

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

1
2
3
4
5
6
7

РУКОВОДСТВО
по выбору тестов и критериев приемлемости
в спецификациях на препараты
из лекарственного растительного сырья

8

1. Общие положения

9 1. Настоящее Руководство содержит общие принципы по
10 составлению и обоснованию спецификаций на лекарственное
11 растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции)
12 и лекарственные растительные препараты для их регистрации
13 в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных
14 средств для медицинского применения, утвержденными решением
15 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78
16 (далее – Правила).

17 2. Настоящее Руководство неразрывно связано с руководством по
18 качеству лекарственных растительных препаратов, утверждаемым
19 Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия).

20 3. В отношении лекарственных растительных препаратов
21 традиционного применения введена процедура упрощенной
22 регистрации в соответствии с разделом 15.2 приложения № 1
23 к Правилам. Качество лекарственного растительного препарата
24 не гарантируется его длительным традиционным применением,
25 поэтому все общие принципы обеспечения качества применимы

26 и в отношении лекарственных растительных препаратов
27 с упрощенным регистрационным досье.

28 4. Лекарственные растительные препараты с упрощенным
29 регистрационным досье могут дополнительно содержать витамины
30 и (или) минералы. Для таких препаратов в настоящем Руководстве
31 приведены специальные указания, касающиеся смесей
32 лекарственного растительного сырья (растительных фармацевтических
33 субстанций) с витаминами и (или) минералами. Кроме того,
34 качество, спецификации и документация на каждый витамин и минерал
35 должны соответствовать документам и нормативным актам, входящими
36 в право Союза.

37 5. Спецификация – перечень испытаний, ссылок на
38 аналитические и биологические методики, а также соответствующие
39 критерии приемлемости (допустимые нормы), представляющие
40 собой численные (количественные) пределы, диапазоны и другие
41 критерии для описанных испытаний. В спецификации задается набор
42 критериев, которым должны соответствовать лекарственное
43 растительное сырье (растительная фармацевтическая субстанция)
44 или лекарственный растительный препарат, чтобы считаться
45 пригодными для своего целевого назначения. «Соответствие
46 спецификации» означает, что лекарственное растительное сырье
47 (растительная фармацевтическая субстанция) и (или) лекарственный
48 растительный препарат соответствует критериям приемлемости,
49 указанным в спецификации, если они выдерживают испытания
50 с помощью установленных в регистрационном досье аналитических
51 методик.

52 6. Спецификации являются обязательными стандартами качества,
53 которые предлагаются и обосновываются производителем

54 и утверждаются уполномоченным органом в качестве условий
55 регистрации.

56 7. Спецификации являются частью общей стратегии контроля
57 качества лекарственного растительного сырья (растительной
58 фармацевтической субстанции) и лекарственного растительного
59 препарата, направленной на обеспечение качества и постоянство
60 свойств лекарственного растительного препарата. Другими элементами
61 этой стратегии являются:

62 установление характеристик, на основе которых составляются
63 спецификации, в ходе разработки продукта;

64 соблюдение Правил надлежащей производственной практики
65 Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета
66 Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77
67 (далее – Правила надлежащей производственной практики) и правил
68 надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения
69 исходного сырья растительного происхождения, утверждаемых
70 Комиссией;

71 валидированный процесс производства, например, испытания
72 сырья;

73 внутрипроизводственный контроль, испытания стабильности
74 и т. д.

75 8. В случае лекарственных растительных препаратов
76 спецификации, как правило, составляются на лекарственное
77 растительное сырье, растительную фармацевтическую субстанцию
78 и сам лекарственный растительный препарат. Спецификации
79 предназначены, прежде всего, для определения качества лекарственного
80 растительного сырья (растительной фармацевтической субстанции)
81 или лекарственных растительных препаратов, а не для установления

82 их полной характеристики и должны акцентировать внимание
83 на показателях качества, подтверждающих безопасность
84 и эффективность.

85 9. Качество лекарственного растительного сырья, растительных
86 фармацевтических субстанций и лекарственных растительных
87 препаратов определяется качеством исходного сырья
88 растительного происхождения, разработкой, внутрипроизводственным
89 контролем, контролем соответствия Правилам надлежащей
90 производственной практики и валидацией процесса производства,
91 а также спецификациями, применяемыми к лекарственному
92 растительному сырью, растительным фармацевтическим субстанциям
93 и лекарственным растительным препаратам на протяжении процесса
94 разработки и производства.

95 10. В настоящем Руководстве рассматриваются спецификации,
96 т. е. составляющие их испытания, аналитические методики и критерии
97 приемлемости, используемые для обеспечения качества лекарственного
98 растительного сырья (растительных фармацевтических субстанций)
99 и лекарственных растительных препаратов на момент
100 выпуска и в течение срока годности. Спецификации являются
101 важным, но не единственным, компонентом обеспечения качества.
102 Чтобы обеспечить постоянное производство лекарственного
103 растительного сырья (растительных фармацевтических субстанций)
104 и лекарственных растительных препаратов высокого качества
105 необходимо учитывать все вышеперечисленные положения.

106 11. Положения настоящего Руководства применимы к
107 находящимся на этапе регистрации или зарегистрированным
108 лекарственным растительным препаратам.

109 12. Положения Руководства не касаются находящихся на этапе

110 клинической разработки лекарственного растительного сырья
111 (растительных фармацевтических субстанций) и лекарственных
112 растительных препаратов, однако их следует принимать во внимание
113 для обеспечения последующей регистрации.

114 13. В настоящем Руководстве приводятся рекомендации
115 относительно критериев приемлемости, которые необходимо
116 разработать для всего лекарственного растительного сырья
117 (всех растительных фармацевтических субстанций) и лекарственных
118 растительных препаратов, т. е. универсальные критерии приемлемости,
119 а также специальные критерии, предусмотренные для
120 отдельного лекарственного растительного сырья (растительной
121 фармацевтической субстанции) и (или) готовых лекарственных
122 форм лекарственных растительных препаратов.

123 14. Настоящее Руководство отражает передовые достижения на
124 момент его написания, но не является всеобъемлющим. Непрерывно
125 возникают новые аналитические методики и модификации
126 существующих методик. При достаточном обосновании их также
127 следует использовать.

128 15. Приведенные в настоящем Руководстве положения необходимо
129 учитывать при разработке и обосновании спецификаций.
130 Они не являются универсальными, но каждое из них должно
131 рассматриваться в определенных обстоятельствах.

132 16. Настоящее Руководство содержит положения в виде краткого
133 описания случаев, при которых оно может быть применимо. Как
134 правило, детализированные подходы и предложения по реализации
135 этих положений должны быть обоснованы заявителем и одобрены
136 соответствующим уполномоченным органом (экспертной организацией)
137 до их ввода в действие.

139 17. Для целей настоящего Руководства используются понятия,
140 которые означают следующее:

141 «квантификация» (quantification) – способ доведения растительной
142 фармацевтической субстанции до четко определенного компонентного
143 состава исключительно путем смешивания разных серий
144 лекарственного растительного сырья и (или) растительных
145 фармацевтических субстанций (например, приведенные экстракты);

146 «компоненты с известной терапевтической активностью»
147 (constituents with known therapeutic activity) – вещества или группа
148 веществ, химическое строение которых установлено и вклад
149 которых в терапевтическую активность лекарственного растительного
150 сырья, растительной фармацевтической субстанции или лекарственного
151 растительного препарата известен;

152 «критерии приемлемости» (acceptance criteria) – численные
153 пределы, диапазоны или другие соответствующие интервалы для
154 оценки результатов испытаний;

155 «лекарственное растительное сырье» (herbal substances) – свежие
156 или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники
157 или их части, цельные или измельченные, используемые для
158 производства лекарственных средств. Некоторые экссудаты (например,
159 гуммиарабик, камеди), не подвергавшиеся специальной обработке,
160 также считаются лекарственным растительным сырьем. Лекарственное
161 растительное сырье точно определяется используемой частью растения
162 и ботаническим названием в соответствии с биномиальной системой
163 (род, вид, разновидность и автор);

164 «лекарственный растительный препарат» (herbal medicinal
165 products) – лекарственный препарат, содержащий в качестве активных

166 компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или)
167 препараты на его основе;

168 «лекарственные растительные препараты с упрощенным
169 регистрационным досье» (traditional herbal medicinal products) –
170 лекарственные препараты для человека, которые удовлетворяют
171 условиям, изложенным в разделе 15.2 приложения 1 к Правилам;

172 «маркеры» (markers) – компоненты или группы компонентов
173 лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической
174 субстанции или лекарственных растительных препаратов, химический
175 состав которых определен, представляющие интерес с позиций
176 контроля качества, независимо от того, обладают ли они
177 терапевтической активностью. Маркеры служат для расчета количества
178 лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической
179 субстанции в готовом лекарственном препарате, если маркер был уже
180 количественно определен в лекарственном растительном сырье или
181 в растительной фармацевтической субстанции;

182 Существуют две категории маркеров:

183 активные маркеры (active markers) – компоненты или группы
184 компонентов, которые, как правило, вносят вклад в терапевтическую
185 активность.

186 аналитические маркеры (analytical markers) – компоненты или
187 группы компонентов, которые служат исключительно для
188 аналитических целей;

189 «нативная растительная фармацевтическая субстанция» (genuine
190 (native) herbal preparation) – растительная фармацевтическая субстанция
191 без вспомогательных веществ, даже если по технологическим причинам
192 такой продукт не доступен. В то же время мягкие и жидкие

193 растительные фармацевтические субстанции могут содержать то или
194 иное количество растворителя (экстрагента);

195 «продукт разложения» (degradation product) – любая примесь,
196 образующаяся в результате химического преобразования активного
197 вещества в ходе технологического процесса и (или) хранения за счет
198 воздействия света, тепла, pH, воды, реакции со вспомогательным
199 веществом или первичной упаковкой. В связи с особым характером
200 растений для лекарственного растительного сырья, растительных
201 фармацевтических субстанций или готовых лекарственных препаратов
202 обычно следует указать в спецификации только те продукты
203 разложения, которые играют важную токсикологическую роль;

204 «растительные фармацевтические субстанции», «продукты из
205 растительного сырья» (herbal preparation) – субстанции (продукты),
206 получаемые после обработки растительного сырья с помощью таких
207 методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование,
208 очистка, концентрирование и ферментация. К таким продуктам
209 относятся мелкоизмельченное или порошкообразное растительное
210 сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки
211 и обработанные эксудаты;

212 «растительные чаи» (herbal teas) – свежеприготовленные водные
213 извлечения из одного или нескольких видов лекарственного
214 растительного сырья, полученные путем заваривания, настаивания или
215 вымачивания. Растительные чаи, как правило, поставляются
216 в нерасфасованной форме или расфасованные в саше;

217 «спецификация» – перечень показателей качества, ссылок на
218 аналитические методики и испытания и нормы, представляющие собой
219 численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии
220 для указанных показателей качества. В спецификации задается набор

221 критериев, которым должны соответствовать лекарственное
222 растительное сырье (растительная фармацевтическая субстанция)
223 и (или) лекарственный растительный препарат, чтобы считаться
224 пригодным для своего целевого назначения. Считается, что материал
225 или продукция соответствует требованиям спецификации, если при
226 испытаниях по принятым методикам испытаний он удовлетворяет
227 заданным критериям приемлемости;

228 «специфические испытания» (specific test) – испытания,
229 применяемые к конкретному лекарственному растительному сырью
230 (растительной фармацевтической субстанции) или конкретному
231 лекарственному растительному препарату в зависимости от их
232 специфических свойств и (или) назначения;

233 «стандартизация» (standardisation) – способ доведения
234 лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической
235 субстанции) до четко определенного состава компонента или группы
236 компонентов с известной терапевтической активностью добавлением
237 вспомогательных веществ или смешиванием серий лекарственного
238 растительного сырья и (или) растительных фармацевтических
239 субстанций (например, стандартизированные экстракты);

240 «универсальные испытания» (universal test) – испытания,
241 потенциально применимые ко всему лекарственному растительному
242 сырью (растительным фармацевтическим субстанциям) или всем
243 лекарственным растительным препаратам, например, описание,
244 подлинность, количественное определение и испытание на примеси;

245 «экстрагенты» (extraction solvents) – растворители, используемые в
246 процессе экстрагирования.

247 III. Указания по выбору тестов и критериев
248 в спецификациях на препараты из лекарственного
249 растительного сырья

250 1. Характеристики

251 18. Постоянство качества продукции растительного
252 происхождения можно гарантировать только в тех случаях, если точно
253 определен состав лекарственного растительного сырья. Поэтому
254 характеристика лекарственного растительного сырья (растительных
255 фармацевтических субстанций) или лекарственных растительных
256 препаратов, которая включает в себя подробный анализ
257 морфологических и фитохимических свойств растений и детальное
258 описание процесса производства лекарственных растительных
259 препаратов, является необходимым условием, позволяющим
260 разрабатывать полные и обоснованные спецификации.

261 19. Критерии приемлемости в первую очередь должны быть
262 установлены и обоснованы на основе информации из серий,
263 используемых для доклинических (клинических) исследований или на
264 основе информации из соответствующих литературных источников.
265 Тем не менее, должны быть приняты во внимание другие данные по
266 сериям (используемым для валидации производства, исследований
267 стабильности), а также по произведенным ранее сериям.

268 20. Подробное определение характеристик обычно выполняется
269 только на этапах разработки и при необходимости внесения
270 существенных изменений в технологический процесс. При
271 необходимости, на момент подачи документов для регистрации
272 производителю необходимо иметь собственные соответствующие
273 стандартные образцы (первичные и рабочие) для определения

274 подлинности и количественного определения компонентов состава
275 производственных серий.

276 Макроскопическая (микроскопическая) характеристика

277 21. Макроскопическая (микроскопическая) характеристика должна
278 включать характерные свойства (признаки), позволяющие отличить
279 лекарственное растительное сырье от потенциальных примесей
280 (суррогатов).

281 Фитохимическая характеристика

282 22. К фитохимической характеристике относятся аналитические
283 данные по компонентам состава, включая компоненты с известной
284 терапевтической активностью и соединения, пригодные для
285 использования в качестве активных маркеров или аналитических
286 маркеров. Фитохимическая характеристика включает
287 характеристическую хроматограмму – метод «отпечатков пальцев».

288 Примеси

289 23. Примеси можно классифицировать следующим образом:

290 примеси, связанные с исходным материалом (действующими
291 веществами, вспомогательными веществами) и упаковочными
292 материалами;

293 технологические примеси, образующиеся в процессе
294 производства.

295 24. Помимо этого, для лекарственных растительных препаратов,
296 по мере возможности, необходимо учитывать следующие группы
297 примесей:

324 уменьшенный объем испытаний на остатки пестицидов в случае,
325 если для выращивания лекарственного растительного сырья
326 используются только органические удобрения без пестицидов и т. д.
327 и доказано отсутствие потенциального загрязнения от соседних
328 плантаций;

329 исключение или сокращение испытаний на микробиологическую
330 чистоту таких растительных фармацевтических субстанций, как
331 экстракты или настойки с высоким содержанием этилового спирта, если
332 это подтверждено научными данными (руководство по
333 микробиологическим показателям препаратов из лекарственного
334 растительного сырья, утверждаемое Комиссией).

335 3. Фармакопейные методы и критерии приемлемости

336 27. Следует применять испытания и критерии приемлемости,
337 содержащиеся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в
338 фармакопях государств – членов Союза.

339 4. Периодические (выборочные) испытания

340 28. Периодические или выборочные испытания – это проведение
341 определенных испытаний при выпуске на предварительно выбранных
342 сериях и (или) через заранее установленные интервалы. Например,
343 такой подход может быть применим к испытаниям на растворение, на
344 остаточные растворители и микробиологическим испытаниям для
345 твердых лекарственных форм (приложение № 2 к руководству по
346 составлению нормативного документа по качеству лекарственного
347 препарата, утверждаемому Комиссией). Иногда этот подход может быть
348 реализован после регистрации лекарственного растительного препарата

349 в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики и
350 одобрения уполномоченного органа (экспертной организации).

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

354 29. К лекарственным растительным препаратам применим подход,
355 заключающийся в установлении различных критериев приемлемости
356 показателей качества в спецификации на момент выпуска продукции в
357 сравнении со спецификацией в течение установленного срока годности.
358 В исключительных случаях такой подход может применяться для
359 лекарственного растительного сырья и растительных фармацевтических
360 субстанций, если это оправдано. Подход заключается в установлении
361 более жестких критериев для показателей качества в спецификации на
362 момент выпуска, чем в спецификации, применяемой в течение
363 установленного срока годности. Это может быть применимо для
364 количественного определения и определения уровня примесей
365 (продуктов разложения).

366 6. Испытания в процессе производства

367 30. Испытания в процессе производства – это испытания, которые
368 могут проводиться во время производства растительной
369 фармацевтической субстанции или лекарственного растительного
370 препарата; к ним не относятся испытания, выполняемые перед
371 выпуском серии продукции.

372 31. Испытания в процессе производства, проводимые с целью
373 корректировки технологических параметров в рамках рабочего
374 диапазона (например, контроль твердости и истираемости таблеток,

375 которые будут покрываться оболочкой) в спецификацию не
376 включаются.

377 32. Некоторые испытания, проводимые в процессе производства
378 (например, определение рН раствора) могут быть использованы для
379 подтверждения соответствия требованиям спецификации на готовую
380 продукцию при условии, если это испытание включено в спецификацию
381 и критерии его приемлемости аналогичны или более жесткие.

382 7. Альтернативные методики

383 33. Под альтернативными методиками понимают методики
384 испытаний, которые могут быть использованы для измерения
385 (определения) какого – или показателя (признака) и обеспечивают
386 контроль качества лекарственного растительного сырья (растительных
387 фармацевтических субстанций) или лекарственных растительных
388 препаратов в той же, или в большей степени, что официальные
389 методики. Например, для таблеток, если подтверждено, что в процессе
390 производства уровень продуктов разложения не увеличивается,
391 допустимо для выходного контроля вместо официально принятого
392 хроматографического метода испытаний использовать
393 спектрофотометрический метод. Тем не менее, для подтверждения
394 соответствия критериям приемлемости в течение установленного срока
395 годности препарата следует по-прежнему применять
396 хроматографический метод.

397 8. Современные методы

398 34. Существующие аналитические методы непрерывно
399 совершенствуются, также разрабатываются новые аналитические
400 методы. Необходимо внедрять новые современные аналитические

401 методы, если их использование обеспечит дополнительные гарантии
402 качества или это обосновано иными причинами.

403 9. Стандартный образец

404 35. Стандартный образец или стандартный материал предназначен
405 для использования в качестве стандарта в испытании на подлинность
406 или испытании на содержание примесей. Для лекарственного
407 растительного препарата стандартным образцом могут быть:

408 гербарный образец лекарственного растительного сырья;
409 образец растительной фармацевтической субстанции (экстракт
410 или настойка);

411 вещество с известным химическим составом, например,
412 компонент с известной фармакологической эффективностью;

413 активный или аналитический маркер;

414 известная примесь.

415 36. Качество стандартного образца должно соответствовать его
416 назначению. Необходимо контролировать состав стандартных образцов
417 лекарственного растительного сырья и растительных фармацевтических
418 субстанций, предназначенных для количественных испытаний, а их
419 чистота должна определяться только с помощью валидированных
420 аналитических методик.

421 Гербарные образцы

422 37. В случае, если лекарственное растительное сырье не описано в
423 Фармакопее Союза и фармакопеех государств-членов, необходимо
424 наличие гербарного образца растения или его части (например, если
425 растение – дерево и т. п.).

426 10. Статистический анализ

427 38. Представленные в отчете данные количественных испытаний
428 при необходимости должны сопровождаться соответствующим
429 статистическим анализом.

430 39. Методы статистического анализа, включая их обоснование и
431 подтверждение, необходимо описывать полностью. Описание должно
432 быть достаточно ясным, чтобы была возможность проводить
433 независимое вычисление представленных результатов.

434 IV. Спецификации: определение и обоснование

435 1. Определение спецификаций

436 40. Спецификация определяется как перечень испытаний, ссылок
437 на аналитические и биологические методики, а также соответствующие
438 критерии приемлемости (допустимые нормы), представляющие собой
439 численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии
440 для описанных испытаний. В спецификации задается набор критериев,
441 которым должно соответствовать лекарственное растительное сырье,
442 (растительная фармацевтическая субстанция) и (или) лекарственный
443 растительный препарат, чтобы считаться пригодным для своего
444 целевого назначения. «Соответствие спецификации» означает, что
445 лекарственное растительное сырье (растительная фармацевтическая
446 субстанция) и (или) лекарственный растительный препарат
447 соответствует критериям приемлемости, указанным в спецификации,
448 если они выдерживают испытания с помощью предписанных
449 аналитических методик.

450 41. Спецификации являются обязательными стандартами качества,
451 которые предлагаются и обосновываются производителем и
452 утверждаются уполномоченным органом.

453 42. Кроме испытаний готовой продукции спецификации могут
454 включать межоперационные и периодические (выборочные) испытания.
455 В таких случаях в спецификации следует указать, какие испытания
456 проводятся рутинно, какие периодически.

457 43. Лекарственное растительное сырье (растительная
458 фармацевтическая субстанция) и (или) лекарственный растительный
459 препарат должны соответствовать критериям приемлемости.

460 44. Следует отметить, что для внесения изменения в спецификации
461 после утверждения заявки потребуются предварительное одобрение
462 уполномоченного органа (экспертной организации).

463 Обоснование спецификаций

464 45. Разработка спецификаций для лекарственного растительного
465 сырья (растительной фармацевтической субстанции) и (или)
466 лекарственного растительного препарата является частью общей
467 стратегии управления качеством, которая включает:

468 контроль исходного сырья и вспомогательных веществ;
469 контроль в процессе производства;
470 валидацию;
471 испытания стабильности;
472 контроль однородности серии.

473 В совокупности эти элементы гарантируют поддержание
474 надлежащего качества лекарственного растительного сырья
475 (растительной фармацевтической субстанции) и (или) лекарственного
476 растительного препарата.

477 46. Поскольку назначение спецификации – это подтверждение
478 качества лекарственного растительного препарата, а не конкретных
479 характеристик лекарственного растительного препарата, производитель

480 должен представить обоснование для включения и (или) исключения из
481 спецификации конкретных показателей качества.

482 47. Приведенные ниже пункты должны быть приняты во внимание
483 при установлении научно обоснованных спецификаций.

484 2. Спецификации на лекарственное растительное сырье

485 48. Спецификация на лекарственное растительное сырье должна
486 содержать:

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

490 макро и микроскопическую характеристику, фитохимическую
491 характеристику (подлинность, количественное определение, испытания
492 на предельное содержание для компонентов с известной
493 терапевтической активностью, маркеров, токсичных компонентов);

494 данные о биологической (географической) изменчивости;

495 описание условий выращивания, сбора, сушки
496 (микробиологическая контаминация, афлатоксины, токсичные
497 элементы, радионуклиды и др.);

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

500 описание профиля и стабильности компонентов.

501 Спецификации на растительные 502 фармацевтические субстанции

503 49. Спецификация на растительную фармацевтическую
504 субстанцию должна содержать:

505 требования к качеству лекарственного растительного сырья;

506 информацию о растительной фармацевтической субстанции
507 (соотношение исходного сырья и полученного экстракта, содержание
508 экстракционного растворителя (растворителей));

509 описание метода приготовления растительной фармацевтической
510 субстанции;

511 перечень компонентов состава – компоненты с известной
512 терапевтической активностью, активные (аналитические) маркеры,
513 другие компоненты состава (подлинность, количественное определение,
514 испытания на предельное содержание);

515 условия сушки (например, микробиологическая контаминация,
516 остаточные растворители в экстрактах и т. п.);

517 профиль и стабильность компонентов состава;

518 микробиологическая чистота при хранении;

519 серии, задействованные в доклинических (клинических)
520 испытаниях (оценка безопасности и определение эффективности), если
521 применимо.

522 Спецификации для готовых лекарственных 523 растительных препаратов

524 50. Спецификация для готовых лекарственных растительных
525 препаратов должна содержать:

526 данные о качестве лекарственного растительного сырья и (или)
527 растительных фармацевтических субстанций;

528 описание технологического процесса (влияние температуры,
529 остаточные растворители и т. п.);

530 профиль и стабильность активных компонентов (состава) при
531 упаковке;

532 серии, задействованные в доклинических (клинических)
533 испытаниях (оценка безопасности и определение эффективности), если
534 применимо.

535 51. Спецификация должна быть основана на данных разработки
536 (доклинические, клинические испытания, исследования стабильности,
537 валидационные испытания), литературных источников и данных о ранее
538 произведенных сериях (при наличии).

539 52. Спецификации следует разрабатывать с учетом
540 технологических процессов, особенно при наличии продуктов
541 разложения (примесей) компонентов лекарственного препарата и
542 технологических примесей. Изменение технологического процесса и
543 продукты разложения, которые образуются во время хранения, могут
544 привести к тому, что продукция будет отличаться от серий,
545 задействованных в доклинических (клинических) испытаниях.
546 Значимость подобных изменений необходимо оценить.

547 53. Учитывая сложный состав лекарственных растительных
548 препаратов, нельзя предполагать наличие единственного метода
549 количественного определения (показателя для контроля) стабильности
550 лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической
551 субстанции) и лекарственного растительного препарата. Поэтому
552 заявитель должен предложить ряд специфичных испытаний и
553 испытаний стабильности, с помощью которых можно гарантированно
554 определить изменения в качестве лекарственного препарата на
555 протяжении всего срока годности.

556 54. Перечень включаемых испытаний зависит от конкретного
557 лекарственного препарата.

558 55. Заявители должны соблюдать требования к исследованию
559 стабильности препаратов из лекарственного растительного сырья,

560 утверждаемые Комиссией.

561 3. Универсальные испытания и критерии приемлемости

562 56. При разработке проектов универсальных (общего характера)
563 испытаний и критериев приемлемости следует придерживаться
564 рекомендаций руководства по валидации аналитических методик,
565 утверждаемого Комиссией.

566 Лекарственное растительное сырье

567 57. Лекарственное растительное сырье представляет собой
568 разнообразный спектр как цельного растения, так и его частей, в том
569 числе листья, траву, корни, цветы, семена, кору и т. д. Всеобъемлющая
570 спецификация должна быть разработана для каждого вида
571 лекарственного растительного сырья, даже если исходным материалом
572 для производства лекарственного растительного препарата является
573 растительная фармацевтическая субстанция.

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

578 59. Спецификация должна быть разработана на основе последних
579 научных данных и представлена таким же образом, как в монографиях
580 Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в монографиях
581 фармакопей государств-членов.

582 60. Ко всем видам лекарственного растительного сырья в целом
583 применимы следующее испытания и критерии приемлемости:

584 а) качественная характеристика ботанического источника,
585 использованной части растения и его состояния (целое растение, его

586 часть, порошкообразное, свежее, сухое), географический источник
587 (источники) и условия получения лекарственного растительного сырья;

588 б) характерные признаки – качественная характеристика
589 органолептических свойств с указанием отличительных признаков,
590 макро и микроскопические ботанические особенности лекарственного
591 растительного сырья;

592 в) подлинность – испытания подлинности должны предоставлять
593 возможность различать родственные виды и (или) выявлять возможное
594 присутствие нежелательных примесей (суррогатов). Испытания
595 подлинности лекарственного растительного сырья должны быть
596 специфичными; они, как правило, включают комбинацию из трех и
597 более испытаний: макроскопические признаки, микроскопические
598 признаки, хроматографические методы, химические реакции;

599 г) испытания:

600 посторонние включения;

601 общая зола;

602 зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте;

603 экстрактивные вещества растворимые в воде;

604 экстрактивные вещества;

605 размер частиц – в некоторых случаях для лекарственного
606 растительного сырья, предназначенного для производства травяных
607 чаев или твердых лекарственных растительных препаратов, размер
608 частиц может оказывать существенное влияние на скорость
609 растворения, биодоступность и (или) стабильность. В таких случаях,
610 должно проводиться определение дисперсного состава (распределения
611 частиц по размеру) лекарственного растительного сырья с
612 использованием соответствующей методики, и должны быть

613 установлены критерии приемлемости. Размер частиц может также
614 влиять на время распадаемости твердых лекарственных форм;

615 содержание влаги – если лекарственное растительное сырье
616 гигроскопично, то это испытание необходимо включить в
617 спецификацию. Обоснованием критериев приемлемости должны
618 служить данные о влиянии поглощения влаги. Для растительного сырья,
619 не описанного в Фармакопее Союза и в фармакопеех государств-членов,
620 критерии приемлемости должны быть обоснованы с учетом данных о
621 поглощении влаги. Приемлемыми методами определения являются
622 «Потеря в массе при высушивании» или специфический метод
623 определения содержания влаги (для растений, содержащих эфирные
624 масла);

625 примеси –неорганические примеси, токсичные (тяжелые) металлы.
626 Необходимость включения испытаний и определение критериев
627 приемлемости для неорганических примесей должна быть изучена в
628 ходе разработки и основана на данных видовой специфичности
629 растения, условий его выращивания и процесса производства. При
630 установлении критериев приемлемости в первую очередь необходимо
631 руководствоваться соображениями безопасности. Там, где это
632 обосновано, методики и критерии приемлемости для показателя
633 «сульфатная зола (остаток после прокаливания)» должны следовать
634 требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям
635 фармакопей государств-членов;

636 микробиологическая чистота – рекомендуется указывать общее
637 количество аэробных микроорганизмов, общее количество дрожжей и
638 плесневых грибов, и отсутствие специфических микроорганизмов. При
639 рассмотрении вопроса о включении других возможных патогенов
640 (например, *Campylobacter* и *Listeria* видов) следует учитывать источник

641 лекарственного растительного сырья в дополнение к тем, которые
642 указаны в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех
643 государств-членов. Определение микробиологической чистоты
644 проводят с использованием фармакопейных или иных валидированных
645 методов. Рекомендации по критериям приемлемости приводятся в
646 Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств-
647 членов;

648 микотоксины (афлатоксины, охратоксин А) – необходимо
649 учитывать возможность контаминации микотоксинами. Для контроля
650 содержания микотоксинов следует использовать соответствующие
651 валидированные методики и обосновать критерии приемлемости;

652 пестициды, фумиганты – необходимо подробно рассмотреть
653 потенциальную возможность присутствия остатков пестицидов,
654 фумигантов и т. п. При необходимости, для контроля содержания
655 возможных остатков следует использовать соответствующие
656 валидированные методики и обосновывать критерии приемлемости;

657 радиоактивность – все лекарственное растительное сырье должно
658 быть проверено на радионуклиды;

659 другие испытания (например, коэффициент набухания).

660 Количественное определение

661 61. Для лекарственного растительного сырья, в состав которого
662 входят компоненты с известной терапевтической активностью или
663 активные маркеры, необходима детально описанная методика их
664 количественного определения. По возможности, для контроля
665 стабильности лекарственного растительного сырья в спецификацию
666 следует включить специфический метод количественного определения.

667 62. В тех случаях, где обосновано использование
668 неспецифического метода количественного определения, для
669 достижения полной специфичности можно использовать другие
670 вспомогательные методики испытаний.

671 63. Для лекарственного растительного сырья, в отношении
672 которого отсутствует информация о составляющих компонентах,
673 ответственных за терапевтическую активность, необходимо проводить
674 количественное определение активных (аналитических) маркеров.
675 Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована.
676 Например, обоснованием может быть ссылка на метод количественного
677 определения маркера в соответствующей монографии Фармакопеи
678 Союза, а при отсутствии в ней – в соответствующих монографиях
679 фармакопей государств-членов.

680 Растительные фармацевтические субстанции

681 64. Растительные фармацевтические субстанции разнообразны по
682 характеру: от простых, измельченных материалов до экстрактов,
683 настоек, масел и смол. Для каждой растительной фармацевтической
684 субстанции должна быть разработана подробная и полная
685 спецификация.

686 65. Ко всем растительным фармацевтическим субстанциям
687 в целом применимы следующие испытания и критерии приемлемости:

688 а) определение – информация о ботаническом происхождении и
689 типе продукта (сухой, жидкий экстракт и т. п.); соотношение
690 лекарственного растительного сырья в продукте ;

691 б) характерные признаки – качественная характеристика
692 органолептических свойств;

693 в) подлинность – испытания подлинности должны предоставлять

694 возможность различать суррогаты (нежелательные примеси) и быть
695 специфическими для испытуемого продукта. Подтверждение
696 подлинности только на основании времени удерживания в
697 хроматографическом испытании не считается специфическим.
698 Приемлемым считается сочетание хроматографических испытаний
699 (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных испытаний в
700 одной процедуре, например, ВЭЖХ/УФ-спектр, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС;

701 г) испытания:

702 содержание влаги (для гигроскопичных продуктов) – для
703 проведения испытаний может быть приемлема методика «Потеря в
704 массе при высушивании», однако, в некоторых случаях (для продуктов,
705 содержащих эфирные масла) необходим специфический метод
706 определения содержания влаги. Обоснованием критериев приемлемости
707 должны служить данные о влиянии поглощения влаги.

708 примеси – остаточные растворители (в соответствии с
709 требованиями, изложенными в Фармакопее Союза, а при отсутствии в
710 ней – с требованиями, изложенными в фармакопее государств-членов);

711 неорганические примеси, тяжелые (токсичные) металлы –
712 необходимость включения испытаний и определение критериев
713 приемлемости для неорганических примесей должна быть изучена в
714 ходе разработки и основана на данных видовой специфичности
715 растения, его выращивания и процесса производства. Необходимо
716 предусмотреть потенциальную возможность концентрирования
717 токсичных остатков в процессе производства. Если технологический
718 процесс позволяет снизить содержание токсичных остатков, достаточно
719 проводить испытания только лекарственного растительного сырья. В
720 конечном счете, в основе устанавливаемых критериев приемлемости
721 должны лежать требования безопасности. Там, где это обосновано,

722 методики и критерии приемлемости для показателей «сульфатная зола
723 (остаток после прокаливания)», «тяжелые металлы» должны отвечать
724 требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям
725 фармакопей государств-членов;

726 микробиологическая чистота – следует указать общее количество
727 аэробных микроорганизмов, общее количество дрожжей и плесневых
728 грибов, а также отсутствие специфических бактерий. Определение
729 микробиологической чистоты проводят с использованием
730 фармакопейных или иных валидированных методик. Указания по
731 критериям приемлемости приводятся в Фармакопее Союза, а при
732 отсутствии в ней – в фармакопеях государств-членов;

733 микотоксины (афлатоксины, охратоесин А) – необходимо
734 учитывать возможность контаминации микотоксинами. Для контроля
735 содержания микотоксинов следует использовать соответствующие
736 валидированные методики и обосновывать критерии приемлемости;

737 пестициды, фумиганты и т. п. – необходимо подробно рассмотреть
738 потенциальную возможность присутствия остатков пестицидов,
739 фумигантов и т. п., с учетом анализа исходного лекарственного
740 растительного сырья. При необходимости для контроля содержания
741 возможных остатков следует использовать соответствующие
742 валидированные методики и обосновывать критерии приемлемости.

743 д) количественное определение – для растительных
744 фармацевтических субстанций, в состав которых входят компоненты с
745 известной терапевтической активностью или активные маркеры,
746 необходима детально описанная методика количественного
747 определения. По возможности, для контроля стабильности
748 лекарственного растительного сырья в спецификацию растительной
749 фармацевтической субстанции следует включить специфический метод

750 количественного определения. Если обосновано использование
751 неспецифического метода количественного определения, для
752 достижения полной специфичности можно использовать другие
753 вспомогательные аналитические методики. Например, количественное
754 определение антрагликозидов спектрофотометрическим методом можно
755 дополнить специфическим испытанием подлинности
756 (характеристическая хроматограмма – метод «отпечатков пальцев»).

757 Для растительных фармацевтических субстанций, в отношении которых
758 отсутствует информация о компонентах, ответственных за их
759 терапевтическую активность, или активных маркерах, необходимо
760 проводить количественное определение аналитических маркеров или
761 другие обоснованные испытания. Целесообразность выбора маркеров
762 должна быть обоснована.

763 **Витамины и минералы**
764 **в лекарственных растительных препаратах**

765 66. Для лекарственных растительных препаратов для
766 медицинского применения, содержащих в качестве вспомогательных
767 веществ витамины и (или) минералы, в целом применимы следующие
768 испытания и критерии приемлемости:

769 а) подлинность – испытания должны устанавливать подлинность
770 витаминов и (или) минералов;

771 б) количественное определение – необходимы валидированные
772 методики количественного определения витаминов и (или) минералов;

773 в) примеси – контроль содержания примесей следует проводить в
774 соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных
775 средствах и установлению требований к ним в спецификациях,
776 утверждаемыми Комиссией, статьями Фармакопеи Союза на
777 остаточные растворители, а при отсутствии в ней – статьями

778 фармакопей государств-членов на остаточные растворители.
779 Необходимо проводить мониторинг примесей, которые образуются при
780 разложении витаминов или минералов. Если представлено значительное
781 количество данных, полученных с помощью соответствующих
782 аналитических методик, доказывающих, что витамин (витамины) и
783 (или) минералы не разлагаются в данной конкретной рецептуре и при
784 конкретных условиях хранения, то испытания по определению
785 содержания продуктов разложения можно сократить или исключить (с
786 одобрения уполномоченного органа (экспертной организации)).

787 Лекарственные растительные препараты

788 67. Для всех лекарственных растительных препаратов в целом
789 применимы следующие испытания и критерии приемлемости:

790 а) описание – описание качественных характеристик
791 лекарственной формы (например, размер, форма, цвет). Критерии
792 приемлемости должны включать внешний вид в конце срока хранения.
793 Если в процессе хранения изменяется цвет, то целесообразно проводить
794 количественные испытания;

795 б) подлинность – испытания должны быть специфичными для
796 лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической
797 субстанции), входящих в состав готового лекарственного препарата и
798 давать возможность различать суррогаты (нежелательные примеси).
799 Подтверждение подлинности только на основании времени
800 удерживания в хроматографическом испытании не считается
801 специфическим. Приемлемым считается сочетание хроматографических
802 испытаний (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных
803 испытаний в одной процедуре, например, ВЭЖХ/УФ-спектр,
804 ВЭЖХ/МС или ГХ/МС. Для подтверждения подлинности

805 лекарственных растительных препаратов, содержащих
806 порошкообразное или измельченное лекарственное растительное сырье,
807 следует использовать микро- и макроскопическую характеристику в
808 сочетании с другими методами;

809 в) количественное определение – для лекарственных растительных
810 препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье и (или)
811 растительные фармацевтические субстанции, в состав которых входят
812 компоненты с известной терапевтической активностью, необходимы
813 валидированные и детально описанные методики количественного
814 определения этих компонентов. По возможности, для контроля
815 стабильности лекарственного растительного сырья и (или) растительной
816 фармацевтической субстанции, в спецификацию лекарственного
817 растительного препарата следует включить специфический метод
818 испытаний. В тех случаях, где обосновано использование
819 неспецифического метода количественного определения, для
820 достижения полной специфичности можно использовать другие
821 вспомогательные аналитические методики. Например, количественное
822 определение антрагликозидов спектрофотометрическим методом можно
823 дополнить специфическим испытанием подлинности
824 (характеристическая хроматограмма – метод «отпечатков пальцев»).

825 Если в состав лекарственного растительного препарата входит
826 лекарственное растительное сырье и (или) растительные
827 фармацевтические субстанции, в отношении которых отсутствует
828 информация о компонентах, ответственных за их терапевтическую
829 активность, необходимо проводить количественное определение
830 активных или аналитических маркеров или другие обоснованные
831 испытания. Целесообразность выбора маркеров должна быть
832 обоснована. В тех случаях, когда не представляется возможным

833 провести количественное определение каждого вида лекарственного
834 растительного сырья в лекарственном препарате, требуются другие
835 обоснованные методы определения (например, в многокомпонентных
836 лекарственных растительных препаратах для медицинского применения
837 одни и те же маркеры могут присутствовать в нескольких видах
838 лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической
839 субстанции));

840 г) примеси – контроль на содержание примесей следует
841 проводить в соответствии с правилами по изучению примесей в
842 лекарственных средствах и установлению требований к ним в
843 спецификациях, утверждаемыми Комиссией, Фармакопеей Союза, а при
844 отсутствии в ней – фармакопеями государств-членов. Нет
845 необходимости проводить испытания в лекарственном растительном
846 препарате тех примесей, которые уже контролировались в ходе
847 испытаний лекарственного растительного сырья (растительной
848 фармацевтической субстанции) (например, остатки пестицидов
849 (фумигантов), тяжелые металлы). Точно так же нет необходимости
850 контролировать остаточные растворители, появляющиеся в процессе
851 производства лекарственного растительного препарата (например, при
852 экстрагировании), если их содержание контролируется в процессе
853 производства. Однако необходимо контролировать растворители,
854 используемые в процессе нанесения оболочки на таблетки. В
855 лекарственных растительных препаратах необходимо контролировать
856 очевидные продукты разложения лекарственного растительного сырья
857 (растительной фармацевтической субстанции) (например, агликоны из
858 антрагликозидов). Для таких продуктов разложения следует установить
859 критерии приемлемости. Если представлено значительное количество
860 данных, полученных с помощью соответствующих аналитических

861 методик, доказывающих, что лекарственное растительное сырье и (или)
862 растительная фармацевтическая субстанция не разлагаются в данной
863 конкретной рецептуре и при конкретных условиях хранения, то
864 испытания по определению содержания продуктов разложения можно
865 сократить или исключить (с согласия компетентного уполномоченного
866 органа);

867 д) микробиологическая чистота – необходимо указать общее
868 количество аэробных микроорганизмов; общее количество грибов;
869 отсутствие конкретных бактерий. Количество микроорганизмов должно
870 быть определено с использованием фармакопейных или других
871 валидированных методик. Критерии приемлемости должны
872 соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней –
873 фармакопеям государств-членов.

874 4. Специфические испытания 875 и критерии приемлемости

876 68. В дополнение к универсальным испытаниям, приведенным
877 выше, для конкретных лекарственных растительных препаратов следует
878 включать в спецификацию дополнительные (специфические) испытания
879 и критерии приемлемости, если они лучше характеризуют качество
880 лекарственного препарата или являются характерными для данной
881 лекарственной формы.

882 Лекарственные растительные препараты

883 69. Дополнительные испытания и критерии приемлемости, как
884 правило, должны быть включены для конкретных лекарственных
885 растительных препаратов. Ниже, в качестве примера, представлена
886 подборка типичных готовых лекарственных форм лекарственных

887 растительных препаратов и соответствующих им типов испытаний
888 и критериев приемлемости. К готовым лекарственным формам
889 относятся твердые пероральные лекарственные растительные
890 препараты и жидкие пероральные лекарственные растительные
891 препараты. Рекомендуется руководствоваться принципами данного
892 документа и для других готовых лекарственных форм.

893 Таблетки (покрытые и непокрытые оболочкой)
894 и твердые капсулы

895 70. Некоторые из данных испытаний можно также применять к
896 мягким капсулам и гранулам.

897 а) растворение (распадаемость) – для лекарственных
898 растительных препаратов с быстрым высвобождением:

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

902 достаточно провести только испытание на распадаемость, если
903 лекарственный растительный препарат содержит растительные
904 фармацевтические субстанции, хорошо растворимые по всему
905 интервалу физиологических значений pH;

906 как правило, достаточно проводить испытание в одной точке (одно
907 значение pH).

908 Испытания на распадаемость наиболее целесообразны в тех
909 случаях, когда уже установлена зависимость между распадаемостью и
910 растворением, или когда испытание на распадаемость является более
911 значимым, чем испытание на растворение. В таких случаях проведение
912 испытаний на растворение не всегда обязательно, или его можно
913 проводить только в рамках периодического контроля.

914 Для обоснования выбора между проведением испытаний на
915 растворение или на распадаемость следует предоставить информацию
916 по разработке поддержания устойчивости рецептурного состава и
917 технологического процесса.

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

921 испытания в нескольких точках (разные значения рН) – для
922 лекарственных форм с пролонгированным высвобождением;

923 двухстадийные испытания в нескольких точках (с использованием
924 различных сред последовательно или параллельно) – для дозированных
925 форм с замедленным высвобождением. В таких случаях при разработке
926 испытаний и критериев приемлемости важно учитывать контингент
927 пациентов, которые будут принимать лекарственный растительный
928 препарат (например, пациенты с ахлоргидрией, пожилые пациенты и
929 т. п.);

930 для установления критериев приемлемости для нескольких
931 контролируемых точек можно использовать корреляцию *in vitro* –
932 *in vivo* (при наличии данных по биодоступности для человека или
933 определенных видов животных в отношении составов,
934 демонстрирующих разные скорости высвобождения). При отсутствии
935 таких данных и невозможности доказать, что высвобождение
936 лекарственного средства не зависит от условий проведения испытаний
937 *in vitro*, критерии приемлемости следует устанавливать на основании
938 доступных данных производственной серии.

939 Как правило, допустимое колебание степени высвобождения в
940 любой момент времени не должно превышать ± 10 % от
941 декларированного содержания лекарственного растительного сырья или

942 растительной фармацевтической субстанции (то есть, допустимое
943 суммарное колебание составляет 20 %). Таким образом, требование
944 (50 ± 10) % означает, что допустимый диапазон находится между 40 % и
945 60 % (за исключением тех случаев, когда биоэквивалентные испытания
946 подтверждают более широкий диапазон);

947 б) прочность (истираемость) – как правило, достаточно проводить
948 испытания на прочность и (или) истираемость в рамках
949 технологического контроля. В таком случае обычно нет необходимости
950 включать данные показатели в спецификацию. Критерии приемлемости
951 по этим показателям включают в спецификацию в том случае, если они
952 представляют собой важную характеристику качества лекарственного
953 растительного препарата (например, жевательные таблетки);

954 в) однородность дозирования – следует использовать
955 фармакопейные методики. Если целесообразно, данные испытания
956 можно проводить в рамках контроля в процессе производства, критерии
957 приемлемости следует включить в спецификацию;

958 г) содержание влаги – испытание на содержание влаги следует
959 включать в спецификацию, когда это целесообразно. Критерии
960 приемлемости можно обосновать данными по влиянию влажности или
961 поглощения влаги на лекарственный растительный препарат. В
962 некоторых случаях достаточно провести испытание «Потеря в массе
963 при высушивании». Однако необходимо предоставить и специфическую
964 методику определения содержания влаги (например, титрование по
965 методу Карла Фишера);

966 д) микробиологическая чистота – испытание на
967 микробиологическую чистоту является одним из элементов требований
968 Правил надлежащей производственной практики, и контроля качества.
969 Допускается не проводить испытания по каждой серии, если

970 осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический
971 процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации.
972 Представляется целесообразным проведение периодических испытаний.
973 При необходимости, следует устанавливать критерии приемлемости для
974 общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества
975 грибов, отсутствия отдельных специфических микроорганизмов
976 (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*,
977 *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует определять с
978 использованием фармакопейных или других валидированных методик,
979 а частота и время проведения выборочного контроля в процессе
980 производства должны быть обоснованы накопленными данными. При
981 наличии научного обоснования, испытания микробиологической
982 чистоты для твердых лекарственных форм можно не проводить.

983 Жидкости для орального применения

984 71. Как правило, в отношении жидкостей для орального
985 применения и порошков, предназначенных для приготовления таких
986 жидких лекарственных форм, целесообразно проводить одно или более
987 из представленных ниже специфических испытаний.

988 а) однородность дозирования – данный термин включает и
989 однородность содержания, и однородность массы. Критерии
990 приемлемости следует устанавливать для отклонений массы, объема
991 наполнения и (или) однородности наполнения. При этом следует
992 использовать фармакопейные методы. В случае необходимости
993 испытания можно проводить в рамках контроля в процессе
994 производства; однако критерии приемлемости следует включить в
995 спецификацию. Данный подход можно применять к упаковкам как для
996 однократного, так и для многократного приема. За единицу дозирования

997 принимают стандартную дозу, принимаемую пациентом. В
998 контрольном испытании эту однократную дозу можно определить
999 прямым измерением или рассчитать, исходя из измеренной общей
1000 массы или объема лекарственного препарата, разделенных на общее
1001 ожидаемое количество доз. Если в состав упаковки входит устройство
1002 для дозирования (например, медицинская пипетка или наконечник-
1003 дозатор для флаконов), то их следует использовать для измерения дозы.
1004 В противном случае следует использовать стандартные приспособления
1005 для измерения объема. Используемое устройство для дозирования
1006 обычно выбирают в процессе разработки. Для порошков,
1007 предназначенных для приготовления жидкостей для орального
1008 применения, считается приемлемым проведение испытаний на
1009 однородность массы;

1010 б) значение рН – в случае необходимости следует представить
1011 критерии приемлемости для рН и обосновать предлагаемый диапазон
1012 значений;

1013 в) микробиологическая чистота – испытания не проводятся по
1014 каждой серии, если осуществляется контроль исходных компонентов, а
1015 технологический процесс валидирован и не создает риска микробной
1016 контаминации. Представляется целесообразным проведение
1017 периодических испытаний. При наличии научного обоснования,
1018 испытания на микробиологическую чистоту порошков,
1019 предназначенных для растворения и орального применения, можно не
1020 проводить. Контроль проводится в соответствии с Фармакопеей Союза,
1021 а при отсутствии в ней – в соответствии с фармакопеями государств-
1022 членов. При необходимости, следует устанавливать критерии
1023 приемлемости для общего количества аэробных микроорганизмов,
1024 общего количества грибов, отсутствия отдельных специфических

1025 микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*,
1026 *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует
1027 определять с использованием валидированных фармакопейных или
1028 других валидированных методик, а частота и время проведения
1029 выборочного контроля в процессе производстве должны быть
1030 обоснованы накопленными данными;

1031 г) содержание antimicrobных консервантов – для пероральных
1032 лекарственных препаратов, в состав которых входят antimicrobные
1033 консерванты, должны быть установлены критерии приемлемости их
1034 допустимого содержания. Критерии приемлемости должны
1035 основываться на допустимых пределах, гарантирующих соблюдение
1036 микробиологического качества продукции на протяжении срока
1037 годности. Необходимо подтвердить эффективность antimicrobного
1038 действия при минимальной концентрации консерванта. Как правило,
1039 испытания на содержание antimicrobных консервантов следует
1040 проводить в рамках контроля готовой продукции. Однако в
1041 определенных обстоятельствах может быть достаточно проведения
1042 испытаний в рамках контроля в процессе производства. Если контроль
1043 содержания antimicrobных консервантов осуществляется в процессе
1044 производства, критерии приемлемости должны быть включены в
1045 спецификацию на готовую продукцию. Эффективность antimicrobного
1046 консерванта следует доказать в ходе разработки, при масштабировании
1047 и на протяжении срока годности (например, в рамках проведения
1048 испытаний стабильности) несмотря на то, что химический анализ на
1049 содержание консерванта обычно включают в спецификацию;

1050 д) содержание антиоксидантов – как правило, содержание
1051 антиоксидантов следует контролировать в рамках контроля готовой
1052 продукции. При наличии обоснованных данных, полученных в процессе

1053 разработки и изучения стабильности готовых лекарственных
1054 препаратов, испытания на протяжении срока годности можно не
1055 проводить, а вместо испытаний в рамках контроля готовой продукции
1056 может быть достаточно проведения испытаний в процессе
1057 производства. Если контроль содержания антиоксидантов
1058 осуществляется в процессе производства, критерии приемлемости
1059 должны быть включены в спецификацию на готовую продукцию. При
1060 изменениях технологического процесса; первичной упаковки
1061 применяемые способы контроля следует повторно оценивать;

1062 е) экстрагируемые вещества – испытания проводятся в том случае,
1063 если первичная упаковка содержит резиновые (полимерные) пробки,
1064 уплотнительные прокладки, крышки, флаконы и т. п. Компоненты
1065 первичной упаковки должны быть перечислены, а информацию по
1066 данным компонентам следует собрать на начальном этапе процесса
1067 разработки. Если данные, полученные на стадии разработки
1068 лекарственного препарата, подтверждают, что экстрагирования веществ
1069 из первичной упаковки не происходит, нет необходимости проводить
1070 такой контроль. В случае изменения первичной упаковки следует
1071 повторно проанализировать способ контроля экстрагируемых веществ;

1072 ж) содержание спирта – испытания проводятся в том случае, если
1073 в лекарственном препарате декларируется содержание спирта;

1074 з) растворение – в дополнение к показателям качества,
1075 рекомендованным выше, в некоторых случаях (например, когда
1076 компоненты лекарственного растительного сырья или растительной
1077 фармацевтической субстанции трудно растворимы) целесообразно
1078 включить в спецификацию испытание на растворение и критерии
1079 приемлемости для пероральных суспензий и сухих порошков для
1080 ресуспендирования. По возможности оборудование, среда растворения

1081 и условия проведения испытаний должны соответствовать требованиям
1082 Фармакопеи Союза. Отступления от фармакопейных требований
1083 следует обосновать. Методики растворения (как фармакопейные, так и
1084 нефармакопейные) должны быть валидированы. Как правило, для
1085 готовых лекарственных форм с быстрым высвобождением достаточно
1086 проводить испытания в одной точке (одно значение). Для готовых
1087 лекарственных форм с регулируемым высвобождением следует
1088 проводить выборочный контроль в нескольких фиксированных точках
1089 (несколько значений), через соответствующие интервалы. Критерии
1090 приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого
1091 диапазона отклонений, принимая во внимание профили растворения
1092 серий, показавших приемлемые характеристики *in vivo*. Испытание на
1093 растворение можно проводить как в рамках технологического контроля,
1094 так и в рамках выходного контроля, в зависимости от его значимости
1095 для рабочих характеристик продукции;

1096 и) распределение частиц по размеру – испытания по определению
1097 распределения частиц по размеру и критерии приемлемости для него
1098 целесообразно вводить в спецификацию для пероральных суспензий.
1099 При необходимости выбора между проведением испытаний на
1100 растворение или на распределение частиц по размеру следует
1101 руководствоваться данными, полученными в процессе разработки.
1102 Испытание на распределение частиц по размеру можно проводить как в
1103 рамках технологического контроля, так и в рамках выходного контроля,
1104 в зависимости от его значимости для рабочих характеристик продукции.
1105 Если в ходе разработки лекарственного растительного препарата было
1106 подтверждено быстрое высвобождение лекарственного вещества, то
1107 испытание по распределению частиц по размеру в спецификацию
1108 можно не включать. При соответствующем обосновании допускается

1109 проводить испытание на распределение частиц по размеру вместо
1110 испытания на растворение. Критерии приемлемости должны включать
1111 допустимое распределение частиц по размеру (в процентах от общего
1112 числа частиц в заданном диапазоне размеров) и показывать долю (в
1113 процентах) для интервалов разных размеров частиц. Следует четко
1114 определить средний, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц.
1115 Критерии приемлемости следует устанавливать на основании
1116 наблюдаемого диапазона отклонений, принимая во внимание как
1117 профили растворения серий, показавших приемлемые характеристики *in*
1118 *vivo*, так и предполагаемое применение лекарственного растительного
1119 препарата. В процессе разработки лекарственного растительного
1120 препарата следует исследовать потенциальную возможность
1121 увеличения размера частиц, и результаты данных исследований
1122 необходимо учитывать при установлении критериев приемлемости;

1123 к) релогическая (восстановление дисперсности) – критерии
1124 приемлемости в отношении релогической приемлемости целесообразно
1125 устанавливать для пероральных суспензий, образующих осадок в
1126 процессе хранения. Приемлемым является испытание на взбалтывание.
1127 Следует указать метод взбалтывания (механический или ручной) и
1128 четко определить время ресуспендирования, исходя из данных,
1129 полученных в процессе разработки лекарственного растительного
1130 препарата. Допускается проведение выборочных испытаний серии или
1131 исключение данной характеристики из спецификации на основании
1132 информации, полученной на стадии разработки;

1133 л) реологические свойства (вязкость) – для относительно вязких
1134 растворов или суспензий, может быть целесообразным включить в
1135 спецификации реологические свойства (вязкость). Следует указать
1136 методику испытаний и установить критерии приемлемости. Для

1137 обоснования выборочных испытаний серии или исключения данного
1138 показателя из спецификации может быть достаточно данных
1139 полученных в ходе разработки;

1140 м) удельный вес (плотность) – для пероральных суспензий, а
1141 также вязких или неводных растворов целесообразно включать в
1142 спецификацию удельный вес. Испытания допускается проводить в
1143 рамках контроля в процессе производства;

1144 н) время растворения – испытание предусмотрено для сухих
1145 порошков, которые предназначены для восстановления
1146 (реконституции). Выбор растворителя должен быть обоснован. Для
1147 обоснования выборочных испытаний серии или исключения данного
1148 показателя из спецификации может быть достаточно данных
1149 полученных в ходе разработки;

1150 о) содержание влаги – в некоторых случаях для пероральных
1151 лекарственных препаратов, требующих растворения, целесообразно
1152 включить в спецификацию испытание на определение содержания влаги
1153 и установить критерии приемлемости. Метод определения содержания
1154 влаги устанавливаются на основании информации, полученной на стадии
1155 разработки. Если на этапе разработки лекарственного препарата
1156 достоверно описано влияние на лекарственный препарат поглощенной
1157 влаги, то обычно достаточно проведения испытания «Потеря в массе
1158 при высушивании». В определенных случаях (например, в препаратах,
1159 содержащих эфирные масла) требуется проведение специфического
1160 испытания (например, титрование по методу Карла Фишера).

1161 Лекарственные растительные препараты, содержащие
1162 исключительно лекарственное растительное сырье
1163 (растительные чаи, сборы)

1164 Для контроля лекарственных растительных препаратов,
1165 содержащих исключительно лекарственное растительное сырье,
1166 представляется целесообразным применять одно или несколько из
1167 описанных ниже испытаний.

1168 а) потеря в массе при высушивании – если это испытание не
1169 выполнялось в рамках контроля лекарственного растительного сырья,
1170 то его следует внести в спецификацию в зависимости от части растений,
1171 содержащейся в лекарственном растительном препарате;

1172 б) подлинность – испытания подлинности (например, с помощью
1173 методов хроматографии) должны быть специфичными для
1174 лекарственного растительного сырья, входящего в состав
1175 лекарственного препарата, давать возможность обнаруживать отличие
1176 между разными компонентами лекарственного растительного сырья и
1177 суррогатами/нежелательными примесями, которые могут
1178 присутствовать. Для подтверждения подлинности можно использовать
1179 микроскопические (макроскопические) характеристики (при наличии
1180 соответствующего обоснования);

1181 в) чистота – необходимо определить сопутствующие примеси и
1182 суррогаты (например, если известны токсичные примеси и суррогаты);

1183 г) однородность массы (средняя масса пакета) (например,
1184 растительного чая) – необходимо установить критерии приемлемости
1185 для отклонений массы и (или) объема заполнения. Следует
1186 использовать фармакопейные методы. Если это обосновано, испытания
1187 можно проводить в рамках контроля в процессе производства; тем не
1188 менее, критерии приемлемости следует включить в спецификацию.
1189 Данный подход можно применять к лекарственным формам,
1190 содержащим как разовую, так и многократную дозу лекарственного
1191 средства. За единицу дозирования принимают стандартную дозу,

1192 принимаемую пациентом. В контрольном испытании эту однократную
1193 дозу можно определить прямым измерением или рассчитать, исходя из
1194 измеренной общей массы или объема лекарственного растительного
1195 сырья, разделенных на общее ожидаемое количество доз. Если в состав
1196 упаковки входит устройство для дозирования, то его следует
1197 использовать для измерения дозы. В противном случае, следует
1198 использовать стандартную меру объема. Используемое устройство для
1199 дозирования обычно выбирают в процессе разработки;

1200 д) количественное определение – для лекарственных препаратов,
1201 содержащих лекарственное растительное сырье, в состав которого
1202 входят компоненты с известной терапевтической активностью,
1203 необходимы валидированные и подробно описанные методики
1204 количественного определения этих компонентов. По возможности, в
1205 спецификацию включают специфический метод контроля стабильности
1206 лекарственного растительного сырья в лекарственном растительном
1207 препарате. Неспецифическое определение (в случае его обоснования)
1208 следует сочетать с соответствующим специфическим испытанием.
1209 Например, количественное определение антрахинонгликозидов
1210 спектрофотометрическим методом можно дополнить специфическим
1211 испытанием подлинности (характеристическая хроматограмма – метод
1212 «отпечатков пальцев»). Если в состав лекарственного препарата входит
1213 лекарственное растительное сырье, в отношении которого отсутствует
1214 информация о компонентах, ответственных за терапевтическую
1215 активность, необходимо проводить количественное определение
1216 активных или аналитических маркеров или другие обоснованные
1217 испытания. Выбор маркеров необходимо обосновать. Для
1218 лекарственных растительных препаратов, в состав которых входит
1219 только лекарственное растительное сырье без каких – либо

1220 вспомогательных веществ, метод количественного определения может
1221 быть включен в спецификацию на исходное лекарственное
1222 растительное сырье. В случаях многокомпонентных лекарственных
1223 растительных препаратов, когда количественное определение каждого
1224 наименования лекарственного растительного сырья не представляется
1225 возможным, необходимо обосновать, каким образом гарантируется и
1226 контролируется воспроизводимость состава готового лекарственного
1227 препарата;

1228 е) размер частиц – производителем должна быть предоставлена
1229 надлежащая спецификация;

1230 ж) микробиологическая чистота – испытания микробиологической
1231 чистоты является одним из элементов контроля соответствия Правилам
1232 надлежащей производственной практики и контроля качества.
1233 Испытания допускается не проводить по каждой серии, если
1234 осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический
1235 процесс: валидирован и не создает риска микробной контаминации.
1236 Представляется целесообразным проведение периодических испытаний.
1237 При необходимости следует устанавливать критерии приемлемости для
1238 общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества
1239 грибов, отсутствия отдельных нежелательных бактерий (например,
1240 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas*
1241 *spp.*). Количественные показатели следует определять с использованием
1242 валидированных фармакопейных или других валидированных методик,
1243 а частота и время проведения выборочного контроля в процессе
1244 производства должны быть обоснованы накопленными данными.

1245

1246

1247
