

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.0001

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Общая фармакопейная статья определяет подходы и правила применения общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, а также терминов и понятий, используемых в Государственной фармакопее Российской Федерации (Государственная фармакопея). Общие положения применяют ко всем текстам Государственной фармакопеи.

Лекарственные средства, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, должны соответствовать предельно допустимому уровню качества, установленному Государственной фармакопеей, или достигать более высокого качества. Фармакопейные требования применяют в сочетании с подходящей системой качества.

Государственная фармакопея предназначена для применения квалифицированными в сфере производства и контроля качества лекарственных средств специалистами, обладающими необходимым уровнем знаний, навыков и компетенций; издание Государственной фармакопеи не преследует образовательных целей.

Государственная фармакопея следует принципам гармонизации требований к лекарственным средствам в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов Евразийского экономического союза.

При использовании материалов Государственной фармакопеи, представленных в общих фармакопейных статьях и фармакопейных статьях, следует приводить ссылки на эти статьи.

1.1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЕ

В целях гармонизации с мировыми стандартами качества общие

фармакопейные статьи могут содержать дополнительное указание общепринятых англоязычных терминов.

«*Если иное не обосновано*», «*при отсутствии другого обоснования*». Выражение означает, что требования должны быть выполнены, если только компетентный орган (федеральный орган исполнительной власти) не разрешит изменение (например, аналитической процедуры или предела) или исключение, если это обосновано производителем в конкретном случае.

«*Если иное не предписано*», «*если иное не указано*». Выражение означает, что требования должны быть выполнены, если только в соответствующей документации не указаны иные обоснованные требования.

«*Если применимо*», «*когда применимо*». Выражение означает, что требования должны быть выполнены только в соответствующих случаях и может быть использовано применительно к испытаниям, нормативным требованиям и др.

«*Носитель*». Термином может быть обозначен комплекс вспомогательных веществ, обеспечивающий соблюдение установленных свойств (в случае изготовления лекарственных препаратов в условиях аптек), или отдельное вспомогательное вещество (в иных случаях).

«*Подходящий*». Для описания реагента, метода, микроорганизма и т.д. могут быть использованы термины «*подходящий*» или «*соответствующий*»; если критерии пригодности не указаны, пригодность должна быть подтверждена пользователем.

«*Продукт*». Требования общих фармакопейных статей могут быть применимы к широкому спектру объектов, объединенных термином «*продукт*» как правило с указанием их перечня или характеристик(и).

«*Стандартный материал*» (Reference material). Материал с установленной однородностью и стабильностью в отношении одного или нескольких определенных свойств, пригодный для использования для конкретных целей.

«*Сертифицированный стандартный материал*» (Certified reference

material). Стандартный материал, с метрологически обоснованными характеристиками в отношении одного или нескольких определенных свойств, имеющий сертификат (паспорт), который содержит сведения о значении указанных(ого) свойств(а), связанной с ним(и) неопределенности, где применимо, и метрологической прослеживаемости.

«Фармакопейный стандартный спектр». Спектральный профиль вещества, полученный в установленных условиях и применяемый в соответствии с указаниями фармакопейной статьи в целях идентификации субстанции для фармацевтического применения.

1.2. ССЫЛКИ НА МЕЖДУНАРОДНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Общие фармакопейные статьи могут содержать ссылки на международные документы. Такие ссылки включены для информации и могут быть использованы в уточняющих целях.

1.3. СООТВЕТСТВИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ

Область применения общей фармакопейной статьи или фармакопейной статьи может быть указана в разделе «ОПРЕДЕЛЕНИЕ» или во вводной части.

Ссылка на другую общую фармакопейную статью или фармакопейную статью означает необходимость соответствия её требованию(ям). Такие ссылки оформлены с использованием названия такой статьи, выделенного курсивом.

Лекарственные средства должны соответствовать требованиям Государственной фармакопеи на протяжении всего установленного срока годности. В фармакопейных статьях могут быть приведены характеристики сроков годности, отличающиеся от таковых характеристик для конкретного продукта.

Лекарственный препарат или субстанция для фармацевтического применения, описываемые в фармакопейной статье, могут быть предназначены для разных целей; если не указано иное, требования распространяют вне зависимости от целей применения.

В некоторых фармакопейных статьях, например, на вспомогательные вещества, для информации приведен перечень характеристик, связанных с функциональностью и имеющих отношение к применению субстанции, а также методы испытаний для определения этих характеристик.

Требования фармакопейных статей и общих фармакопейных статей являются обязательными, если иное не указано.

Лекарственный препарат, субстанция для фармацевтического применения считаются фармакопейного качества лишь при соответствии всем требованиям фармакопейной статьи. Данное условие не означает необходимость выполнения производителем всех испытаний, описанных в фармакопейной статье, для подтверждения соответствия продукта требованиям Государственной фармакопеи. Производитель должен обеспечить фармакопейное качество продукта на основании данных его разработки, сопровождаемых стратегией контроля, данными, полученными при валидации производственного процесса и др.

Государственная фармакопея предусматривает применение, где необходимо, фармакопейных стандартных образов, фармакопейных стандартных спектров, стандартных материалов, сертифицированных стандартных материалов.

В фармакопейных статьях и общих фармакопейных статьях фраза «*Следующая методика приведена в качестве примера*» означает, что описанная методика была валидирована и может быть применена в неизменном виде, или может быть заменена подходящей валидированной методикой (без необходимости доказывать эквивалентность методике, приведенной в качестве примера).

Расширенный подход к контролю качества основан на применении анализа технологического процесса и (или) стратегии испытаний в реальном времени, включая выпуск по параметрам производственного процесса (параметрический выпуск) в качестве альтернативы только испытанию конечного продукта.

Государственная фармакопея предусматривает постепенное и обоснованное исключение применения животных в испытаниях. Производители при соответствующем обосновании могут применять дополнительные подходы к обеспечению качества лекарственного препарата или субстанции для фармацевтического применения таким образом, чтобы использование животных было максимально снижено или исключено, в том числе в случаях, когда фармакопейными требованиями предусмотрено использование животных.

Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи являются взаимодополняющими. Лекарственные препараты, субстанции для фармацевтического применения и другие продукты, являющиеся объектом фармакопейной статьи, также должны отвечать требованиям соответствующих общих фармакопейных статей, ссылки на которые, как правило, не приведены в фармакопейных статьях. Если положения общей фармакопейной статьи не применимы, это обстоятельство указано в фармакопейной статье.

Требования, включенные в общие фармакопейные статьи, повторно не включены в фармакопейные статьи, если только они не являются специфичными для конкретной статьи (например, фактор симметрии, отношение сигнал/шум в ОФС «Хроматографические методы разделения»).

Валидация и внедрение фармакопейных методик. Методики, приведенные в фармакопейных статьях и общих фармакопейных статьях, валидированы в соответствии с принятой научной практикой и рекомендациями по валидации аналитических методик. Если иное не указано, валидация этих методик пользователем не требуется.

Методики, описанные в общих фармакопейных статьях, могут быть использованы в испытаниях лекарственных препаратов или субстанций для фармацевтического применения, для которых отсутствуют фармакопейные статьи. Если применимо, валидацию таких методик проводит пользователь.

При внедрении фармакопейной методики пользователь должен оценить,

есть ли необходимость и в какой степени оценивать пригодность методики в фактических условиях применения в соответствии с фармакопейными требованиями.

Альтернативные методики. Приведенные в Государственной фармакопее методики являются официальными. При контроле качества лекарственных средств с согласия компетентного органа допустимо применение альтернативных методик при условии, что они позволяют принять однозначное решение о соответствии лекарственного средства фармакопейным требованиям, как и при использовании официальных методик

1.4 ДРУГИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ФАРМАКОПЕЙНЫМ СТАТЬЯМ И ОБЩИМ ФАРМАКОПЕЙНЫМ СТАТЬЯМ

1.4.1 Количество

В испытаниях с численно заданными пределами или в методиках количественного определения количество, указанное для испытания, соответствует количеству, использованному при разработке методики. В таких испытаниях в соответствии с фармакопейной методикой фактически использованное количество может отклоняться от указанного не более чем на 10 %, но в любом случае результат испытания рассчитывают на основе точно измеренного использованного количества.

Если в испытаниях пределы численно не заданы и должны быть определены на основе сравнения со стандартным образцом в тех же условиях, в испытаниях используют указанное количество.

Реактивы используются в указанных количествах.

Количество значащих цифр в значении величины подразумевает определенные требования к измерению величин (масса и объем), как указано ниже.

В случае измерения массы используют весы, соответствующие требованиям ОФС «Весы для аналитических целей». Кроме того, показания весов должны соответствовать указанному значению массы при математическом округлении до того же количества значащих цифр. Например,

если указанное значение массы составляет 50,0 мг, «минимальный вес» (m_{\min}) используемых весов должен быть меньше, а взвешивание должно производиться в пределах ± 5 единиц после последней цифры указанного значения массы (например, 50,0 мг следует интерпретировать как 49,95 мг – 50,04 мг или 49,950 мг – 50,049 мг, в зависимости от дискретности весов).

Для объемов, если цифра после запятой равна нулю или заканчивается на ноль (например, 10,0 мл или 0,50 мл), целевой объем измеряется с помощью подходящей мерной (калиброванной) пипетки, мерной колбы или бюретки. В иных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Объёмы, указанные в микролитрах, измеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

Однако в некоторых случаях точность, с которой указывают количество значащих цифр в значении величины, может не соответствовать количеству значащих цифр, указанных в количественных пределах. Взвешивание и измерение в данных случаях необходимо проводить с более высокой точностью.

1.4.2 Стеклянная посуда

Мерная стеклянная посуда должна отвечать требованиям класса А соответствующего стандарта Международной организации по стандартизации (ISO). Допускается использование стеклянной мерной посуды не ниже 1 класса точности.

Если не указано иное, визуальные сравнительные испытания проводят с использованием идентичных бесцветных, прозрачных, нейтральных стеклянных пробирок с плоским дном; объемы жидкости указаны для условий с применением пробирок с внутренним диаметром 16 мм. Допустимо использование пробирок с большим внутренним диаметром при условии корректирования объема вносимой жидкости: объем должен быть увеличен таким образом, чтобы глубина слоя жидкости в пробирках была не меньше, чем при внесении указанного объема жидкости в пробирки с внутренним диаметром 16 мм. Для испытания равные объемы сравниваемых жидкостей

просматривают вниз по вертикальной оси пробирок на белом фоне или, при необходимости, на черном фоне. Испытание проводят в рассеянном свете.

1.4.3 Температура

Если не указано иное, испытания проводят при температуре от 15 °C до 25 °C.

Если в фармакопейных статьях или общих фармакопейных статьях не указана температура в численном выражении, то общие термины соответствуют следующим значениям:

- в глубокой заморозке: ниже – 15 °C;
- в холодильнике: от 2 °C до 8 °C;
- холодный или прохладный: от 8 °C до 15 °C;
- комнатная температура: от 15 °C до 25 °C.

1.4.4 Водяная баня

Термин «водяная баня» означает баню (ёмкость) с кипящей водой, если не указана вода при другой температуре. Другие методы нагрева могут быть использованы при условии, что температура близка, но не выше 100 °C или указанной температуры.

Термин «ледяная баня» означает баню (ёмкость) с температурой воды близкой к 0 °C.

1.4.5 Высушивание и прокаливание до постоянной массы

Выражения «высушенный до постоянной массы» и «прокаленный до постоянной массы» означают, что результаты двух последовательных взвешиваний не отличаются более чем на 0,5 мг; продолжительность дополнительного высушивания или прокаливания перед вторым взвешиванием определяется свойствами и количеством высушиваемого или прокаливаемого остатка.

В тех случаях, когда требуется высушивание в эксикаторе или в вакууме, высушивание осуществляют в соответствии с условиями, описанными в ОФС «Потеря в массе при высушивании».

1.4.6 Реактивы, растворители и растворы

Выражение «*свежеприготовленный раствор*» означает, что раствор готовят перед проведением испытания и используют в течение 24 часов.

Выражение «*непосредственно перед использованием*» означает, что при разработке методики установлена критическая значимость стабильности соответствующего раствора(ов). Время между приготовлением такого раствора и его использованием должно быть сведено к минимуму.

Термины «*сразу*» и «*немедленно*» означают интервал времени не более 30 с.

Надлежащее выполнение испытаний, описанных в Государственной фармакопее, и достоверность получаемых результатов зависит, в частности, от качества используемых реактивов. Сведения о реактивах приведены в ОФС «*Реактивы. Индикаторы*». Наименование реактива или раствора реактива, включённого в ОФС «*Реактивы. Индикаторы*», в общих фармакопейных статьях и фармакопейных статьях обозначены буквой «Р» и выделены курсивом.

Если иное не указано, при проведении испытаний используют реактивы квалификации «чистый для анализа (аналитическая степень чистоты)». В ОФС «*Реактивы и индикаторы*» для некоторых реактивов включены испытания для определения пригодности.

Исчисление сроков хранения реактива проводит производитель реактива или пользователь в соответствии с действующей системой качества.

Стандартные растворы, включённые в ОФС «*Стандартные растворы*», и буферные растворы, включённые в ОФС «*Буферные растворы*», в общих фармакопейных статьях и фармакопейных статьях обозначены буквой «Р» и выделены курсивом. Исходные (первичные) стандартные вещества для установки концентрации титрованных растворов обозначены буквами «РО».

Любой растворитель, необходимый для проведения испытания с применением индикатора, предварительно нейтрализуют по отношению к индикатору, если только не указано проведение контрольного опыта.

Если название растворителя не указано, термин «*раствор*» означает водный раствор.

Термин «*вода*» означает воду очищенную. Для проведения описанных в фармакопее испытаний или приготовления реактивов используют воду, соответствующую требованиям ФС «*Вода очищенная*» или, когда применимо, ФС «*Вода очищенная для аптек*», кроме требований по бактериальным эндотоксинам (для воды очищенной нефасованной) и микробиологической чистоте (для воды очищенной фасованной), которые для определенных целей являются не релевантными. Термин «*вода дистиллированная*» означает воду очищенную, полученную путем дистилляции.

Термин «*этанол*» без указания квалификации означает этанол безводный. Термин «*спирт*» без указания квалификации означает 96 % (об/об) этанол. Разбавление спирта (этанола) обозначают «*этанол*» с указанием требуемого процентного содержания этанола (C_2H_6O) по объёму: *этанол (X %, об/об)*.

1.4.7. Идентификация

Фармакопейная статья может содержать подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Испытания, описанные в подразделе «Первая идентификация», могут быть использованы при любых условиях, но обязательны на фармацевтических предприятиях. Испытания, описанные в подразделе «Вторая идентификация», могут быть использованы только в аптечных организациях при условии, что субстанция для фармацевтического применения полностью прослеживается до серии, соответствующей всем другим требованиям фармакопейной статьи.

В некоторых фармакопейных статьях приведены два или более наборов испытаний для идентификации, которые могут быть использованы независимо друг от друга. Например, в одном наборе испытаний для подтверждения присутствия предписанного энантиомера может быть предусмотрено определение энантиомерной чистоты методом хроматографии, а в другом – определение удельного оптического вращения.

1.4.8. Выражение содержания

При определении содержания выражение «процент» может быть использовано в одном из трех значений:

- *массовый процент* (масса в массе, *м/м*) выражает количество граммов вещества в 100 г конечного продукта;
- *объемный процент* (объем в объеме, *об/об*) выражает количество миллилитров вещества в 100 мл конечного продукта.
- *массо-объемный процент* (масса в объеме, *м/об*) выражает количество граммов вещества в 100 мл конечного продукта.

Выражения «частей на миллион» (ppm) и «частей на миллиард» (ppb) означают массовое соотношение, если не указано иное.

1.4.9. Качественное определение

Пределы содержания определяют с применением подходящей методики. Если результат должен быть рассчитан относительно сухого или безводного вещества или с учетом других условий, то определение потери в массе при высушивании, определение содержания воды или других свойств проводят в соответствии с указаниями в фармакопейной статье. Если проводят количественное определение остаточного(ых) органического(их) растворителя(ей), то при расчете количественного содержания, удельного оптического вращения, удельного показателя поглощения должно быть учтено остаточное содержание органического(их) растворителя(ей).

При расчете пределов содержания должны быть учтены указанные условия (такие как сухое вещество, безводное вещество, свободное от остаточного(ых) органического(их) растворителя(ей)), дополнительные указания в фармакопейной статье, в том числе в формуле расчета, в таком случае не приводят.

1.4.10. Цвет

Когда применимо, цвет характеризуют следующими названиями: белый, чёрный, красный, оранжевый, жёлтый, зелёный, голубой, синий и фиолетовый. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет,

который содержится в меньшей доле, а затем через дефис – преобладающий цвет (например, жёлто-зелёный).

При слабом окрашивании оттенок цвета характеризуют суффиксом «- оват» (например, «желтоватый») или добавляют приставку «светло-» (например, «светло-жёлтый»).

Цвет твёрдых веществ определяют на матово-белом фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Небольшое количество вещества (от 0,5 г до 2,0 г) помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.

1.4.11. Хранение

Информация и рекомендации, приведенные в разделе «Хранение», не являются фармакопейными требованиями.

В фармакопейных статьях в разделе «Хранение» используемые термины имеют следующее значение:

«в герметичной упаковке» означает, что хранение должно быть в герметично укупоренной упаковке, при открытии которой во влажной атмосфере необходимо соблюдать осторожность. При необходимости поддерживают низкое содержание влаги, используя в упаковке осушитель при отсутствии прямого контакта с продуктом.

«в защищенном от света месте» означает, что хранение должно быть либо в упаковке, изготовленной из материала, который поглощает свет в достаточной степени, чтобы защитить содержимое от изменений, вызванных таким светом, либо в упаковке, помещенной, например, во вторичную упаковку, которая обеспечивает аналогичную защиту, либо осуществляется хранение в месте, исключающем попадание такого света.

1.4.12. Информация о маркировке

Для фармакопейных целей обязательными являются только требования, которые необходимы для подтверждения соответствия фармакопейной статье

или общей фармакопейной статье. Указанная информация о маркировке может быть размещена на первичной упаковке, вторичной упаковке, инструкции по медицинскому применению, и т.д.

ПРОЕКТ