

Этот доклад содержит согласованные взгляды международной группы экспертов и необязательно представляет решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения

Серия технических докладов ВОЗ

834

**КОМИТЕТ ЭКСПЕРТОВ ВОЗ
ПО СПЕЦИФИКАЦИЯМ ДЛЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Тридцать третий доклад

Выпущено издательством "Медицина" по поручению
Министерства здравоохранения и медицинской промышленности
Российской Федерации, которому ВОЗ вверила
выпуск данного издания на русском языке



Всемирная организация здравоохранения

Женева 1995

В библиотечный каталог публикаций ВОЗ

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов:
тридцать третий доклад

(Серия технических докладов ВОЗ, 834)

1. Лекарственная промышленность
 2. Лекарственные средства — стандарты
 3. Контроль качества.
1. Серии

ISBN 92 4 120834 1 (Классификация NLM: QV 771)
ISSN 0512-3054

Всемирная организация здравоохранения охотно разрешает перепечатывать и переводить свои публикации частично или полностью. Заявление о разрешении на перепечатку или перевод следует направлять в отдел публикаций Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария, который будет рад представить новейшую информацию о любых изменениях, внесенных в текст, планах выпуска новых публикаций, а также об имеющихся переизданиях и переводах.

ISBN 5-225-03583-3
ISBN 92 4 120834 1

© World Health Organization, 1993

© Всемирная организация здравоохранения, 1995

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав. Все авторские права защищены.

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнение Секретариата Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, не упомянутыми в тексте, или рекомендует их. Как правило, патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

К 4107030000-93 Без объявл.
039(01)-95

Содержание

1. Введение	1
2. Международная фармакопея и связанная с ней деятельность	1
2.1 Спецификации качества для лекарственных средств и лекарственных форм	1
2.2 Проба на растворимость для твердых пероральных лекарственных форм: метод мешалки	2
2.3 Терапевтическая эквивалентность препаратов, изготовленных разными фирмами	3
2.4 Международные непатентованные наименования фармацевтических веществ	4
3. Международные эталонные химические вещества и международные эталонные инфракрасные спектры	4
3.1 Введение эталонных веществ	4
3.2 Эталонные инфракрасные спектры	6
4. Методы контроля за качеством лекарственных продуктов растительного происхождения	6
5. Система сертификации ВОЗ качества фармацевтических продуктов, поступающих на международный рынок	6
6. Надежная практика производства фармацевтических препаратов	7
6.1 Биологические препараты	7
6.2 Продукты лекарственных трав	7
6.3 Утверждение технологических процессов	8
6.4 Дальнейшие разработки	8
7. Разработка универсальных стандартов на наполнители	8
8. Стабильность лекарственных форм	8
8.1 Обзор	8

8.2	Принципы испытания стабильности фармацевтических препаратов, содержащих установленные лекарственные вещества	10
9.	Методика простых испытаний	10
10.	Обеспечение качества в системах снабжения	11
11.	Фармацевтическое производство в развивающихся странах	12
11.1	Мелкосерийное производство глазных (офтальмологических) капель	12
11.2	Производство гормональных контрацептивов	12
12.	Подготовка кадров	13
	Благодарность	14
	Список литературы	16
	Приложение 1 Перечень международных эталонных химических веществ	18
	Приложение 2 Перечень международных эталонных инфракрасных спектров	24
	Приложение 3 Надлежащая практика производства биологических препаратов	27

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

Женева, 30 ноября — 4 декабря 1992 г.

Члены*

Проф. I. Addae-Mensah, декан, химический факультет, Университет Ганы, Легон-Аккра, Гана

Д-р A. Artiges, заместитель директора по науке и технике, управление по аптечному делу и лекарственным препаратам, Министерство здравоохранения, Париж, Франция

Д-р P. K. Gupta, консультант по фармации, Дели, Индия

Д-р Ng Tju Lik, директор, отдел научных служб, Институт научной и судебной медицины, Сингапур (заместитель председателя)

Проф. T. L. Raál, генеральный директор, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия (председатель)

Г-жа M. L. Rabouhans, заместитель секретаря, Британская фармакопейная комиссия, Лондон, Великобритания (составитель доклада)

Д-р M. Rafiee-Tehrani, адъюнкт-профессор и руководитель отдела промышленной фармации и директор лаборатории промышленной фармации, фармацевтическое училище, Университет медицинских наук, Тегеран, Исламская республика Иран

Проф. Yang Zhong-Yuan, директор, исследовательская лаборатория, Уханьский муниципальный институт контроля лекарственных средств, Китай.

Представители других организаций¹

Фармацевтическая ассоциация стран Содружества и Международная фармацевтическая ассоциация

Г-н M. M. Sesay, вице-президент ФАС, центральные правительственные медицинские склады, Фритаун, Сьерра-Леоне

Европейский Совет

Д-р J. Miller, руководитель, лаборатория, Европейская фармакопейная комиссия, Страсбург, Франция

Д-р P. J. Schorn, руководитель, технический секретариат, Европейская фармакопейная комиссия, Страсбург, Франция

* Не смог присутствовать д-р K. Bailey, директор Бюро по исследованию лекарственных препаратов, отделение защиты здоровья, Управление здравоохранения и социального обеспечения Канады, Оттава, Канада.

¹ Не смогли присутствовать: Комиссия Европейского Сообщества, Брюссель, Бельгия; Конвенция фармацевтических инспекций, Женева, Швейцария; Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Нью-Йорк, США.

Международная федерация ассоциаций фармацевтических фирм-изготовителей

Г-жа М.Сопе, вице-президент по научным вопросам, Женева, Швейцария

Организация промышленного развития ООН (ЮНИДО)

Г-н А.Акра, ответственный инспектор, отдел связей ЮНИДО, Женева, Швейцария

Всемирная федерация фирм-изготовителей патентованных лекарственных средств (ВФППЛС)

Д-р J.A.Reinstein, генеральный директор, Лондон, Великобритания

Секретариат

Д-р J.F.Dunpe, руководитель, Отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария

Проф. G.Folkers, Институт фармации, Швейцарский федеральный институт технологии, Цюрих, Швейцария (*временный советник*)

Г-н J.A.Halperin, исполнительный директор, The United States pharmacopeial Convention Inc., Роквилль, шт. Мэриленд, США (*временный советник*)

Г-н D.Jäkel, руководитель, контроль качества наполнителей, Ciba-Geigy Ltd., Базель, Швейцария (*временный советник*)

Д-р А.Mechkovski, руководитель отделения гарантии качества, Отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева (*сосекретарь*)

Д-р E.Njau, генеральный менеджер, Tanzania Pharmaceutical Industries Ltd., Аруша, Объединенная республика Танзания (*временный советник*)

Д-р M.Uchiyama, генеральный директор, Национальный институт санитарных дисциплин, Токио, Япония (*временный советник*)

Г-жа А.Wehrli, возглавляет секцию регламентационного обеспечения, Отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария (*сосекретарь*)

Г-жа М.Westermark, директор, сотрудничающий Центр ВОЗ по химическим эталонным веществам, центральная лаборатория, Национальная корпорация шведских фармаций, Стокгольм, Швеция (*временный советник*)

1. Введение

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов заседал в Женеве с 30 ноября по 4 декабря 1992 г. Открывая заседание от имени Генерального директора, д-р J.F.Dunne, руководитель Отдела управления и политики в области лекарственных средств, обратил внимание на некоторые из основных сторон деятельности комитета экспертов в предыдущие 10 лет. При этом он высказал предположение, что главной целью этой работы было обеспечение надежных основ, на которых все заинтересованные государства-члены могли бы разработать всесторонний подход к обеспечению качества фармацевтических препаратов. Со времени предыдущего заседания комитета в мире, в особенности в Европе, произошли важные изменения. Возникли новые независимые государства, многие из которых присоединились к ВОЗ. Д-р Dunne обратился к Комитету экспертов с просьбой учесть потребности этих государств-членов при обсуждении и в рекомендациях относительно дальнейших действий.

В мае 1992 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию WHA 45.28, в которой Генеральному директору рекомендуется, помимо прочего, продолжить международную гармонизацию систем регламентации лекарственных препаратов. Д-р Dunne предположил, что достижение этой цели будет основываться на результатах нынешних инициатив, касающихся стран Европейского Сообщества, Японии и США, предусматривающих широкое вовлечение государств — членов ВОЗ. Он информировал комитет экспертов о том, что административная структура Отдела управления и политики в области лекарственных средств изменена таким образом, чтобы обеспечить наибольшее его соответствие требованиям современности. Он уверен, что таким образом страны получают нужную помощь в создании и поддержании систем регламентации лекарственных препаратов.

2. Международная фармакопея и связанная с ней деятельность

2.1 Спецификации качества для лекарственных средств и лекарственных форм

Комитет с удовлетворением отметил, что в 1993 г. ожидалось опубликование 4-го тома “Международной фармакопеи”,

содержащего дополнительные статьи по фармацевтическим средствам, наполнителям и лекарственным формам, а также по методам вспомогательных испытаний и по общим требованиям.

Комитет обсудил и рекомендовал для включения в следующие публикации статьи о глазных каплях и мазях и о суппозиториях, а также о методах распадаемости суппозиториях и стерильности пероральных и наружных препаратов. Кроме того, Комитет отметил успехи, достигнутые совместно с экспертами Европейской фармакопейной комиссии по разработке пробы на видимые твердые частицы в парентеральных препаратах.

Комитет подтвердил, что требования “Международной фармакопеи” должны по-прежнему основываться на достоверных методах, широко доступных для небольших лабораторий. Такая политика полностью соответствует уникальному значению “Международной фармакопеи”. Однако при некоторых обстоятельствах можно рассматривать в качестве альтернативы и более сложные методы.

Комитет предположил, что ВОЗ было бы полезно получить сведения о пользователях “Международной фармакопеи”, чтобы точнее установить, кем и для каких целей она применяется в настоящее время.

2.2 Проба на растворимость для твердых пероральных лекарственных форм: метод мешалки

Поскольку метод мешалки был рекомендован для включения в “Международную фармакопею” [2], Комитет счел полезным дополнить описание этого метода (которое было согласовано с уже опубликованным в других фармакопеях) дополнительными сведениями, особенно в отношении его надежности. Перед окончательным редактированием для опубликования в “Международной фармакопее” было рекомендовано осуществить консультации по первому варианту текста, включающему упомянутые сведения. В дальнейшем, при необходимости, в отдельных случаях может быть рассмотрено включение и других методов.

В то же время опубликование метода мешалки позволяет установить требования к растворимости для препаратов,

включенных в Примерный перечень основных лекарственных средств, составленный ВОЗ [1], которые были выделены ранее [2] как обладающие наивысшим приоритетом, с тех пор, как они были широко связаны с современными проблемами биодоступности¹. Комитет пришел к согласию, что условия, пробы и критерии одобрения этих препаратов должны быть точно определены в соответствующих фармакопейных статьях. Эти условия и критерии исходно должны основываться на существующих фармакопейных спецификациях.

2.3 **Терапевтическая эквивалентность препаратов, изготовленных разными фирмами**

В то время как включение требований к растворимости в Международную фармакопею рассматривалось как важный шаг вперед, комитет признал, что проба на растворение *in vitro* является лишь одним этапом при выявлении терапевтической эквивалентности препаратов, изготовленных разными фирмами. Данные о взаимозаменяемости твердых лекарственных форм, широко выпускаемых разнообразными фирмами и содержащих одинаковые количества активного ингредиента, очень важны в процессе регистрации препаратов.

Комитет признал, что каждая страна руководствуется в отношении препаратов, изготовленных разными фирмами-производителями, своими правилами, поэтому нужны универсальные рекомендации. ВОЗ в рамках соответствующей деятельности могла бы:

- проанализировать национальные правила и практику, регламентирующие регистрацию, назначения и отпуск в аптеках препаратов разных фирм;
- составлять и регулярно дополнять перечни лекарственных веществ, в связи с которыми могут возникать проблемы биодоступности (включая вещества с узким терапевтическим индексом и т.д.);
- собирать данные по корреляции активности *in vitro* и *in vivo* для лекарственных препаратов первой необходимости

¹ Ампициллин, гризеофульвин, дигоксин, изониазид, леводоба, мебендазол, метронидазол, тетрациклин, толбутамид, фенитоин, феноксиметилпенициллин, фуросемид, хлорохин, эритромицин.

ти, в связи с которыми возникают проблемы (например, регистрируемые службами мониторинга лекарственных препаратов) биодоступности и бисэквивалентности;

- разрабатывать рекомендации ВОЗ по изучению биоэквивалентности с учетом подготавливаемых в настоящее время установок ВОЗ относительно надлежащей клинической практики;
- определять политику и рекомендации в отношении испытаний растворимости в процессе контроля за качеством лекарственных препаратов и при определении их теоретической эквивалентности.

2.4. **Международные непатентованные наименования фармацевтических веществ**

Комитет был информирован о работе текущей программы по международным непатентованным наименованиям (МНН) фармацевтических веществ. Комитет согласился, что есть основания усилить охрану МНН, как было отмечено в пятом докладе Комитета экспертов ВОЗ по применению основных лекарственных средств [Л]. Было признано, что есть немало соединений, получаемых биотехнологическими методами, для которых трудно выработать соответствующие названия. Чтобы наметить политику в этой области, желательно проконсультироваться с экспертами — представителями соответствующих дисциплин.

Комитет отметил, что готовятся рекомендации по изображению структурных формул фармакологических веществ в той области, где совершенно необходима всеобщая согласованность.

3. **Международные эталонные химические вещества и международные эталонные инфракрасные спектры**

3.1 **Введение эталонных веществ**

Комитетом были утверждены пять новых¹ международных эталонных химических веществ в соответствии с процеду-

¹ Амфотерицин В, нистатин, рифампицин, сульфасалазин, эритромицин.

рой, описанной в тридцать втором докладе. Комитет отметил, что для четырех¹ ранее названных эталонных веществ были введены замещающие партии.

Суммарный перечень теперь охватывает 152 международных эталонных химических вещества и 13 веществ с эталонной температурой плавления (Приложение 1). Комитет принял к сведению информацию о международных эталонных химических веществах, поставляемую в регионы ВОЗ и отдельные страны. Было высказано предложение, что если запрашивают информацию о применении Международной фармакопеи так, как упоминалось в разделе 2.1 данного доклада, следует запросить сведения и о применении эталонных веществ.

Комитет подтвердил, что, как уже отмечалось на тридцать втором совещании [5], важно пересмотреть и расширить рекомендации, включенные в "Общие принципы утверждения, сохранения и распространения эталонных химических веществ", первоначально изданные в 1982 г. [4].

Комитет рекомендовал для тех веществ, которые включены одновременно в перечень международных эталонных химических веществ и в Международные биологические стандарты [5], решать в каждом случае отдельно, понадобятся ли оба справочных источника. Такие решения необходимо принимать совместно настоящим комитетом и комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. В качестве первого этапа следует предусмотреть обсуждение с сотрудничающим центром ВОЗ по эталонным химическим соединениям, Стокгольм, Швеция, и с соответствующей Международной лабораторией по стандартизации биологических веществ, имея в виду предполагаемое применение соответствующих стандартов.

Комитет выразил признательность сотрудничающему с ВОЗ Центру по эталонным химическим соединениям за его работу и Национальной корпорации аптек Швеции за ее постоянную финансовую поддержку программы ВОЗ по международным эталонным химическим веществам.

¹ Ампициллин (безводный), *l*-ацетамидобензальзамин, ретинол (витамин А) ацетат, этилэстрадиол.

3.2 **Эталонные инфракрасные спектры**

Помимо спектров, утвержденных на предыдущем совещании Комитета [3], были дополнительно приняты еще 18 международных эталонных инфракрасных спектров. В настоящее время все эталоны, перечисленные в Приложении 2, можно получить в сотрудничающем центре ВОЗ по эталонным химическим веществам, Стокгольм, Швеция. Каждый эталонный препарат сопровождается точной инструкцией по получению спектров. Комитет временно утвердил отдельный документ, включающий рекомендации по получению и использованию инфракрасных спектров в фармацевтическом анализе, до последующих консультаций с лабораториями, привлеченными для этих целей. После окончательной доработки эти рекомендации будут прилагаться к эталонным спектрам. Было отмечено, что в процессе утверждения стандартов была подтверждена общая взаимозаменяемость оборудования.

Комитет подчеркнул, что сравнение инфракрасных спектров либо методом эталонного вещества, либо методом эталонного спектра требует специальных знаний.

4. **Методы контроля за качеством лекарственных продуктов растительного происхождения**

Комитет отметил достижения в разработке рекомендаций, касающихся этого важного аспекта контроля, и, обсудив рационализацию терминологии и окончательные замечания экспертов, предложил ВОЗ опубликовать эти рекомендации.

5. **Система сертификации ВОЗ качества фармацевтических продуктов, поступающих на международный рынок**

В отношении пересмотренных принципов, которые лежат в основе применения расширенной системы сертификации и которые опубликованы в Приложении 3 тридцать второго доклада этого Комитета [3], было отмечено, что в мае 1992 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила резолюцию WHA 45.29, призывающую государства-члены, помимо прочего, "издать в течение пяти лет сертификаты в форме, согласованной в свете опыта, который получен при предва-

рительных полевых испытаниях”. Комитет обратился с просьбой к ВОЗ и другим международным организациям использовать любые возможности для того, чтобы способствовать практическому применению системы сертификации.

Как было намечено в предыдущем докладе, обрабатывались предложения по сертификации действующих начал. Вследствие значительных различий между действующими началами и фармакологическими продуктами многие государства члены не регистрировали первые в чистом виде. В подобных обстоятельствах сертификация может лишь аттестовать включение тех или иных действующих начал в одну или несколько окончательных лекарственных форм, одобренных для продажи в соответствующей стране. Комитет согласился с тем, что при окончательной доработке проектов предложений во время консультаций с государствами-членами следует особо выделить, что сертификация действующего начала является дополнительной гарантией и не заменяет анализ продукта теми, кто несет ответственность за производство данных лекарственных форм.

6. Надежная практика производства фармацевтических препаратов

6.1 Биологические препараты

В продолжение публикации пересмотренного общего текста по надежной практике производства в Приложении 1 к предыдущему докладу [3] комитет утвердил принципы надлежащей практики производства биологических препаратов, подготовленные совместно с Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (Приложение 3). Как подчеркивается в разделах 1 и 2 этих дополнительных принципов, они должны использоваться лишь в качестве вспомогательных к основному тексту.

6.2 Продукты лекарственных трав

Комитет был проинформирован о том, что подготавливается проект дополнительных принципов по надлежащей практике производства продуктов лекарственных трав; одновременно осуществлялись консультации и окончательная подготовка рекомендаций по контролю за качеством лекарственных продуктов растительного происхождения, упомянутых в разделе 4.

6.3 Утверждение технологических процессов

Комитет принял к сведению, что проводятся консультации по проекту дополнительных принципов, определяющих утверждение технологических процессов. Подчеркивалось, что используемая терминология должна быть идентична той, что применяется в фармакопеях и официальных правилах.

6.4 Дальнейшие разработки

Комитет энергично поддержал предложение о том, что все публикации ВОЗ по надлежащей практике производства следует свести в единый индексированный документ. Было с удовлетворением отмечено, что пересмотренные принципы ВОЗ по всем основным техническим требованиям сопоставимы с принципами, используемыми в настоящее время в странах Международной конференции по гармонизации, т.е. в странах Европейского сообщества, Японии и США.

7. Разработка универсальных стандартов на наполнители

Комитет рекомендовал ВОЗ использовать свои международные каналы для информирования заинтересованных стран о том, что предпринимается для гармонизации спецификаций на некоторые наполнители в Европейской фармакопее, Японской фармакопее и Фармакопее США. Информированным таким образом организациям или лицам следует высылать любые комментарии по спецификациям, которые предполагается гармонизировать, в любую из трех фармакопейных комиссий, ведущих работу по соответствующим фармакопейным статьям. Как только такие согласованные тексты будут одобрены этими тремя фармакопеями, можно обсудить необходимость включения этой статьи в Международную фармакопею или, если такая статья уже существует, вопрос о ее пересмотре.

8. Стабильность лекарственных форм

8.1 Обзор

Комитет обсудил результаты обзора препаратов сомнительной стабильности, осуществленного в соответствии с решением, принятым на тридцать втором совещании [3]. По-

скольку качество полученной информации не позволило судить о масштабе проблем, связанных со стабильностью препаратов, включенных в обзор, Комитет, основываясь на анализе полученных данных, сделал следующие важные наблюдения.

1. Свыше половины из 200 полученных сообщений связаны с проблемами, встретившимися при обследовании препаратов лишь пяти лекарственных средств из 25, включенных в обзор (ампициллина, ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, тетрациклина и хлорамфеникола).
2. Многие из этих проблем касаются препаратов, обследованных задолго до истечения срока их годности, иногда вскоре после их выпуска (приблизительно в 70 % тех случаев, когда имелись данные о сроках их хранения, сложности возникали при истечении лишь половины срока и примерно в 45 % случаев, когда истекло менее одной четверти срока хранения).

Вышеприведенные положения вместе с другими сведениями, полученными из обзора, указывают на наличие изначально некачественных препаратов ряда широко используемых лекарственных веществ. Неудовлетворительное качество, по-видимому, во многих случаях обусловлено не фактором стабильности.

Комитет рекомендовал:

- пересмотреть введение в первоначальный суммарный доклад, подготовленный секретариатом, с тем, чтобы отразить гораздо более широкие аспекты качества, выявленные вышеупомянутым обзором;
- направить этот первоначальный доклад в первую очередь тем, кто принимал участие в осуществлении вышеупомянутого обзора;
- поддерживать национальные органы здравоохранения, которые сообщают о своих проблемах, с тем чтобы принять меры в связи с поставщиком препаратов, не отвечающих требованиям стандартов;
- поощрять органы здравоохранения в процессе наблюдения за качеством продукции на соответствующих территориях, уделять особое внимание пяти широко применяемым препаратам, упомянутым выше в пункте 1;

- соответствующим экспертам анализировать и далее предоставляемые участниками данные;
- ВОЗ в дальнейшем будет действовать в свете данного анализа и результатов совместного исследования ВОЗ и ЮНИСЕФ, одобренного настоящим Комитетом в его тридцать втором докладе, по качеству отдельных препаратов в местах их применения в развивающихся странах;
- если будет решено осуществлять подобные обзоры и в дальнейшем, пересмотреть вопросник и усовершенствовать его, консультируясь при этом с соответствующими специалистами.

8.2 Принципы испытания стабильности фармацевтических препаратов, содержащих установленные лекарственные вещества

В ответ на предшествующий запрос [2] Комитета был рассмотрен проект рекомендации ВОЗ по испытаниям стабильности. Комитет подчеркнул, что эти рекомендации должны соответствовать принципам, подготавливаемым в настоящее время по программе МКГ, в отношении всех технических дефиниций и связанных с этим проблем. Основное внимание в рекомендациях ВОЗ должно быть, однако, обращено на испытания стабильности препаратов, содержащих установленные лекарственные вещества, которые предназначены для применения в экстремальных климатических условиях, характерных для многих развивающихся стран.

9. Методика простых испытаний

В настоящее время опубликованы [6, 7] или находятся на стадии разработки описания основных испытаний для верификации идентичности фармацевтических веществ и их лекарственных форм для большинства препаратов, включенных в утвержденный ВОЗ примерный перечень основных лекарственных средств [1]. Комитет рекомендовал, чтобы реагенты для таких испытаний выбирались с учетом их доступности и токсичности. Поскольку было предложено [4] ввести дополнительные испытания для первичной оценки степени разложения, рассматривался метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Комитет согласился с тем, что, поскольку этот метод оказался достаточно надежным, его можно будет рекомендовать в качестве одного из основных испытаний.

10. **Обеспечение качества в системах снабжения**

Большинство содержащихся в публикациях ВОЗ рекомендаций относительно качества фармацевтических препаратов ориентировано в первую очередь на регламентирующие органы. Однако комитет признал, что многие организации и отдельные лица связаны с одним или несколькими аспектами поставки фармацевтических продуктов и, следовательно, должны быть знакомы с концепцией обеспечения качества и ее приложения к системам снабжения. Поэтому комитет рекомендовал ВОЗ обдумать вопрос о подготовке рекомендаций для организаций и отдельных лиц, занятых поставками или получением закупленных или предоставленных в дар фармацевтических препаратов.

В связи с этим комитет отметил рекомендации для поставщиков и получателей фармацевтических препаратов и установки по закупкам лекарственных препаратов, подготовленные соответственно Христианской медицинской комиссией Всемирного совета церквей и Международной фармацевтической федерацией [8,9]. Эти полезные документы вместе с другими, такими как документ ВОЗ, в котором перечисляются требования к наборам лекарственных средств для оказания неотложной помощи [10], следует учитывать при разработке авторитетных рекомендаций. Необходимо провести консультации с соответствующими агентствами ООН и неправительственными организациями с целью гармонизации стратегии, например, в отношении бесплатного пожертвования фармацевтических продуктов.

В рамках того же общего контекста комитет одобрил предложение Секретариата разработать рекомендации относительно порядка ввоза фармацевтических препаратов, консультируясь при этом с Советом по кооперации потребителей, Международным советом по борьбе с наркотиками и другими заинтересованными органами. Комитет признал, что места ввоза препаратов в страну являются основным пунктом в цепи распределения. Рекомендации в этой области должны дополняться такими инициативами, как совместное исследование ВОЗ и ЮНИСЕФ, на которое есть ссылка в разделе 8.1.

11. **Фармацевтическое производство в развивающихся странах**

11.1 **Мелкосерийное производство глазных (офтальмологических) капель**

В отношении документа [11], включающего рекомендации по этому вопросу, разработанные Программой ВОЗ по предупреждению слепоты, комитет с удовлетворением узнал, что принципы приготовления капель и проверки их качества оказались полезными для фармацевтов в больницах отдаленных районов. Приготовление на местах в небольших количествах ряда наиболее широко применяемых типов глазных капель играет важную роль для местного населения.

11.2 **Производство гормональных контрацептивов**

Комитет рассмотрел предварительные предложения по производству и обеспечению качества гормональных контрацептивов. Проекты документов пришлось подготовить под влиянием усиливающегося давления на некоторые развивающиеся страны с целью побудить их производить и оральные, и парентеральные гормональные контрацептивные средства, а также потому, что Специальная программа ВОЗ по исследованиям, разработкам и подготовке специалистов в области воспроизводства населения озабочена качеством некоторых препаратов этой группы. Комитет настаивает на том, чтобы при разработке таких предложений учитывалась вся существующая документация ВОЗ по обеспечению качества фармацевтических препаратов и, в частности, пересмотренные руководящие принципы по надлежащей практике производства [3]. Комитет стремился избежать любых предположений относительно того, что основные принципы обеспечения качества и надлежащей практики производства не применимы ко всем без исключения фармацевтическим препаратам. Было подчеркнуто, что следует избегать рекомендаций, предназначенных для конкретных категорий фармацевтических продуктов, на другие их категории. Однако при тех особых трудностях, которые представляют производство и контроль гормональных контрацептивов, для них следует разработать дополнительные рекомендации.

Признавая наличие немалых проблем, связанных с производством и анализом гормональных контрацептивов, характеризующихся сочетанием высокой активности и низких

доз, комитет рекомендовал не поощрять местное производство таких препаратов в отсутствие местной системы их регламентации и контроля качества. Особые предосторожности нужны для защиты работников этой отрасли промышленности и окружающей среды от воздействия гормональных веществ. Кроме того, комитет рекомендовал поощрять национальные ответственные органы к тому, чтобы после поступления препаратов в продажу они следили за их безопасностью и эффективностью.

12. Подготовка кадров

Комитет был проинформирован о различного рода учебной работе, организованной или запланированной после предшествующего совещания в декабре 1990 г. [3]. Эта работа включала несколько региональных и субрегиональных курсов по административным аспектам контроля лекарственных препаратов (в частности, по процессу регистрации), организованных Германским фондом международного развития. Комитет согласился с тем, что, если подготовку кадров на международном уровне предполагается продолжать, полезно предусмотреть некоторые ресурсы, обеспечивающие важные и большей частью неудовлетворенные потребности постдипломного обучения и повышения квалификации. Таким образом, на национальном и местном уровне можно будет при этом обсудить систему сертификации ВОЗ и рекомендации ВОЗ по надлежащей практике производства.

Комитет согласился, что целью обучения является не только повышение профессиональных знаний, но также расширение осведомленности относительно задач и обязанностей должностных лиц, занимающихся регламентацией, в частности в отношении обеспечения качества. Аналогичные потребности существуют и в отношении защиты окружающей среды при производстве гормональных контрацептивных средств. Действительно, в некоторых странах уже используются учебные пакеты для уполномоченных лиц в области производства в соответствии с определениями, приведенными в рекомендациях ВОЗ по надлежащей практике производства.

ВОЗ разработала при финансовой поддержке со стороны правительства Германии и Италии модель программного обеспечения для процесса регистрации лекарственных пре-

паратов, который, с точки зрения комитета, обладает огромной потенциальной ценностью. Этот пакет имеется на английском, французском и испанском языках и легко может быть переведен на любые другие языки. Его также можно адаптировать в соответствии с конкретными местными потребностями. Национальным регламентационным органам по запросу предоставляются эти программы и необходимый инструктаж на месте по их применению.

Комитет одобрил разнообразную деятельность по подготовке кадров, которая уже осуществляется, и подтвердил рекомендации, приведенные в предыдущем докладе [3], в частности, в отношении подготовки лаборантов. Исходя из перспективных задач, комитет подчеркнул потребность в дальнейшей разработке пакетов программного обеспечения в помощь разнообразным аспектам регламентации и контроля.

По-прежнему высокой остается потребность в основной подготовке кадров для регламентации препаратов, отчасти вследствие сохраняющейся текучести такого персонала. Потери квалифицированных кадров можно существенно снизить при относительно невысоких затратах путем создания более привлекательных перспектив продвижения по службе.

Комитет высоко оценил систематическую и щедрую поддержку, оказываемую учебным мероприятиям правительствами Германии, Италии и Японии, а также Германским фондом международного развития, Международной федерацией ассоциаций производителей фармацевтических препаратов и сотрудничающим центром ВОЗ по эталонным химическим веществам.

Благодарность

Комитет вынес особую благодарность д-ру S.Kopp-Kubel (регламентационное обеспечение) и г-же M.Schmid (гарантия качества), Отдел управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, Женева, Швейцария, которые активно содействовали подготовке совещания и его работе.

Комитет также поблагодарил за ценный вклад в работу совещания следующие учреждения и отдельных лиц:

Сотрудничающий центр ВОЗ по контролю качества лекарственных

ных средств, Лабораторию управления лечебными средствами, департамент коммунальных служб и здравоохранения, Воден, Австралийская столичная территория, Австралия; сотрудничающий центр ВОЗ по обеспечению качества лекарственных веществ, Национальный институт контроля фармацевтических и биологических препаратов, Пекин, Китай; сотрудничающий центр ВОЗ по биофармацевтическим аспектам контроля за качеством лекарственных средств, Биофармацевтическую лабораторию, факультет фармации, Университет Клермон-Ферран, Клермон-Ферран, Франция; сотрудничающий центр ВОЗ по изучению стабильности лекарственных препаратов, региональный и университетский клинический центр, Нант, Франция; сотрудничающий центр ВОЗ по информации о лекарственных препаратах и обеспечению их качества, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия; сотрудничающий центр ВОЗ по обеспечению качества основных лекарственных средств, Центральную лабораторию лекарственных препаратов при правительстве Индии, Калькутта, Индия; сотрудничающий центр ВОЗ по обеспечению качества основных лекарственных средств, Национальную лабораторию по контролю качества лекарственных препаратов и продуктов питания, Генеральный директорат по контролю за лекарственными средствами и пищевыми продуктами, Министерство здравоохранения, Джакарта, Индонезия; сотрудничающий центр ВОЗ по эталонным химическим веществам, Национальная корпорация шведских фармаций, Центральная лаборатория, Стокгольм, Швеция; сотрудничающий центр ВОЗ по обеспечению качества основных лекарственных средств, департамент медицинских наук, Министерство здравоохранения, Бангкок, Таиланд; сотрудничающий центр ВОЗ по контролю качества лекарственных препаратов, Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств, Министерство здравоохранения, Москва, Российская Федерация.

Проф. J.-M. Aiache, биофармацевтическая лаборатория, факультет фармации, Университет Клермон-Ферран, Клермон-Ферран, Франция; д-ра S.L. Ali, центральная лаборатория Ассоциации немецких фармацевтов, Эшборн, Германия; д-ра H. Altdorfer, Фармацевтический институт, Швейцарский федеральный институт технологии, Цюрих, Швейцария; проф. E. Doelker, Женевский университет, Швейцария; д-ра M. A. Kaukinen, отделение фармацевтической химии, Национальная лаборатория по контролю за лекарственными средствами, Хельсинки, Финляндия; д-ра E. Keller, Ciba-Geigy, Базель, Швейцария; д-ра С. Ключева, отдел сертификации, Институт технологии и безопасности лекарственных препаратов, Москва, Российская Федерация; д-ра T. Layloff, отдел анализа медикаментов, Управление по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Сент-Луис, Миссури, США; д-ра J.D.Nicholson, Лаборатория испытательных лекарственных средств PSGB, Эдинбург, Шотландия; проф. L.Ogunlana, Лаборатория Lanpharm, Лагос, Нигерия; д-ра S.Okada, отделение лекарственных средств, Национальный институт гигиенических наук, Осака, Япония; проф. J.Richter, Берлин, Германия; г-на J.L.Turner, Агентство контроля лекарственных средств, департамент здравоохранения, Лондон, Англия; д-ра W.Wieniawski, Польская фармакопейная комиссия, Варшава, Польша.

К сожалению, Комитет не в состоянии назвать всех тех, кто принимал участие в составлении настоящего доклада, но стремится выразить им свою благодарность за их помощь.

Список литературы

1. *The use of essential drugs. Model List of Essential Drugs (Seventh List). Fifth report of the WHO Expert Committee.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, № 825).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first Report.* Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, № 790).
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, № 823).
4. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-eighth Report.* Geneva, World Health Organization, 1982 (WHO Technical Report Series, № 681).
5. *Biological substances: International Standards and Reference Reagents 1990.* Geneva, World Health Organization, 1991.
6. *Basic tests for pharmaceutical substances.* Geneva, World Health Organization, 1991.
7. *Basic tests for pharmaceutical dosage forms.* Geneva, World Health Organization, 1991.
8. *Guidelines for donors and recipients of pharmaceutical donations.* Geneva, Christian Medical Commission, 1990 (unpublished document available on request from the Christian Medical Commission, World Council of Churches, 1211 Geneva 2, Switzerland).
9. FIP guidelines for drug procurement. *International pharmacy journal*, 1992, 6(4): 203 — 204.

10. *The new emergency health kit. List of drugs and medical supplies for 10,000 people for approximately 3 months.* Geneva, World Health Organization, 1990 (unpublished document WHO/DAP/90.1; available on request from the Action Programme on Essential Drugs, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
11. *The local small-scale preparation of eye drops.* Geneva, World Health Organization, 1990 (unpublished document WHO/PBL/90.20; available on request from the Programme for the Prevention of Blindness, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

Приложение 1

Перечень международных эталонных химических веществ¹

Международные эталонные химические вещества были созданы по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям фармацевтических препаратов. Они поставляются в первую очередь для физических и химических испытаний и анализов, описываемых в спецификациях по контролю качества лекарственных препаратов, опубликованных в Международной фармакопее или предлагаемых в проектах ее статей.

Инструкции по применению этих веществ, так же как и аналитические данные, необходимые для испытаний, указанных в Международной фармакопее, приводятся в сертификатах, прилагаемых при поставке к самим веществам. Более подробные сведения можно получить по запросу из сотрудничающего центра ВОЗ по эталонным химическим веществам.

Международные эталонные химические вещества также могут быть использованы при испытаниях и анализах, не описанных в Международной фармакопее, но ответственность за оценку пригодности этих веществ в таком случае возлагается на пользователя или на фармакопейную комиссию или другую инстанцию, предписавшую их применение.

Обычно рекомендуется хранить эти вещества в темном и сухом месте, предпочтительно при температуре около +5°C. Если необходимы специальные условия хранения, то это указывается на этикетке или в сопроводительной аннотации.

Стабильность Международных эталонных химических веществ, хранящихся в сотрудничающем центре, контролируется посредством регулярных повторных испытаний, и те вещества, которые оказываются поврежденными, заменяются при необходимости новыми партиями. Годовые отчеты центра включают списки, в которых приводятся контроль-

¹ Пересмотренный и дополненный тридцать третьим совещанием Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям фармацевтических препаратов, 30 ноября — 4 декабря 1992 г.

ные номера наличных партий; эти списки можно получить по запросу.

Заказы на международные эталонные химические вещества следует направлять по адресу:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden

Телекс: 115 53 APOVOL S
Факс: 46 8 740 60 40

Международные эталонные химические вещества поставляются исключительно в стандартных упаковках, масса которых приводится ниже.

<i>Эталонное вещество</i>	<i>Масса упаковки</i>
Азатиоприн	100 мг
Аллопуринол	100 мг
2-Амино-5-нитротиазол	25 мг
3-Аминопиразол-4-карбоксамид гемисульфат	100 мг
Амитриптилин гидрохлорид	100 мг
Ампициллин (безводный)	200 мг
Ампициллин натрий	200 мг
Ампициллин тригидрат	200 мг
Амфотерицин В	400 мг
Ангидротетрациклин гидрохлорид	25 мг
Атропин сульфат	100 мг
Ацеклидин салицилат	100 мг
Ацетазоламид	100 мг
<i>n</i> -Ацетамидобензальзин	100 мг
Бендазол гидрохлорид	100 мг
Бензиламин сульфат	100 мг
Бензилпенициллин калий	200 мг
Бензилпенициллин натрий	200 мг
Бензобарбитал	100 мг
Б. гаметазон	100 мг
Бетаметазон валерат	100 мг
Бетанидин сульфат	100 мг
Бэфениум гидроксинафат	100 мг

Бупивакаин гидрохлорид	100 мг
Варфарин	100 мг
Витамин А ацетат (раствор) (ретинола ацетат)	5 капсул ¹
Галоперидол	100 мг
Гидрокортизон	100 мг
Гидрокортизон ацетат	100 мг
(—)-3-(4-гидроксигидрокси-3-метоксифенил)- 2-метилаланин	25 мг
Гидрохлортиазид	100 мг
Гризеофульвин	200 мг
Дапсон	100 мг
Дезоксикортизон ацетат	100 мг
Дексаметазон	100 мг
Дексаметазон ацетат	100 мг
Диазепам	100 мг
Диазоксид	100 мг
Дигитоксин	100 мг
Дигоксин	100 мг
Диклосациллин натрий	200 мг
Диколиниум йодид	100 мг
N,N'-Ди-(2,3-ксилил)антраниламид	50 мг
Дикумарол	100 мг
Диэтилкарбамазин дегидрогенцитрат	100 мг
Ибупрофен	100 мг
Изониазид	100 мг
Имипрамин гидрохлорид	100 мг
Индометацин	100 мг
o-Йодгиппуровая кислота	100 мг
Карбамазепин	100 мг
Карбенициллин моносодий	200 мг
Клоксациллин натрий	200 мг
Кломифен цитрат	100 мг
Кломифен цитрат Z-изомер (цукломифен)	50 мг
Колекальциферол (витамин D ₃)	500 мг
Кортизон ацетат	100 мг
Кофеин	100 мг
Ланатозид С	100 мг
Леводопа	100 мг

¹ Каждая содержит около 9 мг в 250 мг масла.

Левотироксин натрий	100 мг
Лидокаин	100 мг
Лидокаин гидрохлорид	100 мг
Метазид	100 мг
Метаквалон	100 мг
Метилдопа	100 мг
Метилтестостерон	100 мг
Метициллин натрий	200 мг
Метронидазол	100 мг
Мефенамовая кислота	100 мг
Натрий кромогликат	100 мг
Нафциллин натрий	200 мг
Неостигмин метилсульфат	100 мг
Никотинамид	100 мг
Никотиновая кислота	100 мг
Ниридазол	200 мг
Ниридазол-хлорэтилкарбоксамид	25 мг
Нистатин	200 мг
Норэтистерон	100 мг
Норэтистерон ацетат	100 мг
Оксациллин натрий	200 мг
Окситетрациклин гидрохлорид	200 мг
Окситетрациклин дигидрат	200 мг
Папаверин гидрохлорид	100 мг
Пиридостигмин бромид	100 мг
Преднизолон	100 мг
Преднизолон ацетат	100 мг
Преднизон	100 мг
Преднизон ацетат	100 мг
Прогестерон	100 мг
Прокаин гидрохлорид	100 мг
Прокарбазин гидрохлорид	100 мг
Пропранолол гидрохлорид	100 мг
Пропилтиоурацил	100 мг
Пропициллин калий	200 мг
Резерпин	100 мг
Рибофлавин	250 мг
Рифампицин	200 мг
Рифампицин хинон	200 мг
Сульфаметоксазол	100 мг

Сульфаметоксипиридазин	100 мг
Сульфаниламид	100 мг
Сульфасалазин	100 мг
Тестостерон пропионат	100 мг
Тетрациклин гидрохлорид	200 мг
Тиоацетазон	100 мг
4,4'-Тиодиаанилин	50 мг
Толбутамид	100 мг
Толнафтат	100 мг
Триметадион	200 мг
Триметилгуанидин сульфат	100 мг
Триметоприм	100 мг
Тубокурарин хлорид	100 мг
Убаин (строфантин G)	100 мг
Фенетициллин калий	100 мг
Фенитоин	100 мг
Феноксиметилпенициллин	200 мг
Феноксиметилпенициллин калий	200 мг
Феноксиметилпенициллин кальций	200 мг
Флуфеназин гидрохлорид	100 мг
Флуфеназин деканоат дигидрохлорид	100 мг
Флуфеназин энантат дигидрохлорид	100 мг
Флуцитозин	100 мг
Фолиевая кислота	100 мг
3-Формилрифамицин	200 мг
Фторурацил	100 мг
Фуросемид	100 мг
Хлорамфеникол	200 мг
Хлорамфеникол пальмитат	1 г
Хлорамфеникол пальмитат (полиморф А)	200 мг
5-Хлор-2-метиламинобензофенон	100 мг
Хлорпромазин гидрохлорид	100 мг
2-(4-Хлор-3-сульфамойлбензоил)-бензойная кислота	50 мг
Хлорталидон	100 мг
Хлортетрациклин гидрохлорид	200 мг
Хлорфенамин гидрогенмалеат	100 мг
Циметидин	100 мг
Эметин гидрохлорид	100 мг
4-Эпиангидротетрациклин гидрохлорид	25 мг

4-Эпитетрацилин аммониевая соль	25 мг
Эргокальциферол (витамин D ₂)	500 мг
Эргометрин гидрогенмалеат	50 мг
Эргометрин тартрат	50 мг
Эритромицин	250 мг
Эстрадиол бензоат	100 мг
Эстрон	100 мг
Этакриновая кислота	100 мг
Эталонные вещества для определения температуры плавления (набор из 13 веществ с температурами плавления от +69°C до +263°C)	13 x 4 г
Этамбутол гидрохлорид	100 мг
Этинилэстрадиол	100 мг
Этистерон	100 мг
Этокарлид	100 мг
Этосуксимид	100 мг

Приложение 2

Перечень международных эталонных инфракрасных спектров

Международные эталонные инфракрасные спектры были созданы по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Применяются воспроизведения в полном масштабе спектров, снятых с аутентичных препаратов на соответствующем инструменте для идентификационных испытаний, описанных в спецификациях по контролю качества лекарственных препаратов, опубликованных в Международной фармакопее или предлагаемых в проектах статей этой фармакопее.

Точные инструкции по получению спектров приводятся на ярлыке каждого эталонного спектра. Все Международные эталонные инфракрасные спектры распространяются вместе с документом, в котором описаны дальнейшие подробности применения таких спектров, под названием "Общие рекомендации по изготовлению и применению инфракрасных спектров в фармацевтическом анализе".

Заказы на Международные эталонные инфракрасные спектры следует высылать по адресу:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden

Телекс: 115 53 APOVOL S

Факс: 5 46 8 740 60 40

В настоящее время в Центре можно получить следующие Международные эталонные инфракрасные спектры¹:

аллопуринол
амитриптилин гидрохлорид
ампициллин тригидрат
ацеклидин салицилат

¹ Спектры для некоторых других веществ в настоящее время находятся на стадии утверждения и еще не подлежат распространению.

ацетазоламид

бензилпенициллин калий

бипериден

бипериден гидрохлорид

бупивакаин гидрохлорид

верапамил гидрохлорид

галламин триэтиодид

галоперидол

гидрохлоротиазид

декстрометорфан гидробромид

диазепам

диколиний йодид

дикумарол

дифеноксилат гидрохлорид

диэтилкарбамазин дигидрогенцитрат

ибупрофен

изониазид

имипрамин гидрохлорид

индометацин

клоксациллин натрий

клофазимин

кофеин (безводный)

лидокаин

лидокаин гидрохлорид

линдан

метронидазол

миконазол нитрат

никлозамид

никотинамид

носкапин

оксамникин

папаверин гидрохлорид

пириметамин

примакин фосфат

пропилтиоурацил
протионамид

сульфадимидин
сульфаметоксазол
сульфаметоксипиридазин

тиабендазол
тригексифенидил гидрохлорид
триметоприм

фенитоин
фенобарбитал
феноксиметилпенициллин кальций
фуросемид

хлорфенамин гидрогенмалеат

цитарабин

эритромицин этилсукцинат
этакриновая кислота
этионамид
этосуксимид

Надлежащая практика производства биологических препаратов¹

1. Сфера применения настоящих принципов	27
2. Принципы	28
3. Персонал	29
4. Помещения и оборудование	31
5. Содержание животных и уход за ними	34
6. Производство	35
7. Маркировка	36
8. Записи (протоколы) обработки партий и регистрация распределения	37
9. Обеспечение и контроль качества	38
Авторы	40
Благодарность	40
Список литературы	41

1. Сфера применения настоящих принципов

Данные принципы предназначены для того, чтобы дополнить ими документ "Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов" [1].

Процедуры регламентации, необходимые для контроля биологических препаратов, большей частью определяются источниками этих препаратов и методами их производства. Практика производства в сфере действия данных принципов включает:

- выращивание штаммов микроорганизмов и эукариотных клеток;
- экстракцию веществ из биологических тканей, включая ткани организма человека и животных и растительные ткани (аллергены);

¹ Ранее опубликовано Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. Сорок второй доклад, Женева, ВОЗ, 1992 г. (Серия технических докладов ВОЗ, № 822).

- методы генной инженерии;
- метод гибридомы;
- посев микроорганизмов в эмбрион человека или в организм животного.

В состав биологических препаратов, вырабатываемых такими методами, входят аллергены, антигены, вакцины, гормоны, ферменты, цельная кровь и плазма крови человека и их производные, цитокины, иммунные сыворотки, иммуноглобулины (включая моноклональные антитела), продукты ферментации (включая продукты переработки рДНК) и диагностические препараты для применения *in vitro*.

2. Принципы

Производство биологических препаратов должно осуществляться в соответствии с основными принципами надлежащей практики производства (НПП). Соответствующие установки, следовательно, должны охватывать моменты, дополняющие набор общих требований, приведенный в “Надлежащей практике производства фармацевтических препаратов” [1], и относиться конкретно к производству и контролю именно биологических препаратов. При составлении этих рекомендаций учитывали документ “Рекомендации для национальных органов здравоохранения по обеспечению качества биологических препаратов”, окончательная версия которого появилась в качестве Приложения 2 к сорок второму докладу Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов [2].

Способы, посредством которых производят, контролируют и вводят в организм биологические препараты, обязательно требуют соблюдения некоторых особых предосторожностей. В отличие от обычных фармацевтических препаратов, как правило, получаемых и контролируемых воспроизводимыми химическими и физическими методами, биологические препараты вырабатывают с применением биологических процессов и материалов, таких как культура клеток или экстракция веществ из живых организмов. Эти процессы обладают внутренне присущей им вариабельностью, так что диапазон и природа побочных продуктов также варьируются. По этой причине при производстве биологических препаратов необходимо точнейшее следование НПП на всех стадиях производства, начиная с той, на которой вырабатываются действующие ингредиенты.

Контроль биологических препаратов почти всегда состоит в применении биологических методов, также обладающих большей вариабельностью, чем физико-химические факторы. Величайшее значение при производстве биологических препаратов имеет контроль во время производства, поскольку некоторые их недостатки невозможно выявить при испытаниях окончательного продукта.

Данные рекомендации не содержат детализированных требований к конкретным классам биологических препаратов, поэтому следует обратить внимание на другие рекомендации, опубликованные ВОЗ, особенно на "Требования к биологическим веществам", включающие требования к вакцинам [2, Приложение 7].

3. Персонал

3.1. Производственным предприятием и его персоналом должны управлять лица, хорошо изучившие методы, применяемые при производстве биологических препаратов, и обладающие научными знаниями, на которые опирается производство этих продуктов. Персонал должен включать специалистов, обученных работе с продуктами, изготавливаемыми на данном предприятии.

3.2. Персонал, работающий в чистой и в асептической зонах, должен быть подобран особенно тщательно; следует убедиться, что он будет соблюдать все предписанные правила, а также что он не подвержен каким-либо заболеваниям или состояниям, которые могут нарушить микробиологическую или иную чистоту продукта. Очень важно установить надлежащий уровень личной гигиены и опрятности. Персонал должен быть проинструктирован о том, что следует немедленно сообщать о появлении у него любых симптомов (например, диареи, кашля, насморка, воспалений на коже или волосистой части головы, ран, лихорадки неизвестной этиологии), которые могут вызвать увеличение количества или изменение типов микроорганизмов в рабочей среде. Принимая сотрудников на работу, систематически впоследствии следует проверять состояние их здоровья. Любые изменения состояния здоровья, которые могут неблагоприятно сказаться на качестве продукта, должны служить причиной отстранения от работы в производственной зоне.

3.3. В чистой и асептической зонах в процессе работы долж-

но находиться лишь минимальное количество персонала. Инспекцию и контроль следует по возможности осуществлять извне.

3.4. В течение рабочего дня персонал не должен выходить из зон, в которых обрабатываются микроорганизмы или животные, в помещения, где обрабатываются другие продукты или организмы, не приняв четко установленных мер по удалению загрязнений, в частности, таких, как смена одежды и обуви. Лица, не занятые в производственных процессах, должны входить в производственную зону только в крайних случаях, и в таких случаях должны надевать стерильную защитную одежду.

3.5. Персонал, занятый в производственном процессе, не должен контактировать с теми, кто ухаживает за животными.

3.6. Фамилии и квалификация лиц, подписывающих протоколы по обработке серий, должны быть зарегистрированы национальными контрольными органами.

3.7. Для обеспечения производства высококачественных продуктов, персонал должен быть обучен надлежащей технологии производства и лабораторных работ в таких областях, как бактериология, вирусология, биометрия, химия, медицина, иммунология и ветеринарная медицина.

3.8. Следует вести документацию по подготовке кадров и периодически оценивать эффективность программ обучения.

3.9. Весь персонал, занятый в производстве, испытаниях и при уходе за животными (а также инспектора), должен быть вакцинирован соответствующими вакцинами и при необходимости регулярно обследоваться на выявление активной формы туберкулеза. Помимо очередной опасности для персонала подвергнуться воздействию инфекционных агентов, сильных токсинов или аллергенов, существует риск загрязнения этими агентами производственной партии.

3.10. При производстве вакцины БЦЖ доступ в производственные зоны должен быть ограничен персоналом, состояние которого тщательно и регулярно проверяется. Тех, кто работает с производными крови человека, рекомендуется вакцинировать против гепатита В.

4. Помещения и оборудование

4.1. Как правило, здания следует размещать, проектировать, строить, адаптировать и эксплуатировать таким образом, чтобы они подходили для тех операций, которые в них осуществляются. Лаборатории, операционные и все другие комнаты и здания (в том числе для животных), используемые для производства биологических препаратов, должны быть спроектированы и построены из наилучших материалов с тем, чтобы в них легко было поддерживать чистоту, прежде всего отсутствие пыли, насекомых и гельминтов.

4.2. Внутренним поверхностям (стенам, полам и потолкам) полагается быть гладкими и без трещин; их должно быть легко мыть и дезинфицировать. По возможности следует избегать наличия дренажей, и, если в этом нет абсолютной необходимости, они должны в асептической зоне отсутствовать. В тех местах, где они есть, они должны быть снабжены эффективными, легко очищаемыми трапами и ревизками, предотвращающими обратный ток. В трапах могут быть установлены управляемые электричеством нагреватели или другие средства дезинфекции. Любые углубления в полу должны быть неглубокими, легко поддающимися очистке, при этом они соединяются с системой дренажа вне зоны таким способом, который мог бы предотвратить проникновение в зону микробных загрязнений.

4.3. В асептических зонах должны отсутствовать водопроводные раковины. Любая раковина, устанавливаемая в любой другой чистой зоне, должна быть изготовлена из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь, без перелива, и к ней должна подаваться только питьевая вода. Необходимо предусмотреть меры предосторожности, чтобы избежать загрязнения слива опасными стоками. Должны быть исключены возможности рассеяния в воздухе патогенных микроорганизмов и вирусов и загрязнения другими типами вирусов или веществами в процессе производства, в том числе опосредованно, через персонал.

4.4. Освещение, отопление, вентиляция и, если необходимо, кондиционирование воздуха должны обеспечивать надлежащую температуру и относительную влажность воздуха и сводить до минимума загрязнение с учетом удобства персонала, работающего в защитной одежде. Здания следует поддержи-

вать в хорошем состоянии, их нужно регулярно проверять, осуществляя там, где необходимо, оперативный ремонт. При этом следует уделять особое внимание тому, чтобы ремонтные или эксплуатационные мероприятия не повредили производству. В помещениях должно быть предусмотрено достаточно места для соответствующих рабочих операций, обеспечения эффективного проведения производственного процесса для общения и контроля. Все помещения должны содержаться в чистоте и в соответствии с санитарными нормами. Если помещения, предназначенные для производства биологических препаратов, используются для других целей, их следует тщательно убрать, очистить, при необходимости подвергнуть санобработке, прежде чем возобновить в них прежнее производство. Зоны, используемые для обработки продуктов и микроорганизмов, полученных из тканей животных и в текущем процессе ненужных, и зоны, в которых проводятся испытания, должны быть отделены от помещений, используемых для производства стерильных биологических препаратов, и иметь совершенно отдельные вентиляционные системы; обслуживать их должен разный персонал.

4.5. Если те или иные продукты предполагается производить в порядке производственной кампании, то планировка и конструкция помещений и оборудования должны быть такими, чтобы их обеззараживание фумигантами, там, где это необходимо, а также очистка и санитарная обработка после окончания кампании не представляли проблем.

4.6. Партии посевов и запасы клеток, используемые для производства биологических препаратов, должны храниться отдельно от других материалов. Доступ к ним должен быть разрешен лишь уполномоченному на это персоналу.

4.7. Живые организмы следует обрабатывать с помощью оборудования, позволяющего поддерживать чистоту культуры и сохранять ее во время обработки.

4.8. Такие препараты, как убитые вакцины, в частности, полученные методами генной инженерии, анатоксины и бактериальные экстракты, после инактивации можно отпускать в контейнерах, точно так же, как и любые другие стерильные биологические препараты, обеспечивая адекватные мероприятия по деконтаминации после заполнения, включая, по потребности, стерилизацию и отмывание.

4.9. Спорообразующие организмы следует обрабатывать в лабораториях, предназначенных для этой группы препаратов, вплоть до завершения процесса инактивации. Что касается *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, то для каждого из этих продуктов должна быть предоставлена специальная лаборатория. Если в какой-либо лаборатории или группе лабораторий осуществляется кампания по производству продуктов из споробразующих организмов, одновременно следует обрабатывать лишь один продукт.

4.10. Для производства медицинских препаратов из цельной крови или плазмы крови человека должны быть выделены отдельная лаборатория и отдельное оборудование.

4.11. Ко всем контейнерам с биологическими препаратами независимо от стадии производства должны быть прикреплены ярлыки. Следует предотвращать возможность перекрестного загрязнения с помощью перечисленных ниже мероприятий или некоторых из них:

- обработка и заполнение в отдельных зонах;
- отказ от одновременного производства разных препаратов, если нет эффективного разделения;
- использование воздушных шлюзов, отсасывания воздуха при переносе материалов с последующей сменой одежды, тщательным отмыванием и обеззараживанием оборудования;
- предотвращение риска загрязнения в результате рециркуляции необработанного воздуха или вследствие случайного повторного поступления экстрагированного воздуха;
- использование замкнутых систем производства;
- предупреждение образования аэрозолей (особенно при центрифугировании и смешивании);
- исключение поступления патологического материала для диагностики из зон, используемых для производства биологических препаратов;
- применение стерилизованных контейнеров или контейнеров с документально подтвержденной низкой "бионагрузкой".

4.12. Для обработки стерильных продуктов следует использовать зоны с избыточным давлением, но в специальных зонах, где работают с патогенными микроорганизмами, допустимо и отрицательное давление. В целом, любые организмы, рассматриваемые как патогенные, следует обрабаты-

вать в специально спроектированных зонах при отрицательном давлении в соответствии с правилами сдерживания пространства данного продукта.

4.13. В зонах, предназначенных для работы с патогенными микроорганизмами, должны быть устройства для обработки воздуха. Воздух после соответствующих операций более циркулировать не должен, и, если патогенные организмы принадлежат к группе риска выше группы 2 [3], он должен отводиться через стерилизующие фильтры, которые подлежат регулярной проверке.

4.14. Должны быть предусмотрены специальные системы обеззараживания стоков, когда для производства используют инфекционные и потенциально инфекционные материалы.

4.15. Трубопроводы, вентили и фильтры должны быть такими, чтобы их очистка и стерилизация не вызывали затруднений. Вентили на ферментационных котлах должны полностью стерилизоваться паром. Воздушные фильтры должны быть гидрофобными и хорошо проверены на возможность их использования по данному назначению.

4.16. Небольшие количества веществ, которые следует измерить или взвесить в производственном процессе (например, буферные растворы), можно хранить в производственной зоне, при условии, что они не будут возвращены туда, где содержатся основные партии. Иными словами, сухие материалы, используемые для составления буферных растворов, питательных сред и т.п., следует взвешивать и растворять в отдельном помещении, вне зоны очистки и асептической зоны, для того, чтобы свести к минимуму загрязнение продукта твердыми частицами.

5. **Содержание животных и уход за ними¹**

5.1. Для производства и контроля ряда биологических препаратов используются животные. Животных следует размещать в отдельных зданиях с самостоятельной вентиляционной системой. Конструкция этих зданий и строительные материалы, используемые при их строительстве, должны быть такими, чтобы помещения было легко содержать в

¹ Общие рекомендации по содержанию животных и уходу за ними даны в источнике литературы [4].

чистоте, обеспечивая гигиенические условия и отсутствие насекомых и паразитов. Должны быть предусмотрены изолированные помещения для карантинного содержания вновь поступающих животных и хранения кормов в местах, недоступных для паразитов. Необходимо также располагать помещениями для осуществления прививок животным, отделенными от комнат, в которых содержатся трупы животных после забоя. Важно иметь оборудование для дезинфекции клеток, предпочтительно паром, и мусоросжигатель для уничтожения мусора и трупов животных.

5.2. Следует постоянно контролировать и регистрировать состояние животных, от которых забирают исходные материалы и которых используют для контроля качества и испытания безопасности продукции. Персонал, работающий в вивариях, следует обеспечить спецодеждой, он должен иметь возможность переодеться и принять душ. Если для производства или контроля качества биологических препаратов используют обезьян, то необходимо придерживаться специальных правил, изложенных в пересмотренных "Требованиях к биологическим веществам" № 7 (требования, предъявляемые к вакцине против полиомиелита для приема внутрь) [5].

6. Производство

6.1. Для всех производственных операций должны существовать отвечающие современным требованиям стандартные рабочие процедуры.

6.2. В спецификации на исходные материалы должны быть включены подробные описания их источников, происхождения и метода производства, а также применявшихся методов контроля, в частности микробиологического, что подтвердит пригодность этих материалов для использования. Выпуск конечного продукта зависит от результатов, полученных при испытаниях исходного материала.

6.3. Питательные среды и культуры следует вводить в ферментеры и другие сосуды в тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих исключение загрязнения. Необходимо убедиться в том, что сосуды после внесения культуры соединены правильно.

6.4. По возможности питательные среды следует стерилизовать *in situ*, применяя стерилизующие фильтры непрерывно-

го действия при рутинном введении в ферменты газов, питательной среды, кислот, щелочей, противопенных добавок и т.п.

6.5. Методы стерилизации должны быть проведены со всей возможной тщательностью.

6.6. Если в процессе производства осуществляется инаktivация, то следует принимать меры, позволяющие избежать риска перекрестной контаминации обработанного и необработанного продукта.

6.7. Для хроматографии может быть использовано самое различное оборудование; в целом, такое оборудование предназначено для очистки какого-либо одного продукта, и его следует стерилизовать или подвергнуть санитарной обработке в перерывах между обработкой разных партий. При повторном применении того же оборудования на той же или какой-либо другой стадии обработки могут возникнуть затруднения, связанные с обеззараживанием и очисткой. Должен быть установлен срок годности колонны и метод стерилизации. Особое внимание должно быть уделено мониторингу микробиологической нагрузки и эндотоксинов.

7. Маркировка

7.1. Названия всех продуктов должны быть четко обозначены на этикетках, которые должны оставаться постоянно прикрепленными к контейнерам при любых условиях хранения, место же, где находятся контейнеры, должно быть открыто для проверки. Если контейнер не приспособлен для маркировки (например, капиллярная трубка), он должен находиться в маркированной упаковке.

7.2. Информация, приводимая на этикетке на контейнере и на этикетке на упаковке, должна быть утверждена национальным органом контроля.

7.3. На этикетке, помещенной на контейнере, должны быть приведены:

- название лекарственного препарата;
- перечень действующих начал и количество каждого из них, а также содержимое в целом, например количество доз, масса или объем;

- номер партии или конечной серии, присвоенный изготовителем;
- дата окончания срока годности;
- рекомендуемые условия хранения или необходимые предосторожности при обращении с продуктом;
- инструкция по применению, а также возможные предупреждения и меры предосторожности;
- природа и количество любого вещества, использовавшегося при приготовлении данного биологического препарата, которое может вызвать побочное действие у некоторых реципиентов;
- фамилия и адрес изготовителя, компании или лица, ответственного за выпуск препарата в продажу.

7.4. На этикетке, помещенной на упаковке, в дополнение к сведениям, приведенным на этикетке на контейнере, приводится описание природы и количества любых консервантов или добавок к продукту.

7.5. Каждая упаковка снабжается листовкой-вкладышем, инструкцией по применению данного продукта с перечислением противопоказаний к его использованию и возможных побочных эффектов.

8. Записи (протоколы) обработки партий и регистрация распределения

8.1. Записи обработки регулярно производимых партий должны обеспечивать подробную регистрацию процесса производства каждой серии биологического препарата и свидетельствовать, что эта партия была произведена, испытана, расфасована и распределена в соответствии с установленным порядком.

8.2. Для каждой серии биологического препарата следует сделать отдельную регистрационную запись, которая должна содержать следующие сведения:

- название и дозу продукта;
- дату изготовления;
- идентификационный номер серии;
- полную формулу препарата, включая название посевного или исходного материала;
- номер партии каждого компонента, входящего в формулу;

- выходы продуктов на различных стадиях производства серии;
- своевременно подписанный протокол каждого этапа, принятые меры предосторожности и особые наблюдения при производстве серии;
- протоколы всех контрольных испытаний в процессе производства и полученных результатов;
- образец и этикетки;
- название использованных упаковочных материалов и контейнеров;
- датированную подпись эксперта, утвердившего производственные операции;
- аналитический отчет, датированный и подписанный ответственным экспертом, в котором указано, соответствует ли партия спецификациям, описанным в стандартной технологии, которая зарегистрирована национальным контрольным органом;
- решение относительно выпуска или запрета серии управлением по контролю качества и, в случае запрета, акт об уничтожении или утилизации.

8.3. Форма протокола должна быть утверждена национальным контрольным органом. Протоколы должны храниться не менее двух лет после окончания срока годности серии или партии биологического продукта и в любое время быть доступны для проверки национальным контрольным органом.

8.4. Протоколы должны позволять проследить все этапы производства и испытаний серии и включать записи о стерилизации всей аппаратуры и материалов, применявшихся при производстве. Документы о рассылке должны храниться таким образом, чтобы можно было при необходимости быстро снять с продажи любую серию продукта.

9. Обеспечение и контроль качества

9.1. Отдел или управление, занимающиеся обеспечением и контролем качества биологических препаратов, должны выполнять следующие основные обязанности:

- составлять подробные инструкции по каждому испытанию и анализу;
- обеспечивать адекватные идентификацию и сегрегацию проб для испытаний с целью избежать перемешивания и перекрестной контаминации;

- обеспечивать мониторинг окружающей среды и проверку оборудования таким образом, чтобы можно было оценить адекватность условий производства;
- разрешать или при необходимости запрещать сырье и промежуточные продукты;
- разрешать или запрещать упаковочные материалы или материалы для этикеток и контейнеров, в которых размещают лекарственные препараты;
- разрешать или запрещать выпуск каждой серии окончательного продукта;
- оценивать адекватность условий, при которых хранятся сырье, промежуточные продукты и окончательные биологические препараты;
- оценивать качество и стабильность окончательных продуктов и при необходимости сырья и промежуточных материалов;
- устанавливать срок годности продукции с учетом условий хранения;
- устанавливать и при необходимости пересматривать процедуры контроля и спецификации;
- нести ответственность за изучение возвращаемых препаратов с целью определить, следует ли эти препараты далее выпускать, переработать или уничтожить; должны сохраняться документы о распределении таких препаратов.

9.2. Лаборатория контроля качества изготовителя должна быть отделена от производственной зоны и в идеале находиться в отдельном здании. Контрольная лаборатория должна быть достаточно большой спроектированной и оборудованной таким образом, чтобы служить самостоятельной единицей, с адекватными условиями для хранения документации и образцов, ведения протоколов и осуществления необходимых испытаний.

9.3. Особенно важную роль в обеспечении соответствующего качества биологических продуктов играет контроль в процессе производства. На соответствующих стадиях производства должны осуществляться испытания, являющиеся решающими для контроля качества, которые нельзя произвести на конечных продуктах.

9.4. Проведение всех количественных и качественных испытаний, перечисленных в спецификациях на исходные материалы; может быть заменено системой сертификатов, выпус-

каемых продуцентами исходных материалов, при условии, что:

- у продуцента надежная репутация;
- производитель регулярно проверяется;
- по меньшей мере одно специальное испытание идентичности проводится изготовителем конечного продукта.

9.5. Пробы-образцы промежуточных и конечных продуктов должны сохраняться в достаточном количестве и в соответствующих условиях, чтобы обеспечить возможность повторного или подтверждающего контроля партии. Однако эталонные пробы некоторых исходных материалов, например компонентов питательной среды, сохранять необязательно.

9.6. При некоторых операциях требуется непрерывный мониторинг данных в процессе производства, например мониторинг и регистрация физических параметров во время ферментации.

9.7. Необходимо уделить особое внимание требованиям к контролю качества, возникающим при производстве биологических препаратов методом непрерывной культуры.

Авторы

Первый вариант "Надежной практики производства биологических препаратов" подготовили в январе 1991 г. научный сотрудник д-р В.П.Грачев и руководитель секции биологических препаратов, ВОЗ, Женева, Швейцария, д-р D.I.Magrath.

Благодарность

Ниже перечислены эксперты, которым выражается благодарность за замечания и советы, касающиеся варианта "Надлежащей практики производства биологических препаратов": проф. I.Addae-Mensah, химический факультет, Университет Ганы, Акра, Гана; проф. H.Blume, Центральная лаборатория немецких фармацевтов, Эшборн, Германия; д-р A.Fenyves, Институт им. Пауля Эрлиха, Ланген, Германия; д-р C.Guthrie, возглавляющий отделение препаратов крови, CSL Ltd., Парквиль, Австралия; д-р U.Ihrig, Центральная лаборатория немецких фармацевтов, Эшборн, Германия; г-н K.Kawamura, Takeda Chemical Industries Ltd., Токио, Япония; г-н L.G.Kinnander, главный инспектор по фармацевтическим препаратам, Агентство медицинских продуктов, Упсала, Швеция; г-жа S.F.Langlois, директор, отдел регламен-

тации, Connaught Laboratories Ltd., A.Pasteur Merieux Company, Уиллоудэйл, Онтарио, Канада; г-н P.Lemoine, Институт гигиены и эпидемиологии, Брюссель, Бельгия; г-н J.Lyng, Государственный институт сывороток, Копенгаген, Дания; проф. Н.В.Медуницын, директор, Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича, Москва, Российская Федерация; д-р R.Netter, Париж, Франция; проф. А.А.Olaniyi, фармацевтико-химическое отделение, факультет фармации, Ибаданский университет, Ибадан, Нигерия.

Список литературы

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, № 823). Annex 1.*
2. *Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. Сорок второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1994 (Серия технических докладов № 822).*
3. *Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. Второе издание. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1994.*
4. *Управление качеством при испытаниях химической безопасности. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1994 (Гигиенические критерии состояния окружающей среды № 141).*
5. *Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. Сороковой доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1982 (Серия технических докладов № 800).*

*Перевод с английского В.В.Иваненкова
Ответственная за редактирование Т.И.Есипова*

