

ПРИЛОЖЕНИЕ № 22
к Правилам регулирования
обращения ветеринарных
лекарственных средств
на таможенной территории
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к показателям качества ветеринарных лекарственных препаратов

I. Общие положения

1. Требования к показателям качества ветеринарных лекарственных препаратов устанавливают единый набор показателей, критериев приемлемости и методик испытаний для включения в нормативный документ на ветеринарное лекарственное средство (далее – нормативный документ).

2. Соответствие ветеринарного лекарственного препарата нормативному документу означает, что ветеринарный лекарственный препарат соответствует приведенным в нормативном документе критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно указанным в этом нормативном документе аналитическим методикам.

Критерии приемлемости - числовые пределы, интервалы или другие подходящие пределы результатов аналитических процедур.

3. Выбор набора показателей качества ветеринарного лекарственного препарата и методик испытаний этих показателей, приводимых в нормативном документе, определяется лекарственной формой и необходимостью обеспечения безопасности и эффективности ветеринарного лекарственного препарата.

Следует выбирать такие методики испытаний и критерии приемлемости, которые играют ведущую роль в обеспечении качества ветеринарного лекарственного препарата в течение всего срока его хранения.

4. При наличии, необходимо использовать фармакопейные методики, а когда это целесообразно - методы, рекомендуемые Международным Эпизоотическим Бюро.

Альтернативными являются такие методики, которые можно использовать для определения какого-либо показателя, если они позволяют контролировать качество ветеринарного лекарственного препарата так же, как официальная методика или лучше ее. Такие методики испытаний должны быть описаны настолько подробно, чтобы предоставить возможность любой аккредитованной лаборатории контролировать качество ветеринарного лекарственного препарата в период его обращения.

5. Методики, отличающиеся от фармакопейных, могут быть использованы для контроля при условии, что они валидированы относительно официальной методики, и, что при использовании этих методик можно сделать однозначное заключение о соответствии ветеринарного лекарственного препарата установленным требованиям так же, как и при применении официальных методик.

6. Общие фармакопейные методики могут быть использованы для ветеринарных лекарственных препаратов, не описанных в фармакопее, или для показателей качества, не приведенных в фармакопейной монографии. Использование этих методик требует соответствующей валидации для каждого конкретного случая.

7. В процедуре испытаний должен быть использован или международный стандартный образец (разработанный компетентной

организацией), или государственный стандартный образец, или рабочий стандартный образец, или стандартный образец предприятия, при условии, что последний стандартизован по официальному или государственному стандартному образцу.

8. Как правило, нет необходимости проводить испытания лекарственной формы относительно показателей качества, однозначно относящихся к действующему веществу, за исключением компонентного состава. Например, обычно не следует проводить испытание ветеринарного лекарственного препарата на наличие примесей, которые контролируют в действующем веществе и которые связаны с процессом синтеза, а не являются продуктами разложения.

9. По микробиологическим показателям для ветеринарного лекарственного препарата следует установить критерии приемлемости в отношении общего количества микроорганизмов, в том числе дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требование отсутствия определенных патогенных и (или) условно-патогенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Микробиологические показатели следует определять, используя фармакопейные методики. При выборе методик испытаний на микробиологические показатели и критериев приемлемости следует учитывать природу действующего вещества, способ производства и назначение ветеринарного лекарственного препарата. При наличии удовлетворительного научного обоснования можно не проводить определение микробиологических показателей у жидких и твердых лекарственных форм ветеринарных лекарственных препаратов (кроме иммунологических) для орального применения.

При производстве микробиологические показатели контролируют в готовых к выпуску в обращение ветеринарных лекарственных препаратах, за исключением тех случаев, когда компоненты ветеринарного лекарственного препарата подвергались испытаниям на микробную чистоту до начала производства, а сам производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или размножения микроорганизмов.

10. Если полученные в ходе разработки и изучения стабильности данные свидетельствуют о том, что в процессе хранения ветеринарного лекарственного препарата количество экстрагируемых из первичной упаковки веществ постоянно ниже таких уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то, как правило, допустимо исключение этого испытания из спецификации. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний относительно веществ, экстрагируемых из первичной упаковки (например, из резиновых пробок, прокладок, пластиковых флаконов и т.д.), то введение испытаний и критериев приемлемости в спецификацию следует считать целесообразным в случае растворов для парентерального и орального применения, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла, или которые помещают в стеклянные контейнеры с резиновыми укупорочными элементами.

11. Допустимые пределы критериев приемлемости для различных показателей безопасности в нормативном документе устанавливают с учетом всех существенных элементов, имеющих отношение к качеству ветеринарного лекарственного препарата. С учетом этого в спецификациях необходимо указать конкретные минимальные и (или)

максимальные пределы, чтобы гарантировать воспроизводимость качества ветеринарного лекарственного препарата при производстве.

12. Максимально допустимое отклонение в содержании действующего вещества в готовом ветеринарном лекарственном препарате на момент его производства не должно превышать $\pm 5\%$ за исключением соответствующим образом обоснованных случаев. На основании проведенных испытаний стабильности производитель должен предложить и обосновать допустимые пределы критерия приемлемости содержания действующего вещества в готовом ветеринарном лекарственном препарате в течение рекомендуемого срока хранения.

Предусмотренные при выпуске пределы критерия приемлемости, превышающие $\pm 5\%$, необходимо обосновать с представлением экспериментальных результатов, как правило, при уровне доверительной вероятности 95%. Более широкие пределы критерия приемлемости также могут быть обоснованы вариабельностью, как технологического процесса, так и методики количественного определения.

Применение неадекватных производственных процедур или неадекватных методик испытаний (с низкой точностью) не является обоснованием для установления более широких пределов критерия приемлемости.

Если производитель применяет корректировку количества действующего вещества при производстве готовой продукции (факторизация), то его обязанностью является выполнение требований относительно пределов критерия приемлемости $\pm 5\%$.

13. Допустимые пределы критерия приемлемости содержания вспомогательных веществ составляют $\pm 10\%$. Нижний предел критерия

приемлемости содержания антимикробных консервантов в течение срока хранения может быть снижен при условии подтверждения эффективности более низкой концентрации антимикробных консервантов. Для антиоксидантов нижний предел критерия приемлемости в течение срока хранения может быть снижен вследствие их разложения для сохранения стабильности других компонентов ветеринарного лекарственного препарата.

14. Для готового ветеринарного лекарственного препарата заявитель должен установить такие пределы критериев приемлемости в спецификации, применяемой при выпуске в обращение, которые будут гарантировать соответствие ветеринарного лекарственного препарата предлагаемой спецификации в течение всего срока его хранения.

II. Показатели качества ветеринарных лекарственных препаратов

15. Показатели качества и критерии приемлемости, применимые ко всем лекарственным формам ветеринарных лекарственных препаратов:

а) описание. Следует представить качественное описание лекарственной формы (например, запах, форма, цвет). Критерии приемлемости должны включать окончательный приемлемый внешний вид. Если во время хранения наблюдается изменение окраски, то может быть целесообразным включение количественной методики определения цвета;

б) идентификация. Испытания при идентификации должны устанавливать подлинность действующего (их) вещества (веществ), в том числе штаммов микроорганизмов, в ветеринарном лекарственном препарате и давать возможность разграничить близко родственные по структуре соединения, которые, возможно, могут присутствовать.

Испытания при идентификации должны быть специфичными для действующего вещества, и, как правило, устанавливаться с использованием нескольких специфичных химических или биологических методик, желательно в сочетании с физико-химической методикой;

в) количественное определение. С целью установления содержания (активности) действующего вещества, а при необходимости и вспомогательного, в ветеринарном лекарственном препарате следует использовать специфичную методику количественного определения, позволяющую получать стабильные результаты.

16. Показатели качества для различных лекарственных форм ветеринарных лекарственных препаратов:

16.1. Лекарственные формы для инъекций.

Показатель	Примечание
Стерильность	-
Пирогенность или бактериальные эндотоксины (ЛАЛ тест)	-
Объем заполнения	-
Прозрачность	для растворов, растворимых порошков и пористых масс
Цветность (окраска)	
Наличие механических включений	кроме суспензий и эмульсий
Концентрация водородных ионов (рН)	для водных растворов, суспензий и эмульсий; растворимых порошков и пористых масс
Номинальный объем	кроме порошков и пористых масс
Плотность	кроме порошков, пористых масс, водных растворов
Вязкость*	
Растворимость	для порошков и пористых масс
Средняя масса или однородность дозирования	
Массовая доля влаги	
Ресуспендируемость	для суспензий
Седиментационная устойчивость	
Прохождение через иглу	
Токсичность*	растворы для внутривенного введения

* - является необязательным и его включение в спецификацию зависит от состава и назначения ветеринарного лекарственного препарата.

16.2. Таблетки, драже, болюсы, капсулы:

а) средняя масса и однородность по массе;

б) однородность дозирования (при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится);

в) растворение или распадаемость;

г) микробная чистота;

д) массовая доля влаги.

16.3. Таблетки (свечи) пенообразующие:

а) размер;

б) средняя масса и однородность по массе;

в) однородность дозирования (при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится);

г) растворение или распадаемость;

д) продолжительность пенообразования;

е) объем и стабильность пены;

ж) микробная чистота;

з) массовая доля влаги.

16.4. Порошки и гранулы:

а) микробная чистота;

б) однородность дозирования;

в) массовая доля влаги;

г) растворимость (для водорастворимых порошков и гранул);

д) распадаемость (для гранул);

е) масса содержимого упаковки.

16.5. Гранулы (крупинки) гомеопатические:

- а) микробная чистота;
- б) количество штук в массе 2 г;
- в) распадаемость;
- г) масса содержимого упаковки и отклонения в массе;
- д) массовая доля влаги.

16.6. Мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели, линименты, пасты):

- а) однородность или размер частиц;
- б) микробная чистота или стерильность;
- в) масса содержимого упаковки.

16.7. Суппозитории:

- а) средняя масса и однородность по массе;
- б) однородность дозирования (при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится);
- в) температура плавления, или время полной деформации, или время растворения;
- г) микробная чистота;
- д) размер.

16.8. Жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения (растворы, суспензии, эмульсии):

- а) кислотность или щелочность (рН);
- б) плотность;
- в) вязкость;
- д) номинальный объем;
- е) микробная чистота или стерильность;
- ж) ресуспендируемость.

(Плотность – для форм, содержащих органические растворители; вязкость – для вязких форм; ресуспендируемость – для суспензий).

16.9. Глазные и ушные капли:

- а) прозрачность;
- б) цветность;
- в) кислотность или щелочность (рН);
- г) механические включения;
- д) осмоляльность;
- е) плотность;
- ж) вязкость;
- з) номинальный объем;
- и) стерильность.

(Плотность – для форм, содержащих органические растворители; вязкость – для вязких форм).

16.10. Глазные пленки:

- а) размер;
- б) средняя масса и однородность по массе;
- в) однородность дозирования (при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится);
- г) стерильность;
- д) растворимость

16.11. Пленки адгезивные:

- а) размер;
- б) средняя масса и однородность по массе;
- в) однородность дозирования (при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится);

- г) микробная чистота;
- д) растворимость.

16.12. Аэрозоли:

- а) проверка давления;
- б) проверка герметичности баллона;
- в) испытание вентильного устройства;
- г) масса дозы;
- д) количество доз в баллоне;
- е) определение выхода содержимого упаковки;
- ж) номинальный объем;
- з) микробная чистота или стерильность.

16.13. Настойки, эликсиры:

- а) тяжелые металлы;
- б) содержание спирта;
- в) кислотность или щелочность (рН);
- г) плотность;
- д) сухой остаток;
- е) номинальный объем;
- ж) микробная чистота или стерильность.

16.14. Экстракты (жидкие, густые, сухие):

- а) тяжелые металлы;
- б) содержание спирта (в жидких спиртосодержащих экстрактах);
- в) плотность (в жидких экстрактах);
- г) сухой остаток;
- д) массовая доля влаги (в густых и сухих экстрактах);
- е) номинальный объем;
- ж) средняя масса (в дозированных экстрактах);
- з) гранулометрический состав (в сухих экстрактах);

и) микробная чистота.

16.15. Шампуни лечебные и профилактические:

а) сухой остаток;

б) плотность;

в) кислотность или щелочность (рН);

г) номинальный объем.

16.16. Ошейники лечебные и профилактические:

а) размеры.

16.17. Вакцины и анатоксины:

а) растворимость (для сухих препаратов);

б) цветность;

в) отсутствие механических включений (примесей);

г) кислотность или щелочность (рН);

д) массовая доля влаги;

е) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

ж) стерильность для инактивированных вакцин или отсутствие посторонних микроорганизмов для живых вакцин;

з) микробная чистота (для неинъекционных форм);

и) наличие генетического маркера (для генноинженерных и биотехнологических ветеринарных лекарственных препаратов);

к) безвредность;

л) инфекционная активность (для живых вакцин);

м) иммуногенность;

н) антигенная активность;

о) полнота инактивации для инактивированных вакцин;

п) содержание консерванта и инактиванта для инактивированных вакцин.

16.18. Иммуноглобулины:

- а) растворимость (для сухих препаратов);
- б) прозрачность;
- в) цветность;
- г) отсутствие механических включений (примесей);
- д) кислотность или щелочность (рН);
- е) массовая доля влаги;
- ж) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);
- з) белок;
- и) электрофоретическая однородность;
- к) фракционный состав;
- л) термостабильность;
- м) стерильность;
- н) реактогенность
- о) пирогенность или бактериальные эндотоксины;
- п) токсичность;
- р) специфическая активность (для специфических противовирусных, антибактериальных или антитоксических Ig-содержание антител, выраженное в МЕ, титрах и т.п.).

16.19. Сыворотки гипериммунные:

- а) подлинность;
- б) растворимость (для сухих ветеринарных лекарственных препаратов);
- в) цветность;
- г) отсутствие механических включений (примесей);
- д) кислотность или щелочность (рН);

е) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

ж) массовая доля влаги (для сухих ветеринарных лекарственных препаратов);

з) белок;

и) стерильность;

к) пирогенность или бактериальные эндотоксины;

л) токсичность;

м) активность;

н) содержание консерванта (для лечебно-профилактических сывороток).

16.20. Бактериофаги:

а) литическая активность;

б) токсичность;

в) стерильность (для парентеральных лекарственных форм) или микробная чистота (для таблеток, свечей, мазей);

г) средняя масса (для таблеток и свечей)

д) распадаемость - для таблеток;

е) растворимость - для свечей;

16.21. Аллергены:

а) активность;

б) специфичность;

в) реактогенность;

г) токсичность;

д) стерильность;

е) белковый азот;

ж) кислотность или щелочность (рН);

з) содержание белка;

и) содержание консервантов.

16.22. Пробиотики:

а) количество жизнеспособных бактерий;

б) антагонистическая активность;

в) растворимость (распадаемость) для таблеток, свечей, капсул;

г) средняя масса (для таблеток, свечей, капсул)

д) номинальный объем в упаковке (для жидких лекарственных форм);

е) кислотность или щелочность (рН) (для жидких лекарственных форм);

ж) массовая доля влаги;

з) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

и) микробная чистота;

ж) безвредность.

16.23. Лекарственные растения и сборы (фасованная продукция: брикеты, пакеты, фильтр – пакеты, резано – прессованные и др.):

а) массовая доля влаги;

б) зола общая;

в) зола нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной;

г) допустимые примеси: частицы измельченных растений (ситовой анализ); частицы растений, изменившие окраску; части растения, не подлежащие заготовке; органическая примесь; минеральная примесь;

д) микробная чистота.

17. В зависимости от агрегатного состояния фармацевтической субстанции и назначения ветеринарного лекарственного препарата, который производится из этой фармацевтической субстанции, к ней применимы следующие требования по показателям качества:

- а) растворимость;
 - б) температура плавления (разложения), или температура затвердевания, или температура кипения;
 - в) плотность;
 - г) удельное вращение;
 - д) удельный показатель поглощения;
 - е) показатель преломления;
 - ж) прозрачность раствора;
 - з) цветность раствора;
 - и) кислотность или щелочность (рН);
 - к) механические включения;
 - л) посторонние примеси (родственные соединения);
 - м) показатели чистоты (хлориды, сульфаты, сульфатная зола, тяжелые металлы и т.п.);
 - н) массовая доля влаги;
 - о) остаточные органические растворители (в случае их использования на последней стадии технологического процесса);
 - п) пирогенность или содержание бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ тест);
 - р) токсичность;
 - с) микробная чистота или стерильность.
-

