

О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 года № 6.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств для устранения различий в требованиях, предъявляемых к обеспечению и контролю качества лекарственных растительных препаратов,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при составлении спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты применять Руководство по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты согласно приложению. При этом исходить из того, что в случае, если реализация положений указанного Руководства осуществляется в соответствии с актами Евразийской экономической комиссии, применения таких положений осуществляется с даты вступления в силу (с даты начала применения) соответствующих актов.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 12 февраля 2019 г. № 6

РУКОВОДСТВО

по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на

лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит общие принципы по составлению спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты в целях их регистрации в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

2. Настоящее Руководство применяется во взаимосвязи с Руководством по качеству лекарственных растительных препаратов, приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6 (далее – Руководство по качеству лекарственных растительных препаратов).

3. В отношении определенной категории лекарственных растительных препаратов, эффективность которых устанавливается на основании исключительно их длительного применения, введена процедура упрощенной регистрации в соответствии с разделом 15.2 приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы. Качество лекарственного растительного препарата не гарантируется его длительным эмпирическим применением, поэтому общие принципы обеспечения качества лекарственных растительных препаратов применимы и в отношении лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье.

4. Для лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье, содержащих витамины и (или) минералы, в настоящем Руководстве приведены специальные указания, касающиеся смесей лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) с витаминами и (или) минералами. Кроме того, качество, спецификации и документация на каждый витамин или минерал должны соответствовать актам органов Евразийского экономического союза (далее – Союз) в сфере обращения лекарственных средств.

5. Спецификации являются частью общей стратегии контроля качества лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), направленной на обеспечение качества лекарственного растительного препарата и постоянства его свойств, которая включает в себя:

- контроль исходного сырья и вспомогательных веществ;
- внутрипроизводственный контроль;
- валидацию;

исследование стабильности;
контроль постоянства качества серий.

Другими элементами этой стратегии являются:

а) определение характеристик, на основе которых составляются спецификации, в ходе разработки продукта;

б) соблюдение Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики), и Правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15;

в) валидированный процесс производства (например, испытания сырья);

г) внутрипроизводственный контроль, исследование стабильности и т. д.

6. Спецификации, как правило, составляются на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственный растительный препарат. Спецификации предназначены, прежде всего, для определения качества лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственных растительных препаратов, а не для полной характеристики этих фармацевтических продуктов и должны акцентировать внимание на показателях качества, подтверждающих безопасность и эффективность.

7. Качество лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) определяется качеством исходного сырья растительного происхождения, разработкой, внутрипроизводственным контролем, контролем соответствия Правилам надлежащей производственной практики и валидацией процесса производства, а также спецификациями, применяемыми к лекарственному растительному сырью, растительной фармацевтической субстанции (препаратам на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственным растительным препаратам на протяжении процессов разработки и производства.

8. В настоящем Руководстве рассматриваются описываемые в спецификации испытания, аналитические методики и критерии приемлемости, используемые для обеспечения качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов на момент выпуска и в течение срока годности. Спецификации являются важным, но не единственным компонентом обеспечения качества. Для обеспечения постоянного производства лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на

основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов высокого качества необходимо учитывать положения настоящего Руководства.

9. Положения настоящего Руководства применимы к находящимся на этапе регистрации и зарегистрированным лекарственным растительным препаратам.

10. Положения настоящего Руководства не касаются находящихся на этапе клинической разработки лекарственных растительных препаратов, однако их следует учитывать в целях последующей регистрации таких продуктов.

11. В настоящем Руководстве приводятся рекомендации, касающиеся критериев приемлемости, которые необходимо разработать для лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и готовых лекарственных форм лекарственных растительных препаратов, то есть универсальных критериев приемлемости, а также специальных критериев, предусмотренных для отдельных видов лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и (или) готовых лекарственных форм лекарственных растительных препаратов.

12. Настоящее Руководство содержит сведения о передовых достижениях на момент его составления, но не является всеобъемлющим. Непрерывно возникают новые аналитические методики и модификации существующих методик. При достаточном обосновании их также следует использовать.

13. Положения настоящего Руководства необходимо учитывать при разработке и обосновании спецификаций. Они не являются универсальными, но каждое из них должно учитываться в определенных обстоятельствах.

14. Настоящее Руководство содержит описание ситуаций, при которых оно может быть применимо, при этом детализация подходов и предложений по реализации этих положений должны быть обоснованы заявителем и одобрены уполномоченным органом (экспертной организацией) государства – члена Союза (далее – государство-член).

II. Определения

15. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"растительные чай" (herbal teas) – свежеприготовленные водные извлечения из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья, полученные путем заваривания, настаивания или вымачивания. Растительные чай, как правило, поставляются в нерасфасованной форме или расфасованными в саше;

"специфическое испытание" (specific test) – испытание, применяемое к конкретному лекарственному растительному сырью (растительной фармацевтической субстанции)

или лекарственному растительному препарату в зависимости от их специфических свойств и (или) назначения;

"универсальное испытание" (universal test) – испытание, потенциально применимое ко всему лекарственному растительному сырью, всем растительным фармацевтическим субстанциям (препаратам на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственным растительным препаратам (например, описание, подлинность, количественное определение и испытание на примеси).

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 и Руководством по качеству лекарственных растительных препаратов.

III. Указания по выбору тестов и критериев приемлемости в спецификациях на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты

1. Установление характеристик

16. Постоянство качества продукции растительного происхождения можно гарантировать только в тех случаях, когда точно определен состав лекарственного растительного сырья. Поэтому установление характеристик лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), в том числе подробный анализ морфологических и фитохимических свойств растений и детальное описание процесса производства лекарственных растительных препаратов, является необходимым условием, позволяющим разрабатывать спецификации.

17. Критерии приемлемости в первую очередь должны быть установлены и обоснованы на основе данных и результатов, полученных при анализе серий, используемых для доклинических (клинических) исследований или на основе информации из соответствующих литературных источников, а также должны быть приняты во внимание другие данные о сериях (используемых для валидации производства, исследований стабильности) и о произведенных ранее сериях.

18. Подробное установление характеристик обычно выполняется только на этапах разработки и при необходимости внесения существенных изменений в технологический процесс. Если применимо на момент подачи заявления на регистрацию лекарственного растительного препарата производителю необходимо иметь собственные соответствующие стандартные образцы (первичные и рабочие) для определения подлинности и количественного определения компонентов состава производственных серий.

Макроскопические и микроскопические характеристики

19. Макроскопические и микроскопические характеристики должны включать в себя характерные свойства (признаки), позволяющие отличить лекарственное растительное сырье от потенциальных примесей (суррогатов).

Фитохимические характеристики

20. К фитохимическим характеристикам относятся аналитические данные о компонентах состава (включая компоненты с известной терапевтической активностью и соединения, пригодные для использования в качестве активных маркеров или аналитических маркеров). Фитохимические характеристики определяются с использованием характеристической хроматограммы.

Примеси

21. Примеси подразделяются на:

а) примеси, обусловленные исходным материалом (действующими веществами, вспомогательными веществами) и упаковочными материалами;

б) технологические примеси, образующиеся в процессе производства.

22. При составлении спецификаций на лекарственные растительные препараты по мере возможности с учетом состава помимо примесей указанных в пункте 21 настоящего Руководства необходимо учитывать следующие группы примесей:

а) контаминанты, к которым относятся токсичные элементы, остатки пестицидов и фунгицидов, микотоксины (афлатоксины, охратоксин А и т. п.), а также микробиологические загрязнения;

б) радионуклиды;

в) продукты деградации, образующиеся при деградации лекарственного растительного сырья (растительных фармацевтических субстанций). В силу специфической природы лекарственных растительных препаратов в первую очередь следует указать продукты деградации, которые являются токсичными (оказывают токсическое воздействие);

г) остаточные растворители, появление которых связано с применением растворителей в процессе производства.

Биологическая изменчивость

23. Оценка биологической изменчивости включает в себя использование ретроспективных данных, относящихся к производственным сериям, и литературных данных по биологической изменчивости для обоснования спецификации.

2. Принципы разработки и составления спецификаций

24. Основой для установления требований спецификаций должны служить опыт и данные, накопленные в процессе разработки лекарственного растительного препарата. Допускается ограничиться проверкой лекарственного растительного препарата на соответствие тем характеристикам качества, которые однозначно связаны с конкретной лекарственной формой, лекарственным растительным сырьем или растительной фармацевтической субстанцией (препаратом на основе лекарственного растительного сырья) и исключить, сократить или заменить такие испытания, как:

испытания на остатки пестицидов. Допускается их сокращение в случае если:

для выращивания лекарственного растительного сырья используются только органические удобрения (выращивание без пестицидов и т. п.) и доказано отсутствие потенциального загрязнения от соседних плантаций);

для сбора дикорастущего лекарственного растительного сырья доказано отсутствие потенциального загрязнения;

испытание на микробиологическую чистоту (допускается его исключение или сокращение объема испытания для таких растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), как экстракты или настойки с высоким содержанием этилового спирта, если такое исключение или сокращение объема испытания подтверждено научными данными и допускается руководством по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия)).

3. Фармакопейные методики испытаний и критерии приемлемости

25. Следует применять методики испытаний и критерии приемлемости, содержащиеся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопее государств-членов.

4. Периодические (выборочные) испытания

26. Периодические (выборочные) испытания – определенные выпускающие испытания, которые проводятся на предварительно выбранных сериях и (или) через заранее установленные интервалы. Такой подход может быть применим к испытаниям на растворение, на остаточные растворители и микробиологическим испытаниям для твердых лекарственных форм (приложение № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата) после регистрации

лекарственного растительного препарата в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики и одобрения уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена.

5. Критерии приемлемости показателей качества на момент выпуска продукции и в течение установленного срока годности

27. В отношении лекарственных растительных препаратов, а также в исключительных случаях и растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (если это оправдано) может применяться подход, заключающийся в установлении различных критериев приемлемости: в спецификации на момент выпуска продукции и в спецификации в течение установленного срока годности. Такой подход устанавливает более жесткие критерии приемлемости показателей качества в спецификации на момент выпуска, чем в спецификации, применяемой в течение установленного срока годности. Это может быть применимо для количественного определения активных (аналитических) маркеров и определения содержания примесей (продуктов деградации).

6. Внутрипроизводственные испытания

28. Внутрипроизводственные испытания – испытания, которые могут проводиться во время производства растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственного растительного препарата (к ним не относятся испытания, выполняемые перед выпуском серии продукции).

29. Внутрипроизводственные испытания, проводимые с целью корректировки технологических параметров в рамках рабочего диапазона (например, контроль твердости и истираемости таблеток, которые будут покрываться оболочкой), в спецификацию не включаются.

30. Некоторые внутрипроизводственные испытания (например, определение pH раствора) могут проводиться для подтверждения соответствия требованиям спецификации на готовую продукцию при условии, что это испытание включено в спецификацию и критерии приемлемости этого испытания аналогичные или более жесткие.

7. Альтернативные методики

31. Под альтернативными методиками понимают методики испытаний, которые могут быть использованы для измерения (определения) какого-либо показателя (признака) и позволяют обеспечить контроль качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе

лекарственного растительного сырья) или лекарственных растительных препаратов на том же уровне или в большей степени по сравнению с фармакопейными методиками. Например, для таблеток, если подтверждено, что в процессе производства уровень продуктов деградации не увеличивается, допустимо для выходного контроля взамен официально принятого хроматографического метода испытаний использовать спектрофотометрический метод. Тем не менее для подтверждения соответствия качества лекарственного растительного препарата критериям приемлемости в течение установленного срока годности следует применять хроматографический метод.

8. Современные методы

32. Существующие аналитические методы непрерывно совершенствуются, в тоже время, разрабатываются новые аналитические методы. Необходимо внедрять современные аналитические методы, если их использование обеспечит дополнительные гарантии качества лекарственного растительного препарата или обосновано иными причинами.

9. Стандартный образец для лекарственного растительного препарата

33. Стандартный образец (фармакопейный стандартный образец, стандартный материал) предназначен для использования в качестве стандарта в испытании на подлинность или испытании на содержание примесей. Для лекарственного растительного препарата стандартным образцом (фармакопейным стандартным образцом, стандартным материалом) может быть:

- а) гербарный образец лекарственного растительного сырья;
- б) образец растительной фармацевтической субстанции (например, экстракт или настойка);
- в) вещество с известным химическим составом (например, компонент с известной фармакологической эффективностью);
- г) активный или аналитический маркер;
- д) известная примесь (примесь, встречающаяся в данном препарате).

34. Фармакопейное качество стандартного образца должно соответствовать предназначению этого стандартного образца. Необходимо контролировать состав стандартных образцов лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), предназначенных для количественных испытаний, а их чистота должна определяться только с помощью валидированных количественных аналитических методик.

Гербарный образец

35. В случае если лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция не описаны в Фармакопее Союза и фармакопеех государств-членов, необходимо наличие гербарного образца растения или его сырьевой части (например, если растение – дерево).

10. Статистический анализ

36. Представленные в отчете данные количественных испытаний при необходимости должны сопровождаться соответствующим статистическим анализом.

37. Методы статистического анализа, включая их обоснование и подтверждение, необходимо описывать полностью. Описание должно быть ясным, чтобы была возможность проводить независимое вычисление представленных результатов.

IV. Спецификации

1. Определение и обоснование спецификаций

38. Спецификация представляет собой перечень испытаний, ссылок на аналитические и биологические методики, а также соответствующие критерии приемлемости (допустимые нормы), представляющие собой численные (количественные) пределы, диапазоны, и прочие критерии для описанных испытаний. Кроме того, в спецификации задается комплекс критериев, которым должно соответствовать лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат, чтобы считаться пригодным для своего целевого назначения.

39. Соответствие спецификации означает, что лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат соответствуют критериям приемлемости, указанным в спецификации, если лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат выдерживают испытания с помощью предписанных аналитических и биологических методик.

40. Спецификации предлагаются и обосновываются производителем и утверждаются уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена

41. В дополнение к испытаниям на выпуск спецификация может содержать перечень внутрипроизводственных испытаний, периодических (пропускаемых) испытаний и прочих испытаний, которые не всегда проводятся посерийно. Заявитель должен указать, какие испытания проводятся посерийно, а какие нет, и обосновать

фактическую частоту таких испытаний. В этом случае лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат, должны удовлетворять критериям приемлемости, если они подвергаются испытаниям.

42. Для внесения изменения в спецификацию после утверждения заявки требуется предварительное одобрение уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена.

43. Разработка спецификаций для лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственного растительного препарата является частью общей стратегии управления качеством.

В совокупности эти процессы гарантируют поддержание надлежащего качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственных растительных препаратов.

44. Поскольку назначение спецификации является подтверждением качества лекарственного растительного препарата, а не конкретных характеристик лекарственного растительного препарата, производитель должен представить обоснование для включения и (или) исключения из спецификации конкретных показателей качества.

2. Спецификация на лекарственное растительное сырье

45. Спецификация на лекарственное растительное сырье должна содержать:

а) ботаническую характеристику лекарственного растения (части растения) (род, вид, сорт, хемотип, использование генетически модифицированных организмов);

б) макро- и микроскопические характеристики, фитохимические характеристики (подлинность, количественное определение, испытания на предельное содержание для компонентов с известной терапевтической активностью, маркеров, токсичных компонентов);

в) данные о биологической (географической) изменчивости;

г) сведения об условиях выращивания, сбора, сушки (микробиологическая контаминация, афлатоксины, токсичные элементы, радионуклиды и др.);

д) данные о химической обработке до и после сбора (пестициды, фумиганты);

е) описание профиля компонентов состава лекарственного растительного сырья и их стабильности.

3. Спецификация на растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья)

46. Спецификация на растительную фармацевтическую субстанцию (препарат на основе лекарственного растительного сырья) должна содержать:

- а) требования к качеству лекарственного растительного сырья;
- б) сведения о соотношении исходного сырья и полученного экстракта, содержании экстракционного растворителя (растворителей);
- в) описание метода приготовления растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья);
- г) перечень компонентов состава растительной фармацевтической субстанции (компоненты с известной терапевтической активностью, активные (аналитические) маркеры, другие компоненты состава) с указанием методик определения их подлинности, количественного определения, испытания на предельное содержание данных компонентов;
- д) сведения об условиях сушки, а также о связанных с процессом сушки показателях качества (например, микробиологической контаминации, остаточных растворителях в экстрактах и т. п.);
- е) описание профиля компонентов состава растительных фармацевтических субстанций и стабильности этих компонентов;
- ж) показатели микробиологической чистоты при хранении;
- з) указание серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях (оценку безопасности и определение эффективности) (если применимо).

4. Спецификация на готовые лекарственные формы лекарственных растительных препаратов

47. Спецификация на готовые лекарственные формы лекарственных растительных препаратов должна содержать:

- а) данные о качестве лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья);
- б) описание технологического процесса (влияние температуры, остаточные растворители и т. п.);
- в) профиль и стабильность активных компонентов (состава) при упаковке;
- г) указание серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях (оценка безопасности и определение эффективности) (если применимо).

48. Спецификация должна быть основана на данных разработки (доклинических, клинических испытаний, исследованиях стабильности, валидационных испытаниях), литературных источников и данных о ранее произведенных сериях (при наличии).

49. Спецификации следует разрабатывать с учетом технологических процессов, особенно при наличии продуктов деградации (примесей) компонентов лекарственного растительного препарата и технологических примесей. Изменение технологического

процесса и продукты деградации, которые образуются во время хранения, могут привести к тому, что продукция будет отличаться от серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях. Значимость подобных изменений необходимо оценить.

50. Ввиду сложного состава лекарственных растительных препаратов нельзя опираться на единственный метод количественного определения (показателя для контроля) стабильности лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата. Поэтому заявитель должен предложить ряд специфичных испытаний и исследований стабильности, с помощью которых можно достоверно определить изменения качества лекарственного препарата на протяжении его срока годности.

51. Перечень включаемых в спецификацию испытаний зависит от вида и состава лекарственного растительного препарата.

52. Заявители должны соблюдать положения Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденных Решением Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69

5. Универсальные испытания и критерии приемлемости

53. При разработке проектов универсальных испытаний и критериев приемлемости следует учитывать положения Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденного Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113.

Испытания и критерии приемлемости для лекарственного растительного сырья

54. Лекарственное растительное сырье представляет собой как цельное растение, так и его части, в том числе листья, траву, корни, цветки, семена, кору и т. п. Спецификация, включающая все характеристики лекарственного растительного сырья, должна быть разработана для каждого вида лекарственного растительного сырья, даже если исходным материалом для производства лекарственного растительного препарата является растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья).

55. Если действующими веществами в лекарственном растительном препарате являются жирные или эфирные масла, требуется спецификация на лекарственное растительное сырье (при отсутствии иных обоснований).

56. Спецификация должна быть разработана на основе актуальных научных данных и должна соответствовать требованиям статьей (монографий) Фармакопеи Союза, а

при отсутствии в Фармакопее Союза – требованиям статьёй (монографий) фармакопей государств-членов.

57. В спецификацию на все виды лекарственного растительного сырья включают следующие испытания и критерии приемлемости:

а) качественная характеристика ботанического источника, использованной части растения и состояние растения (целое растение, часть растения, порошкообразное, свежее, сухое), географический источник (источники) и условия получения лекарственного растительного сырья;

б) характерные признаки в виде качественной характеристики органолептических свойств лекарственного растительного сырья с указанием отличительных признаков, макроскопические и микроскопические ботанические особенности лекарственного растительного сырья;

в) подлинность в виде испытаний на идентификацию (подлинность) лекарственного растительного сырья, которые должны позволять различать родственные виды лекарственного растительного сырья и (или) выявлять возможное присутствие в лекарственном растительном сырье нежелательных примесей (суррогатов). Испытания подлинности лекарственного растительного сырья должны быть специфичными, они, как правило, включают в себя комбинацию из 3 и более испытаний (макроскопические признаки, микроскопические признаки, хроматографические методы, химические реакции);

г) фармакогностические испытания, включая определение посторонних включений, испытание на общую золу и испытание на золу, нерастворимую в хлороводородной кислоте, испытание на экстрактивные вещества и экстрактивные вещества, растворимые в воде;

д) испытание на размер частиц. В случаях лекарственного растительного сырья, предназначенного для производства травяных чаев или твердых лекарственных растительных препаратов, размер частиц может оказывать существенное влияние на скорость растворения, биодоступность и (или) стабильность лекарственного растительного препарата. В таких случаях, должно проводиться определение дисперсного состава (распределение частиц по размеру) лекарственного растительного сырья с использованием соответствующей методики, и должны быть установлены критерии приемлемости испытания на размер частиц лекарственного растительного сырья. Размер частиц может также влиять на время распадаемости твердых лекарственных форм;

е) испытание на содержание влаги. Испытание необходимо включить в спецификацию на лекарственное растительное сырье, растительную фармацевтическую субстанцию, представленную измельченным и порошкообразным растительным сырьем, а также густыми и сухими экстрактами. Данные о влиянии поглощения влаги лекарственным растительным сырьем должны служить обоснованием критериев

приемлемости в спецификации на это лекарственное растительное сырье. Для лекарственного растительного сырья, не описанного в Фармакопее Союза и в фармакопеех государств-членов, критерии приемлемости должны быть обоснованы с учетом экспериментальных данных о поглощении влаги лекарственным растительным сырьем. Приемлемыми методами определения поглощения влаги лекарственным растительным сырьем является тест "Потеря в массе при высушивании" или иной специфический метод определения содержания влаги (в случае если содержание влаги определяется в растениях, содержащих эфирные масла);

ж) испытание на примеси, включая минеральные примеси и токсичные (тяжелые) металлы. Необходимость включения в спецификацию испытаний на примеси и установления критериев приемлемости для минеральных примесей должны быть изучены в процессе разработки лекарственного растительного препарата и основаны на данных о видовой специфичности растения, условиях его выращивания и процессе производства. При установлении критериев приемлемости в первую очередь необходимо руководствоваться соображениями безопасности. Там, где это обосновано, методики и критерии приемлемости для показателя "сульфатная зола (остаток после прокаливания)" должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих требований – соответствовать требованиям фармакопей государств-членов;

з) испытания на микробиологическую чистоту с указанием общего количества аэробных микроорганизмов дрожжей и плесневых грибов, а также сведений об отсутствии специфических микроорганизмов. При рассмотрении вопроса о необходимости включения в эту группу испытаний (в дополнение к тем, которые указаны в Фармакопее Союза, или в фармакопеех государств-членов) испытаний на определение других возможных патогенов (например, *Campylobacter spp.* и *Listeria spp.*) следует учитывать источник получения лекарственного растительного сырья. Определение микробиологической чистоты проводится с использованием фармакопейных или иных валидированных методов. Указания по установлению критериев приемлемости приводятся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих сведений – в фармакопеех государств-членов;

и) испытания на микотоксины (афлатоксины, охратоксин А) – при включении этих испытаний необходимо учитывать возможность контаминации лекарственного растительного сырья микотоксинами, в соответствии с указаниями пункта 23 Руководства по качеству лекарственных растительных препаратов. Для контроля содержания микотоксинов следует использовать соответствующие валидированные методики и обосновать критерии приемлемости;

к) испытания на пестициды, фумиганты – при включении этих испытаний необходимо тщательно проанализировать потенциальную возможность присутствия остатков пестицидов, фумигантов и т. п. в культивируемом и дикорастущем

лекарственном растительном сырье. При необходимости, для контроля содержания возможных остатков пестицидов, фунгицидов следует использовать соответствующие валидированные методики и обосновать установленные критерии приемлемости;

л) испытания на радиоактивность должно включать проверку лекарственного растительного сырья на содержание радионуклидов;

м) другие испытания (например, коэффициент набухания) включаются в спецификацию на лекарственное растительное сырье, если такие испытания применимы к данному виду лекарственного растительного сырья.

Испытание "Количественное определение" для лекарственного растительного сырья

58. Для лекарственного растительного сырья, в состав которого входят компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры, необходимо привести подробное описание методики количественного определения этих компонентов или маркеров. По возможности для контроля стабильности растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) в спецификацию следует включить метод количественного определения, свидетельствующий о стабильности растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья).

59. В тех случаях, когда использование неспецифического метода количественного определения обосновано, для достижения полной специфичности количественного определения допускается использовать вспомогательные методики испытаний.

60. Для лекарственного растительного сырья, в отношении которого отсутствует информация о составляющих компонентах, ответственных за терапевтическую активность, необходимо проводить количественное определение активных (аналитических) маркеров. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована экспериментальными и научными данными. Таким обоснованием может служить наличие метода количественного определения для выбранного маркера в статье (монографии) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих сведений – в соответствующих статьях (монографиях) фармакопей государств-членов.

Испытания и критерии приемлемости для растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья)

61. Растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) включают в себя различные по составу и характеру фармацевтические продукты (от простых, измельченных материалов до

экстрактов, настоек, масел и смол). Для каждой растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) должна быть разработана подробная спецификация.

62. В спецификацию на все виды растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) включают следующие испытания и критерии приемлемости:

а) информация о ботаническом происхождении и типе фармацевтического продукта (сухой, жидкий экстракт и т. п.), информация о соотношении лекарственного растительного сырья в продукте;

б) характерные признаки в виде качественной характеристики органолептических свойств растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья);

в) подлинность в виде испытаний на идентификацию (подлинность) растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) должны позволять различать суррогаты (нежелательные примеси) в растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) и быть специфическими для испытываемой растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья). Подтверждение подлинности только на основании времени удерживания в хроматографическом испытании не считается специфическим. Приемлемым считается использование нескольких хроматографических методик испытаний (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных испытаний в 1 методике (например, ВЭЖХ/УФ-спектр, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС);

г) испытания на содержание влаги (для гигроскопичных продуктов). Допускается проводить данный вид испытаний по методике "Потеря в массе при высушивании", однако для отдельных групп фармацевтических продуктов (в частности для продуктов, содержащих эфирные масла) необходимо использовать иной специфический метод определения содержания влаги. Обоснованием критериев приемлемости должны служить экспериментальные данные о влиянии поглощения влаги на показатели качества растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья);

д) испытание на примеси включает в себя определение остаточных растворителей (в соответствии с требованиями, изложенными в Фармакопее Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих требований – с требованиями фармакопей государств-членов), минеральных примесей, тяжелых (токсичных) металлов, мышьяка. Необходимость включения испытаний на минеральные примеси и установление критериев приемлемости для минеральных примесей должны быть изучены в ходе разработки лекарственного растительного препарата и основаны на данных о видовой специфичности растения, об условиях его выращивания и процессе производства

растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья). Необходимо предусмотреть потенциальную возможность концентрирования токсичных остатков в процессе производства. Если технологический процесс позволяет снизить

содержание токсичных остатков в растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья), достаточно проводить испытания только лекарственного растительного сырья. Устанавливаемые критерии приемлемости должны опираться на требования безопасности. Там, где это обосновано, методики и критерии приемлемости для показателей спецификации "сульфатная зола (остаток после прокаливания)", "тяжелые металлы" должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих требований – требованиям фармакопей государств-членов;

е) испытания на микробиологическую чистоту с указанием общего количества аэробных микроорганизмов, дрожжей и плесневых грибов, а также сведений об отсутствии специфических микроорганизмов. Определение микробиологической чистоты проводится с использованием фармакопейных или иных валидированных методик. Указания по критериям приемлемости приводятся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих сведений – в фармакопеях государств-членов;

ж) испытания на микотоксины (афлатоксины, охратоксин А) – при включении этих испытаний необходимо учитывать возможность контаминации микотоксинами растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) в соответствии с указаниями пункта 23 Руководства по качеству лекарственных растительных препаратов. Для контроля содержания микотоксинов следует использовать соответствующие валидированные методики и обосновывать критерии приемлемости;

з) испытания на пестициды, фумиганты – при включении этих испытаний необходимо тщательно проанализировать потенциальную возможность присутствия остатков пестицидов, фумигантов и т. п. в растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) исходя из результатов анализа исходного лекарственного растительного сырья. При необходимости для контроля содержания возможных остатков пестицидов, фумигантов в растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) следует использовать соответствующие валидированные методики и обосновать установленные критерии приемлемости;

и) количественное определение. Для растительных фармацевтических субстанций, в состав которых входят компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры, необходимо привести подробное описание методики количественного определения этих компонентов или маркеров. По возможности для

контроля стабильности растительной фармацевтической субстанции в спецификацию на растительную фармацевтическую субстанцию (препарат на основе лекарственного растительного сырья) следует включить метод количественного определения, свидетельствующий о стабильности растительной фармацевтической субстанции. В тех случаях, когда использование неспецифического метода количественного определения обосновано, для достижения полной специфичности количественного определения допускается использовать вспомогательные методики испытаний. Например, при включении в спецификацию в качестве количественного определения антрагликозидов неспецифической спектрофотометрической методики ее следует дополнить вспомогательной специфической методикой испытания подлинности по характеристической хроматограмме. Для растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), в отношении которых отсутствует информация о компонентах, ответственных за их терапевтическую активность, или активных маркерах, необходимо проводить количественное определение аналитических маркеров или другие испытания, позволяющие выполнить количественное определение. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована экспериментальными и научными данными.

Испытания и критерии приемлемости для витаминов и минералов в составе лекарственных растительных препаратов

63. В спецификацию на лекарственные растительные препараты для медицинского применения, содержащие витамины и (или) витаминно-минеральные комплексы включают следующие испытания и критерии приемлемости:

а) испытания на подлинность позволяющие устанавливать подлинность витаминов и (или) минералов;

б) количественное определение должно включать в себя валидированные методики количественного определения витаминов и (или) минералов;

в) испытания на примеси следует проводить в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией, статьями (монографиями) на остаточные растворители Фармакопеи Союза, а при отсутствии в Фармакопее Союза соответствующих статей – статьями (монографиями) на остаточные растворители фармакопей государств-членов. Необходимо проводить мониторинг содержания примесей, которые образуются при деградации витаминов и (или) минералов. Если представлено значительное количество данных, полученных с помощью соответствующих аналитических методик, доказывающих, что витамин и (или) минералы не разлагаются в данной конкретной рецептуре и при конкретных условиях

хранения, то испытания по определению содержания продуктов деградации можно сократить или исключить (с согласия уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена).

Испытания и критерии приемлемости для лекарственных растительных препаратов

64. В спецификацию на все виды лекарственных растительных препаратов включают следующие испытания и критерии приемлемости:

а) описание качественных характеристик лекарственной формы (например, размер, форма, цвет). Критерии приемлемости должны включать в себя внешний вид лекарственного препарата в конце срока хранения. Если при хранении лекарственного растительного препарата его внешний вид изменяется по цвету, то в спецификацию требуется включение методики количественной оценки;

б) испытания на подлинность. Испытания на подлинность должны быть специфичными для лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), входящих в состав готового лекарственного препарата, и давать возможность различать суррогаты (нежелательные примеси). Установление подлинности только на основании времени удерживания в хроматографическом испытании не считается специфическим испытанием. Приемлемым считается использование нескольких хроматографических методик испытаний (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных испытаний в 1 методике (например, ВЭЖХ/УФ-спектр, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС). Для подтверждения подлинности лекарственных растительных препаратов, содержащих порошкообразное или измельченное лекарственное растительное сырье, следует использовать установление микроскопических и макроскопических характеристик лекарственного растительного сырья в сочетании с другими методами;

в) количественное определение – для лекарственных растительных препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье и (или) растительную фармацевтическую субстанцию (препараты на основе лекарственного растительного сырья), в состав которых входят компоненты с известной терапевтической активностью, необходимы валидированные и детально описанные методики количественного определения этих компонентов. При необходимости, для контроля стабильности лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) в спецификацию лекарственного растительного препарата следует включить специфический метод испытаний, свидетельствующий о стабильности. В случае если обосновано использование неспецифического метода количественного определения, для достижения полной специфичности можно использовать другие вспомогательные аналитические методики. Например, при включении в спецификацию в качестве количественного определения антрагликозидов неспецифической

спектрофотометрической методики ее следует дополнить вспомогательной специфической методикой испытания подлинности по характеристической хроматограмме. Если в состав лекарственного растительного препарата входит лекарственное растительное сырье и (или) растительная фармацевтическая субстанция (препараты на основе лекарственного растительного сырья), в отношении которых отсутствует информация о компонентах, ответственных за их терапевтическую активность, необходимо проводить количественное определение содержания активных или аналитических маркеров или другие обоснованные испытания. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована экспериментальными и научными данными. В случаях если не представляется возможным провести количественное определение каждого вида лекарственного растительного сырья в лекарственном препарате, требуются другие обоснованные методы определения количественного состава компонентов (например, в многокомпонентных лекарственных растительных препаратах одни и те же маркеры могут присутствовать в нескольких видах лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья);

г) испытания на примеси следует проводить в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией, фармакопейными статьями Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопейными статьями фармакопей государств-членов. Нет необходимости проводить в лекарственном растительном препарате испытания на те примеси, которые уже контролировались в ходе испытаний лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (например, остатков пестицидов (фумигантов), тяжелых металлов). Также нет необходимости контролировать содержание остаточных растворителей, появляющихся в процессе производства лекарственного растительного препарата (например, при экстрагировании), если их содержание контролируется в процессе производства. Однако необходимо контролировать содержание растворителей, используемых в процессе нанесения оболочки на таблетки. В лекарственных растительных препаратах необходимо контролировать содержание очевидных продуктов деградации лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (например, агликонов из антрагликозидов). Для таких продуктов деградации следует установить критерии приемлемости. Если представлено значительное количество данных, полученных с помощью соответствующих аналитических методик доказывающих, что лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) не деградируют в конкретной рецептуре и при конкретных условиях хранения, то испытания по определению содержания продуктов

деградации можно сократить или исключить (с согласия уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена);

д) испытания на микробиологическую чистоту с указанием общего количества аэробных микроорганизмов, дрожжей и плесневых грибов, а также сведений об отсутствии специфических микроорганизмов. Количество микроорганизмов должно быть определено с использованием фармакопейных или других валидированных методик. Критерии приемлемости должны соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – критериям приемлемости фармакопей государств-членов.

6. Дополнительные (специфические) испытания и критерии приемлемости

65. В дополнение к универсальным испытаниям, предусмотренными подразделом 5 раздела IV настоящего Руководства, для конкретных лекарственных растительных препаратов следует включать в спецификацию дополнительные (специфические) испытания и критерии приемлемости, если они лучше характеризуют качество лекарственного растительного препарата или являются характерными для данной лекарственной формы.

Дополнительные (специфические) испытания и критерии приемлемости для лекарственных растительных препаратов

66. Дополнительные (специфические) испытания и критерии приемлемости, как правило, должны быть включены в спецификацию на конкретные лекарственные растительные препараты. В качестве примера в пунктах 67 и 68 настоящего Руководства представлены типичные готовые лекарственные формы лекарственных растительных препаратов и соответствующие им типы испытаний и критериев приемлемости. К рассмотренным в настоящем Руководстве готовым лекарственным формам относятся твердые и жидкие пероральные лекарственные растительные препараты. Для других видов готовых лекарственных форм лекарственных растительных препаратов следует применять аналогичный подход.

Таблетки (покрытые и не покрытые оболочкой) и твердые капсулы

67. В спецификацию на все виды таблеток (покрытых и не покрытых оболочкой) и твердых капсул включают следующие испытания и критерии приемлемости (которые допускается также применять к мягким капсулам и гранулам):

а) испытание на растворение (распадаемость) которое проводится для лекарственных растительных препаратов с немедленным высвобождением, учитывая следующие особенности:

испытание на высвобождение действующего вещества *in vitro* можно не проводить, если информация о компонентах, ответственных за терапевтическую активность, отсутствует;

достаточно провести испытание на распадаемость, если лекарственный растительный препарат содержит растительные фармацевтические субстанции, хорошо растворимые во всем диапазоне физиологических значений pH;

испытание на распадаемость, как правило, достаточно проводить в 1 точке (при 1 значении pH).

Испытания на распадаемость наиболее целесообразно проводить в случаях, когда установлена зависимость между распадаемостью и растворением, или если проведение испытания на распадаемость является более значимым, чем проведение испытания на растворение. В таких случаях проведение испытаний на растворение не всегда обязательно, или их можно проводить только в рамках периодического контроля.

Для обоснования выбранной стратегии контроля (проведение испытаний на растворение или проведение испытаний распадаемость) в регистрационное досье лекарственного растительного препарата следует включить информацию по разработке поддержания постоянства рецептурного состава и технологического процесса производства лекарственного растительного препарата.

Для готовых лекарственных форм с модифицированным высвобождением следует установить конкретные условия проведения испытаний и отбора проб:

проведение испытания в нескольких точках (при разных физиологических значениях pH) – для лекарственных форм лекарственных растительных препаратов с пролонгированным высвобождением;

проведение двухстадийных испытаний в нескольких точках (с использованием различных сред последовательно или параллельно) – для лекарственных форм лекарственных растительных препаратов с замедленным высвобождением. При разработке испытаний и критериев приемлемости важно учитывать контингент пациентов, которые будут принимать лекарственный растительный препарат (например, пациенты с ахлоргидрией, пожилые пациенты и т. п.);

для установления критериев приемлемости для нескольких контролируемых точек можно использовать корреляцию *in vitro* – *in vivo* (при наличии данных о биодоступности для человека или определенных видов животных составов (рецептур) лекарственного препарата, проявляющих разные скорости высвобождения). При отсутствии таких данных и невозможности доказать, что высвобождение действующих веществ лекарственного препарата не зависит от условий проведения испытаний *in vitro*, критерии приемлемости следует устанавливать на основании доступных данных об анализе производственных серий.

Как правило, допустимое колебание значения степени высвобождения в любой момент времени не должно превышать $\pm 10\%$ от декларированного содержания

лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (то есть, допустимое суммарное колебание составляет 20 %). Таким образом, требование (50 ± 10) % означает, что допустимый диапазон находится между 40 % и 60 % (за исключением случаев, если исследование биоэквивалентности позволяет установить более широкий диапазон);

б) испытание на прочность (истираемость). Если данное испытание проводится в рамках технологического контроля то, как правило, отсутствует необходимость включать данное испытание в спецификацию. Критерии приемлемости по этому испытанию включаются в спецификацию в том случае, если они представляют собой важную характеристику качества лекарственного растительного препарата (например, жевательных таблеток);

в) испытание на однородность дозирования – проводится с использованием фармакопейных методик. При необходимости, данное испытание можно проводить в рамках внутрипроизводственного контроля, критерии приемлемости следует включать в спецификацию;

г) испытание на содержание влаги при необходимости следует включать в спецификацию. Критерии приемлемости можно обосновать данными о влиянии влажности или поглощения влаги на показатели качества и стабильности лекарственного растительного препарата. В некоторых случаях достаточно провести испытание "Потеря в массе при высушивании", при условии что используется специфическая методика определения содержания влаги (например, титрование по методу Карла Фишера);

д) испытание на микробиологическую чистоту. Допускается не проводить данное испытание для каждой серии готовой лекарственной формы лекарственного препарата, если проводится контроль исходных компонентов, а технологический процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации. Целесообразно проведение периодических испытаний по данному показателю. При необходимости, следует устанавливать критерии приемлемости для общего количества аэробных микроорганизмов, грибов, отсутствия отдельных специфических микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует определять с использованием фармакопейных или других валидированных методик, а частота и время проведения выборочного внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы накопленными экспериментальными данными. При наличии научного обоснования (в соответствии с приложением № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата) испытания микробиологической чистоты для твердых лекарственных форм можно не проводить.

Жидкости для приема внутрь

68. Как правило, в отношении жидкостей для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления таких жидких лекарственных форм, целесообразно проводить одно или более из следующих дополнительных (специфических) испытаний:

а) испытание на однородность дозирования – включает в себя и однородность содержания, и однородность массы. Критерии приемлемости следует устанавливать для отклонений массы, объема наполнения и (или) однородности наполнения. При этом следует использовать фармакопейные методы. При необходимости испытания можно проводить в рамках внутрипроизводственного контроля, однако критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Данный подход можно применять к однодозным и многодозным упаковкам. За единицу дозирования принимают стандартную дозу, принимаемую пациентом. В контрольном испытании эту однократную дозу можно определить прямым измерением или рассчитать, исходя из измеренной общей массы или объема лекарственного растительного препарата, разделенных на общее ожидаемое количество доз. Если в состав упаковки входит устройство для дозирования (например, медицинская пипетка или наконечник-дозатор для флаконов), то их следует использовать для измерения дозы. В противном случае следует использовать стандартные приспособления для измерения объема. Используемое устройство для дозирования обычно выбирают в процессе разработки. Для порошков, предназначенных для приготовления жидкостей для приема внутрь, считается приемлемым проведение испытаний на однородность массы;

б) определение значения рН – в случае необходимости следует представить критерии приемлемости для диапазона значений рН и обосновать предлагаемый диапазон значений;

в) испытание на микробиологическую чистоту не проводится по каждой серии, если осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации. Целесообразно проведение периодических испытаний по данному показателю. При наличии научного обоснования

(в соответствии с приложением № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата) испытания на микробиологическую чистоту порошков, предназначенных для растворения и приема внутрь, можно не проводить. Контроль показателей микробиологической чистоты проводится в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с фармакопеями государств-членов. При необходимости, следует устанавливать критерии приемлемости для общего количества аэробных микроорганизмов, грибов, отсутствия отдельных специфических микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели микробиологической чистоты следует определять с

использованием фармакопейных или других валидированных методик, а частота и время проведения выборочного внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы накопленными экспериментальными данными;

г) испытание на содержание противомикробных консервантов выполняются для пероральных лекарственных растительных препаратов, в состав которых входят противомикробные консерванты. Следует установить и обосновать критерии приемлемости допустимого содержания противомикробных консервантов, исходя из допустимых пределов, гарантирующих соблюдение микробиологического качества продукции на протяжении срока годности. Необходимо подтвердить эффективность противомикробного действия при минимальной концентрации консерванта. Как правило, испытания на содержание противомикробных консервантов следует проводить в рамках контроля готовой продукции. Однако в определенных обстоятельствах достаточно проведения испытаний в рамках внутрипроизводственного контроля. Если контроль содержания противомикробных консервантов осуществляется в процессе производства, критерии приемлемости должны быть включены в спецификацию на готовую продукцию. Эффективность противомикробного консерванта следует доказать в ходе разработки, при масштабировании и на протяжении срока годности (например, в рамках проведения исследований стабильности в соответствии с Руководством по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения) несмотря на то, что химический анализ на содержание консерванта обычно включают в спецификацию;

д) испытание на содержание антиоксидантов – как правило, проводится в рамках контроля готовой продукции. При наличии обоснованных данных, полученных в процессе разработки и изучения стабильности готовых лекарственных растительных препаратов, испытания на протяжении срока годности можно не проводить, а взамен испытаний в рамках контроля готовой продукции может быть достаточно проведения внутрипроизводственных испытаний. Если контроль содержания антиоксидантов осуществляется в процессе производства, критерии приемлемости должны быть включены в спецификацию на готовую продукцию. При изменениях в технологическом процессе производства лекарственной формы или изменениях первичной упаковки следует проводить повторную оценку применяемых способов контроля антиоксидантов;

е) испытания на экстрагируемые вещества проводятся в том случае, если первичная упаковка изготовлена из не стеклянных материалов или включает в себя материалы не из стекла (резиновые (полимерные) пробки, уплотнительные прокладки, крышки, флаконы и т. п). Компоненты первичной упаковки в этом случае должны быть перечислены, а информацию по данным компонентам следует собрать на начальном этапе процесса разработки. Если данные, полученные на стадии разработки лекарственного препарата, подтверждают, что экстрагирования веществ из первичной

упаковки не происходит, отсутствует необходимость проводить такой контроль. В случае изменения первичной упаковки следует повторно проанализировать способ контроля экстрагируемых веществ;

ж) испытание на содержание спирта проводится в том случае, если в информации о лекарственном препарате приводятся указания о содержании спирта;

з) испытания на растворение выполняются в дополнение к показателям качества, указанным выше, в некоторых случаях (например, когда компоненты лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) труднорастворимы) целесообразно включить в спецификацию испытание на растворение и критерии приемлемости для пероральных суспензий и сухих порошков для ресуспендирования. По возможности оборудование, среда растворения и условия проведения испытаний должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов. Отступления от фармакопейных требований следует обосновать. Методики растворения с использованием фармакопейных или нефармакопейных типов приборов и условий необходимо валидировать. Как правило, для готовых лекарственных форм с быстрым высвобождением достаточно проводить испытания в одной точке (одно значение). Для готовых лекарственных форм с регулируемым высвобождением следует проводить выборочный контроль в нескольких фиксированных точках (несколько значений), через соответствующие интервалы. Критерии приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона отклонений, принимая во внимание профили растворения серий, показавших приемлемые характеристики *in vivo*. При выборе между испытанием на растворение или испытанием на распределение по размеру частиц (дисперсность) необходимо использовать данные фармацевтической разработки лекарственного растительного препарата. Испытание на растворение можно проводить как в рамках внутрипроизводственного контроля, так и в рамках выпускающего контроля, в зависимости от его значимости для рабочих характеристик продукции. Необходимо привести обоснование выбора между испытанием на растворение твердых лекарственных форм для приема внутрь и испытанием на распределение по размеру частиц;

и) испытание на распределение частиц по размеру целесообразно включать в спецификацию для пероральных суспензий. При необходимости выбора между проведением испытаний на растворение или на распределение частиц по размеру следует руководствоваться данными, полученными в процессе разработки лекарственной формы. Испытание на распределение частиц по размеру можно проводить как в рамках внутрипроизводственного контроля, так и в рамках выпускающего контроля, в зависимости от его значимости для рабочих характеристик продукции. Если в ходе разработки лекарственной формы было подтверждено быстрое

высвобождение лекарственного вещества, то испытание на распределение частиц по размеру в спецификацию можно не включать. При соответствующем обосновании допускается проводить испытание на распределение частиц по размеру взамен испытания на растворение. Критерии приемлемости должны включать допустимое распределение частиц по размеру (в процентах от общего числа частиц в заданном диапазоне размеров) и показывать долю (в процентах) для интервалов разных размеров частиц. Следует четко определить средний, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц. Критерии приемлемости распределения по размерам частиц следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона отклонений, принимая во внимание как профили растворения серий, показавших приемлемые характеристики *in vivo*, так и предполагаемое применение лекарственного растительного препарата. В процессе разработки лекарственного растительного препарата следует исследовать потенциальную возможность увеличения размера частиц, и результаты данных исследований необходимо учитывать при установлении критериев приемлемости;

к) испытание на редиспергируемость (восстановление дисперсности) включают в спецификацию для пероральных суспензий, образующих осадок в процессе хранения и устанавливают для него критерии приемлемости в отношении редиспергируемости. Приемлемым вариантом испытания на редиспергируемость является испытание на взбалтывание. В этом случае следует указать метод взбалтывания (механический или ручной) и четко определить время ресуспендирования, исходя из данных, полученных в процессе разработки лекарственной формы. Допускается проведение выборочных испытаний серии или исключение данного показателя из спецификации на основании информации, полученной на стадии разработки;

л) испытание на реологические свойства (вязкость) – целесообразно включить в спецификацию для относительно вязких растворов или суспензий. Следует указать аналитическую методику определения реологических свойств (вязкости) и установить критерии приемлемости. Для обоснования выборочных испытаний серии или исключения данного показателя из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки;

м) испытания на удельный вес (плотность) – целесообразно включать в спецификацию на пероральные суспензии, а также вязкие или неводные растворы. Испытание допускается проводить в рамках контроля в процессе производства;

н) время растворения – включается в спецификацию для сухих порошков, которые предназначены для восстановления (реконституции). Выбор растворителя должен быть обоснован. Для обоснования выборочных испытаний серии или исключения данного показателя из спецификации может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки;

о) испытание на содержание влаги – целесообразно включить в спецификацию и установить критерии приемлемости в некоторых случаях для пероральных

лекарственных растительных препаратов, требующих растворения. Метод определения содержания влаги устанавливают на основании информации, полученной на стадии разработки лекарственного растительного препарата. Если на данной стадии достоверно описано влияние на лекарственный растительный препарат поглощенной влаги, то обычно достаточно проведения испытания "Потеря в массе при высушивании". В определенных случаях (например, в препаратах, содержащих эфирные масла) требуется проведение специфического испытания (например, титрования по методу Карла Фишера).

Испытания и критерии приемлемости для лекарственных растительных препаратов, содержащих исключительно лекарственное растительное сырье (растительные чаи, сборы)

69. В спецификацию на все виды лекарственных растительных препаратов, содержащих исключительно лекарственное растительное сырье включают следующие испытания и критерии приемлемости:

а) испытания на потерю в массе при высушивании следует включить в спецификацию если это испытание не выполнялось в рамках контроля лекарственного растительного сырья, а также в зависимости от части растений, которые использованы для получения лекарственного растительного препарата;

б) испытания на подлинность – должны быть специфичными для лекарственного растительного сырья, входящего в состав лекарственного растительного препарата, давать возможность обнаруживать отличие между разными компонентами лекарственного растительного сырья и суррогатами (нежелательными примесями), которые могут присутствовать. Как правило они проводятся с помощью методов хроматографии. Для подтверждения подлинности также можно использовать установление микроскопических и макроскопических характеристик (при наличии соответствующего обоснования);

в) испытание на чистоту включает в себя определение сопутствующих примесей и суррогатов (например, если известны токсичные примеси и суррогаты в лекарственном растительном сырье);

г) испытания на однородность массы (среднюю массу пакета) (например, растительного чая) включает в себя установление критериев приемлемости для отклонений массы и (или) объема заполнения. Следует использовать фармакопейные методы. При наличии обоснования испытания можно проводить в рамках внутрипроизводственного контроля, при этом критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Данный подход можно применять к однодозным и многодозным лекарственным формам. За единицу дозирования принимают стандартную дозу, принимаемую пациентом. В контрольном испытании эту однократную дозу можно определить прямым измерением или рассчитать, исходя из измеренной общей массы или объема лекарственного растительного сырья,

разделенных на общее ожидаемое количество доз. Если в состав упаковки входит устройство для дозирования, то его следует использовать для измерения дозы. В противном случае следует использовать стандартную меру объема. Используемое устройство для дозирования обычно выбирают в процессе разработки;

д) испытания на количественное определение применяется для лекарственных растительных препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье, в состав которого входят компоненты с известной терапевтической активностью, необходимы валидированные и подробно описанные методики количественного определения этих компонентов. При необходимости, в спецификацию включают специфическую методику, позволяющую установить стабильность лекарственного растительного сырья в лекарственном растительном препарате. Неспецифическое определение (в случае его обоснования) следует сочетать с соответствующим специфическим испытанием. Например, количественное определение гликозидов антрахинонового ряда спектрофотометрическим методом можно дополнить специфическим испытанием на идентификацию (подлинность) (характеристической хроматограммой). Если в состав лекарственного растительного препарата входит лекарственное растительное сырье, в отношении которого отсутствует информация о компонентах, ответственных за терапевтическую активность, необходимо проводить количественное определение активных или аналитических маркеров или другие обоснованные испытания. Выбор маркеров необходимо обосновать. Для лекарственных растительных препаратов, в состав которых входит только лекарственное растительное сырье без каких-либо вспомогательных веществ, метод количественного определения может быть включен в спецификацию на исходное лекарственное растительное сырье. В случаях многокомпонентных лекарственных растительных препаратов, когда количественное определение каждого вида лекарственного растительного сырья не представляется возможным, необходимо обосновать, каким образом гарантируется и контролируется воспроизводимость состава готового лекарственного растительного препарата;

е) испытание на размер частиц подлежит включению производителем в спецификацию для данной группы лекарственных растительных препаратов;

ж) испытание на микробиологическую чистоту допускается не проводить для каждой серии, если осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации. Представляется целесообразным проведение периодических испытаний. При необходимости следует устанавливать критерии приемлемости относительно общего количества аэробных микроорганизмов, грибов, отсутствия отдельных нежелательных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует определять с использованием

фармакопейных или других валидированных методик, а частота и время проведения выборочного контроля в процессе производства должны быть обоснованы накопленными экспериментальными данными.

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан