Температура плавления.** Испытание обычно применяют для характери- стики твердых веществ.

**Температура затвердевания; температура кипения (температурные пределы перегонки); плотность; вязкость; показатель преломления.** Дан- ные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

**Удельное вращение.** Вводят для характеристики оптически активных веществ.

**Удельный показатель поглощения.** Данный показатель является до- полнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

**Прозрачность и цветность раствора.** Данные испытания обязательно проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для па- рентерального введения. Испытаниея особенно актуальны для ЛС, изменяющих свой цвет при окислении кислородом воздуха.

**рН (кислотность или щелочность).** Для проведения данного испытания используется потенциометрическое измерение значения рН. Допустимый ин-

тервал рН обычно должен быть не более 2 (например, значение рН должно быть от 5,5 до 7,5). Испытания проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения.

**Примеси.** Данное испытание предусматривает контроль продуктов дест- рукции и технологических примесей (полупродуктов и побочных продуктов синтеза), так называемые «сопутствующие примеси». При этом могут контро- лироваться как «охарактеризованные примеси» (т.е. те, которые ранее были признаны компетентными органами в качестве охарактеризованных; туда могут также быть включены и примеси, которые считаются охарактеризованными другими способами, например, примеси, которые встречаются в виде естест- венных метаболитов) и «другие определяемые примеси» (например, потенци- альные примеси, которые не были определены в каких-либо образцах субстан- ции во время разработки монографии или которые встречаются в концентраци- ях менее 0,1%, но содержание которых может ограничиваться с помощью тес- тов, описываемых в частной фармакопейной статье). Для определения приме- сей чаще всего используются различные хроматографические методы анализа.

**Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.).** Выбор контроли- руемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, суль- фаты и т.д.).

Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (на-

пример, вещество является гидрохлоридом или сульфатом).

**Неорганические катионы (железо, медь и др.).** Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для ка- чества субстанции; их содержание должно быть обосновано.

Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (на-

пример, железа лактат).

**Сульфатная зола**. Как правило, сульфатная зола не должны превышать 0,1%. Отсутствие этого испытания в частной фармакопейной статье или повы- шенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.

**Тяжелые металлы.** Содержание тяжелых металлов не должно превы- шать 0,001 %, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

**Мышьяк.** Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхож- дения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содер- жание мышьяка, как правило, не должно превышать 0,0001%.

**Остаточные органические растворители.** Содержание остаточных ко- личеств органических растворителей, использующихся при получении суб- станции, должно соответствовать требованиям ФС.

**Бактериальные эндотоксины (пирогенность).** Данные испытания про- водят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных средств для парентерального применения. Указанные субстанции должны вы- держивать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведе- ния предварительной стерилизации.

**Микробиологическая чистота.** Микробиологическая чистота лекарст- венных средств должна соответствовать требованиям ГФ РБ т.1 (Раздел 2.6

«Биологические испытания»).

**Стерильность.** Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не под- вергаются процедуре стерилизации.

**Потеря в массе при высушивании.** Испытание вводят для контроля со- держания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний в ФС, как правило, обязательно. Отсутствие их должно быть обос- новано. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и субстан- ция не является кристаллогидратом (кристаллосольватом), потеря в массе при высушивании или содержание воды не должно превышать 0,5%.

Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), рег- ламентируют верхний и нижний пределы.

**Количественное определение.** Для количественного определения актив- ного вещества субстанции или лекарственной формы используют инструмен- тальные и химические методы анализа.

**Хранение.** Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество лекарственного средства в течение установленного срока годности.

Ниже приводится расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения препаратов:

|  |  |
| --- | --- |
| **Рекомендуемые условия Расшиф** | **ровка рекомендуемых****условий** |
| Хранить при температуре не выше 30 оС От | 2 до 30 | оС |
| Хранить при температуре не выше 25 оС От | 2 до 25 | оС |
| Хранить при температуре не выше 15 оС От | 2 до 15 | оС |
| Хранить при температуре не выше 8 оС От | 2 до 8 | оС |
| Хранить при температуре не ниже 8 оС От | 8 до 25 | оС |

**Маркировка.** Маркировка регламентируется компетентным уполномо- ченным органом с изданием соответствующего нормативного правового акта. Таким образом, информация в разделе «Маркировка» не претендует на полно- ту. Она ориентирована прежде всего на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соот- ветствия продукта статье. Вся остальная информация носит рекомендательный характер. В тех случаях, когда в Фармакопее употребляется термин «этикетка», соответствующая информация может быть помещена на контейнере, на упаков- ке или во вкладыше, в зависимости от решения компетентного уполномоченно- го органа.