

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

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

1. Общие положения

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

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

3. В отношении определенной категории лекарственных растительных препаратов, эффективность которых декларируется на основании исключительно их длительного применения, введена процедура упрощенной регистрации в соответствии с разделом 15.2 приложения № 1 к Правилам. Качество лекарственного растительного

препарата не гарантируется его длительным традиционным применением, поэтому все общие принципы обеспечения качества применимы и в отношении лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье.

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

5. Спецификации являются частью общей стратегии контроля качества лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), направленной на обеспечение качества и постоянство свойств лекарственного растительного препарата. Другими элементами этой стратегии являются:

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

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

валидированный процесс производства, например, испытания сырья;

внутрипроизводственный контроль, исследование стабильности и т. д.

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

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

8. В настоящем Руководстве рассматриваются спецификации, т. е. составляющие их испытания, аналитические методики и критерии приемлемости, используемые для обеспечения качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов на момент выпуска и в течение срока годности. Спецификации являются важным, но не единственным, компонентом обеспечения качества. Чтобы обеспечить постоянное производство лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов высокого качества необходимо учитывать все вышеперечисленные положения.

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

10. Положения Руководства не касаются находящихся на этапе клинической разработки лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), и лекарственных растительных препаратов однако их следует принимать во внимание для обеспечения последующей регистрации.

11. В настоящем Руководстве приводятся рекомендации относительно критериев приемлемости, которые необходимо разработать для всего лекарственного растительного сырья, всех растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов, т. е. универсальные критерии приемлемости, а также

специальные критерии, предусмотренные для отдельного лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и (или) готовых лекарственных форм лекарственных растительных препаратов.

12. Настоящее Руководство отражает передовые достижения на момент его составления, но не является всеобъемлющим. Непрерывно возникают новые аналитические методики и модификации существующих методик. При достаточном обосновании их также следует использовать.

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

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

## II. Определения

15. Для целей настоящего Руководства в дополнение к понятиям, установленным руководством по качеству лекарственных растительных препаратов, утверждаемым Комиссией, используются понятия, которые означают следующее:

«продукт деградации» (degradation product) – любая примесь, образующаяся в результате химического преобразования активного

вещества в ходе технологического процесса и (или) хранения за счет воздействия света, тепла, рН, воды, реакции со вспомогательным веществом или первичной упаковкой. В связи с особым характером растений для лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций или готовых лекарственных препаратов обычно следует указать в спецификации только те продукты деградации, которые играют важную токсикологическую роль;

«растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья)» (herbal preparation) – вещества (продукты), получаемые после обработки растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование и ферментация. К таким продуктам относятся мелкоизмельченное или порошкообразное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные экссудаты;

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

«специфическое испытание» (specific test) – испытание, применяемое к конкретному лекарственному растительному сырью (растительной фармацевтической субстанции) или конкретному лекарственному растительному препарату в зависимости от их специфических свойств и (или) назначения;

«универсальное испытание» (universal test) – испытание, потенциально применимое ко всему лекарственному растительному сырью (растительным фармацевтическим субстанциям) или всем

лекарственным растительным препаратам, например, описание, подлинность, количественное определение и испытание на примеси.

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

#### 1. Установление характеристик

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

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

18. Подробное установление характеристик обычно выполняется только на этапах разработки и при необходимости внесения существенных изменений в технологический процесс. При необходимости, на момент подачи документов для регистрации производителю необходимо иметь собственные соответствующие

стандартные образцы (первичные и рабочие) для определения подлинности и количественного определения компонентов состава производственных серий.

#### Установление макроскопических и микроскопических характеристик

19. Установление макроскопических и микроскопических характеристик должно включать характерные свойства (признаки), позволяющие отличить лекарственное растительное сырье от потенциальных примесей (суррогатов).

#### Установление фитохимических характеристик

20. К установлению фитохимических характеристик относятся аналитические данные по компонентам состава, включая компоненты с известной терапевтической активностью и соединения, пригодные для использования в качестве активных маркеров или аналитических маркеров. Установление фитохимических характеристик включает в себя характеристическую хроматограмму – метод «отпечатков пальцев».

#### Примеси

21. Примеси можно классифицировать следующим образом:

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

технологические примеси, образующиеся в процессе производства.

22. Помимо этого, для лекарственных растительных препаратов, по мере возможности, необходимо учитывать следующие группы примесей:

контаминанты, к которым относятся токсичные металлы, остатки пестицидов и фунгицидов, микотоксины (афлатоксины, охратоксин А), а также микробиологические загрязнения, включая те, которые возникают из внешних источников, радионуклиды;

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

остаточные растворители, появление которых связано с их применением в процессе производства.

### Биологическая изменчивость

23. Включает использование ретроспективных данных, относящихся к производственным сериям и литературных данных по биологической изменчивости для обоснования спецификации.

## 2. Принципы разработки и составления

24. Основой для установления требований спецификаций должны служить опыт и данные, накопленные в процессе разработки лекарственного растительного препарата. В общем случае требуется только проверить лекарственный растительный препарат на соответствие тем характеристикам качества, которые однозначно связаны с конкретной лекарственной формой, лекарственным

растительным сырьем или растительной фармацевтической субстанцией (препаратом на основе лекарственного растительного сырья). На этом основании возможно исключение или замена определенных испытаний.

Например:

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

исключение или сокращение испытаний на микробиологическую чистоту таких растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), как экстракты или настойки с высоким содержанием этилового спирта, если это подтверждено научными данными и допускается руководством по микробиологическим показателям препаратов из лекарственного растительного сырья, утверждаемым Комиссией.

### 3. Фармакопейные методы и критерии приемлемости

25. Следует применять испытания и критерии приемлемости, содержащиеся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств – членов Союза.

### 4. Периодические (выборочные) испытания

26. Периодические или выборочные испытания – это проведение определенных выпускающих испытаний на предварительно выбранных сериях и (или) через заранее установленные интервалы. Например, такой подход может быть применим к испытаниям на растворение, на остаточные растворители и микробиологическим испытаниям для

твердых лекарственных форм (приложение № 2 к руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утверждаемому Комиссией). Иногда этот подход может быть реализован после регистрации лекарственного растительного препарата в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики и одобрения уполномоченного органа (экспертной организации).

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

27. К лекарственным растительным препаратам применим подход, заключающийся в установлении различных критериев приемлемости в спецификации на момент выпуска продукции в сравнении со спецификацией в течение установленного срока годности. В исключительных случаях такой подход может применяться для лекарственного растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) если это оправдано. Подход заключается в установлении более жестких критериев для показателей качества в спецификации на момент выпуска, чем в спецификации, применяемой в течение установленного срока годности. Это может быть применимо для количественного определения и определения содержания примесей (продуктов деградации).

#### 6. Внутрипроизводственные испытания

28. Внутрипроизводственные испытания – это испытания, которые могут проводиться во время производства растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственного растительного препарата; к

ним не относятся испытания, выполняемые перед выпуском серии продукции.

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

30. Некоторые внутрипроизводственные испытания (например, определение рН раствора) могут быть использованы для подтверждения соответствия требованиям спецификации на готовую продукцию при условии, если это испытание включено в спецификацию и критерии его приемлемости аналогичные или более жесткие.

## 7. Альтернативные методики

31. Под альтернативными методиками понимают методики испытаний, которые могут быть использованы для измерения (определения) какого-либо показателя (признака) и при этом позволяют обеспечить контроль качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственных растительных препаратов на том же уровне, или в большей степени по сравнению с фармакопейными методиками. Например, для таблеток, если подтверждено, что в процессе производства уровень продуктов деградации не увеличивается, допустимо для выходного контроля вместо официально принятого хроматографического метода испытаний использовать спектрофотометрический метод. Тем не менее, для подтверждения соответствия критериям приемлемости в течение

установленного срока годности препарата следует по-прежнему применять хроматографический метод.

## 8. Современные методы

32. Существующие аналитические методы непрерывно совершенствуются, также разрабатываются новые аналитические методы. Необходимо внедрять новые современные аналитические методы, если их использование обеспечит дополнительные гарантии качества или это обосновано иными причинами.

## 9. Стандартный образец

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

гербарный образец лекарственного растительного сырья;

образец растительной фармацевтической субстанции (например, экстракт или настойка);

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

активный или аналитический маркер;

известная примесь (примесь встречающаяся в данном препарате).

34. Качество стандартного образца должно соответствовать его назначению. Необходимо контролировать состав стандартных образцов лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), предназначенных для количественных испытаний, а их чистота

должна определяться только с помощью валидированных количественных аналитических методик.

### Гербарные образцы

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

### 10. Статистический анализ

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

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

## IV. Спецификации: определение и обоснование

### 1. Определение спецификаций

38. Спецификация определяется как перечень испытаний, ссылок на аналитические и биологические методики, а также соответствующие критерии приемлемости (допустимые нормы), представляющие собой численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии для описанных испытаний. В спецификации задается комплекс критериев, которым должно соответствовать лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или)

лекарственный растительный препарат, чтобы считаться пригодным для своего целевого назначения. Соответствие спецификации означает, что лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат соответствует критериям приемлемости, указанным в спецификации, если они выдерживают испытания с помощью предписанных аналитических методик.

39. Спецификации являются обязательными стандартами качества, которые предлагаются и обосновываются производителем и утверждаются уполномоченным органом.

40. В дополнение к испытаниям на выпуск спецификация может содержать перечень внутрипроизводственных испытаний, периодических (пропускаемых) испытаний и прочих испытаний, которые не всегда проводятся посерийно. В подобных ситуациях заявитель должен указать, какие испытания проводятся посерийно, а какие нет, с указанием и обоснованием фактической частоты испытаний. В этом случае лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственный растительный препарат, должны удовлетворять критериям приемлемости, если они подвергаются испытаниям.

41. Для внесения изменения в спецификации после утверждения заявки потребуется предварительное одобрение уполномоченного органа (экспертной организации).

#### Обоснование спецификаций

42. Разработка спецификаций для лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на

основе лекарственного растительного сырья) и (или) лекарственного растительного препарата является частью общей стратегии управления качеством, которая включает в себя:

- контроль исходного сырья и вспомогательных веществ;
- внутрипроизводственный контроль;
- валидацию;
- исследование стабильности;
- контроль постоянства качества серий.

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

43. Поскольку назначение спецификации – это подтверждение качества лекарственного растительного препарата, а не конкретных характеристик лекарственного растительного препарата, производитель должен представить обоснование для включения и (или) исключения из спецификации конкретных показателей качества.

44. Приведенные ниже пункты должны быть приняты во внимание при составлении научно обоснованных спецификаций.

## 2. Спецификации на лекарственное растительное сырье

45. Спецификация на лекарственное растительное сырье должна содержать:

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

установление макро- и микроскопических характеристик, фитохимических характеристик (подлинность, количественное определение, испытания на предельное содержание для компонентов с известной терапевтической активностью, маркеров, токсичных компонентов);

данные о биологической (географической) изменчивости;

условия выращивания, сбора, сушки (микробиологическая контаминация, афлатоксины, токсичные элементы, радионуклиды и др.);

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

описание профиля компонентов состава лекарственного растительного сырья и их стабильности.

### Спецификации на растительные фармацевтические субстанции

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

требования к качеству лекарственного растительного сырья;

информацию о растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) (соотношение исходного сырья и полученного экстракта, содержание экстракционного растворителя (растворителей));

описание метода приготовления растительной фармацевтической субстанции;

перечень компонентов состава – компоненты с известной терапевтической активностью, активные (аналитические) маркеры,

другие компоненты состава (подлинность, количественное определение, испытания на предельное содержание);

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

описание профиля компонентов состава растительных фармацевтических субстанций и стабильности этих компонентов;

показатели микробиологической чистоты при хранении;

указание серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях (оценка безопасности и определение эффективности), если применимо.

#### Спецификации для готовых лекарственных растительных препаратов

47. Спецификация для готовых лекарственных растительных препаратов должна содержать:

данные о качестве лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья);

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

профиль и стабильность активных компонентов (состава) при упаковке;

указание серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях (оценка безопасности и определение эффективности), если применимо.

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

49. Спецификации следует разрабатывать с учетом технологических процессов, особенно при наличии продуктов деградации (примесей) компонентов лекарственного препарата и технологических примесей. Изменение технологического процесса и продукты деградации, которые образуются во время хранения, могут привести к тому, что продукция будет отличаться от серий, использованных в доклинических (клинических) испытаниях. Значимость подобных изменений необходимо оценить.

50. Учитывая сложный состав лекарственных растительных препаратов, нельзя предполагать наличие единственного метода количественного определения (показателя для контроля) стабильности лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата. Поэтому заявитель должен предложить ряд специфичных испытаний и исследований стабильности, с помощью которых можно гарантированно определить изменения в качестве лекарственного препарата на протяжении всего срока его годности.

51. Перечень включаемых испытаний зависит от конкретного лекарственного препарата.

52. Заявители должны соблюдать требования к исследованию стабильности лекарственных средств и требования к исследованию стабильности препаратов из лекарственного растительного сырья, утверждаемые Комиссией.

### 3. Универсальные испытания и критерии приемлемости

53. При разработке проектов универсальных (общего характера) испытаний и критериев приемлемости следует придерживаться

рекомендаций руководства по валидации аналитических методик, утверждаемого Комиссией.

### Лекарственное растительное сырье

54. Лекарственное растительное сырье представляет собой разнообразный спектр как цельного растения, так и его частей, в том числе листья, траву, корни, цветки, семена, кору и т. д. Всеобъемлющая спецификация должна быть разработана для каждого вида лекарственного растительного сырья, даже если исходным материалом для производства лекарственного растительного препарата является растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья).

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

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

57. Ко всем видам лекарственного растительного сырья в целом применимы следующие испытания и критерии приемлемости:

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

б) характерные признаки – качественная характеристика органолептических свойств с указанием отличительных признаков,

макроскопические и микроскопические ботанические особенности лекарственного растительного сырья;

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

г) испытания:

посторонние включения;

общая зола;

зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте;

экстрактивные вещества, растворимые в воде;

экстрактивные вещества;

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

содержание влаги – если лекарственное растительное сырье гигроскопично, то это испытание необходимо включить в

спецификацию. Обоснованием критериев приемлемости должны служить данные о влиянии поглощения влаги. Для растительного сырья, не описанного в Фармакопее Союза и в фармакопеех государств-членов, критерии приемлемости должны быть обоснованы с учетом данных о поглощении влаги. Приемлемыми методами определения являются «Потеря в массе при высушивании» или специфический метод определения содержания влаги (для растений, содержащих эфирные масла);

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

микробиологическая чистота – рекомендуется указывать общее количество аэробных микроорганизмов, общее количество дрожжей и плесневых грибов, и отсутствие специфических микроорганизмов. При рассмотрении вопроса о включении других возможных патогенов (например, *Campylobacter* и *Listeria spp.*) следует учитывать источник лекарственного растительного сырья в дополнение к тем, которые указаны в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств-членов. Определение микробиологической чистоты проводят с использованием фармакопейных или иных валидированных

методов. Рекомендации по критериям приемлемости приводятся в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеях государств-членов;

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

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

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

другие испытания (например, коэффициент набухания).

### Количественное определение

58. Для лекарственного растительного сырья, в состав которого входят компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры, необходима детально описанная методика их количественного определения. По возможности, для контроля стабильности лекарственного растительного сырья в спецификацию следует включить метод количественного определения, свидетельствующий о стабильности.

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

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

#### Растительные фармацевтические субстанции

61. Растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) разнообразны по характеру: от простых, измельченных материалов до экстрактов, настоек, масел и смол. Для каждой растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) должна быть разработана подробная и полная спецификация.

62. Ко всем растительным фармацевтическим субстанциям (препаратам на основе лекарственного растительного сырья) в целом применимы следующие испытания и критерии приемлемости:

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

б) характерные признаки – качественная характеристика органолептических свойств;

в) подлинность – испытания на идентификацию (подлинность) должны предоставлять возможность различать суррогаты (нежелательные примеси) и быть специфическими для испытуемого

продукта. Подтверждение подлинности только на основании времени удерживания в хроматографическом испытании не считается специфическим. Приемлемым считается сочетание хроматографических испытаний (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных испытаний в одной процедуре, например, ВЭЖХ/УФ-спектр, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС;

г) испытания:

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

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

минеральные примеси, тяжелые (токсичные) металлы – необходимость включения испытаний и определение критериев приемлемости для минеральных примесей должна быть изучена в ходе разработки и основана на данных видовой специфичности растения, его выращивания и процесса производства. Необходимо предусмотреть потенциальную возможность концентрирования токсичных остатков в процессе производства. Если технологический процесс позволяет снизить содержание токсичных остатков, достаточно проводить испытания только лекарственного растительного сырья. В конечном счете, в основе устанавливаемых критериев приемлемости должны лежать требования безопасности. Там, где это обосновано, методики и критерии приемлемости для показателей «сульфатная зола (остаток

после прокаливания)», «тяжелые металлы» должны отвечать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов;

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

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

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

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

Если обосновано использование неспецифического метода количественного определения, для достижения полной специфичности можно использовать другие вспомогательные аналитические методики. Например, количественное определение антрагликозидов спектрофотометрическим методом можно дополнить специфическим испытанием подлинности (характеристическая хроматограмма – метод «отпечатков пальцев»). Для растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), в отношении которых отсутствует информация о компонентах, ответственных за их терапевтическую активность, или активных маркерах, необходимо проводить количественное определение аналитических маркеров или другие обоснованные испытания. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована.

#### Витамины и минералы в лекарственных растительных препаратах

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

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

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

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

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

### Лекарственные растительные препараты

64. Для всех лекарственных растительных препаратов в целом применимы следующие испытания и критерии приемлемости:

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

б) подлинность – испытания должны быть специфичными для лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), входящих в состав готового лекарственного препарата и давать возможность различать суррогаты (нежелательные примеси). Подтверждение подлинности только на основании времени удерживания в хроматографическом испытании не считается специфическим. Приемлемым считается сочетание хроматографических испытаний (например, ВЭЖХ и ТСХ) или комбинации различных испытаний в одной методике, например, ВЭЖХ/УФ-спектр, ВЭЖХ/МС

или ГХ/МС. Для подтверждения подлинности лекарственных растительных препаратов, содержащих порошкообразное или измельченное лекарственное растительное сырье, следует использовать установление микроскопических и макроскопических характеристик в сочетании с другими методами;

в) количественное определение – для лекарственных растительных препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье и (или) растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья), в состав которых входят компоненты с известной терапевтической активностью, необходимы валидированные и детально описанные методики количественного определения этих компонентов. По возможности, для контроля стабильности лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья), в спецификацию лекарственного растительного препарата следует включить специфический метод испытаний, свидетельствующий о стабильности. В тех случаях, где обосновано использование неспецифического метода количественного определения, для достижения полной специфичности можно использовать другие вспомогательные аналитические методики. Например, количественное определение антрагликозидов спектрофотометрическим методом можно дополнить специфическим испытанием подлинности (характеристическая хроматограмма – метод «отпечатков пальцев»). Если в состав лекарственного растительного препарата входит лекарственное растительное сырье и (или) растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья), в отношении которых отсутствует информация о компонентах, ответственных за их терапевтическую активность,

необходимо проводить количественное определение активных или аналитических маркеров или другие обоснованные испытания. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована. В тех случаях, когда не представляется возможным провести количественное определение каждого вида лекарственного растительного сырья в лекарственном препарате, требуются другие обоснованные методы определения (например, в многокомпонентных лекарственных растительных препаратах для медицинского применения одни и те же маркеры могут присутствовать в нескольких видах лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья));

г) примеси – контроль на содержание примесей следует проводить в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией, Фармакопеей Союза, а при отсутствии в ней – фармакопеями государств-членов. Нет необходимости проводить испытания в лекарственном растительном препарате тех примесей, которые уже контролировались в ходе испытаний лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (например, остатки пестицидов (фумигантов), тяжелые металлы). Точно так же нет необходимости контролировать остаточные растворители, появляющиеся в процессе производства лекарственного растительного препарата (например, при экстрагировании), если их содержание контролируется в процессе производства. Однако необходимо контролировать растворители, используемые в процессе нанесения оболочки на таблетки. В лекарственных растительных препаратах необходимо контролировать очевидные продукты деградации

лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (например, агликоны из антрагликозидов). Для таких продуктов деградации следует установить критерии приемлемости. Если представлено значительное количество данных, полученных с помощью соответствующих аналитических методик, доказывающих, что лекарственное растительное сырье и (или) растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) не деградируют в данной конкретной рецептуре и при конкретных условиях хранения, то испытания по определению содержания продуктов деградации можно сократить или исключить (с согласия уполномоченного органа государства-члена);

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

#### 4. Специфические испытания и критерии приемлемости

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

## Лекарственные растительные препараты

66. Дополнительные испытания и критерии приемлемости, как правило, должны быть включены для конкретных лекарственных растительных препаратов. Ниже, в качестве примера, представлена подборка типичных готовых лекарственных форм лекарственных растительных препаратов и соответствующих им типов испытаний и критериев приемлемости. К готовым лекарственным формам относятся твердые пероральные лекарственные растительные препараты и жидкие пероральные лекарственные растительные препараты. Рекомендуется руководствоваться принципами данного документа и для других готовых лекарственных форм.

### Таблетки (покрытые и непокрытые оболочкой) и твердые капсулы

67. Некоторые из данных испытаний можно также применять к мягким капсулам и гранулам.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

для установления критериев приемлемости для нескольких контролируемых точек можно использовать корреляцию *in vitro* – *in vivo* (при наличии данных по биодоступности для человека или определенных видов животных в отношении составов, проявляющих разные скорости высвобождения). При отсутствии таких данных и невозможности доказать, что высвобождение лекарственного средства

не зависит от условий проведения испытаний *in vitro*, критерии приемлемости следует устанавливать на основании доступных данных анализа производственных серий.

Как правило, допустимое колебание степени высвобождения в любой момент времени не должно превышать  $\pm 10\%$  от декларированного содержания лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (то есть, допустимое суммарное колебание составляет  $20\%$ ). Таким образом, требование  $(50 \pm 10)\%$  означает, что допустимый диапазон находится между  $40\%$  и  $60\%$  (за исключением тех случаев, когда исследование биоэквивалентности подтверждает более широкий диапазон);

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

в) однородность дозирования – следует использовать фармакопейные методики. Если целесообразно, данные испытания можно проводить в рамках внутрипроизводственного контроля, критерии приемлемости следует включить в спецификацию;

г) содержание влаги – испытание на содержание влаги следует включать в спецификацию, когда это целесообразно. Критерии приемлемости можно обосновать данными по влиянию влажности или поглощения влаги на лекарственный растительный препарат. В некоторых случаях достаточно провести испытание «Потеря в массе при высушивании». Однако необходимо предоставить и специфическую

методику определения содержания влаги (например, титрование по методу Карла Фишера);

д) микробиологическая чистота – испытание на микробиологическую чистоту является одним из элементов требований Правил надлежащей производственной практики, и контроля качества. Допускается не проводить испытания каждой серии, если осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации. Представляется целесообразным проведение периодических испытаний. При необходимости, следует устанавливать критерии приемлемости для общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества грибов, отсутствия отдельных специфических микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует определять с использованием фармакопейных или других валидированных методик, а частота и время проведения выборочного внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы накопленными данными. При наличии научного обоснования (в соответствии с Приложением № 2 к руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утверждаемом Комиссией), испытания микробиологической чистоты для твердых лекарственных форм можно не проводить.

#### Жидкости для приема внутрь

68. Как правило, в отношении жидкостей для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления таких жидких лекарственных форм, целесообразно проводить одно или более из представленных ниже специфических испытаний.

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

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

в) микробиологическая чистота – испытания не проводятся по каждой серии, если осуществляется контроль исходных компонентов, а технологический процесс валидирован и не создает риска микробной контаминации. Представляется целесообразным проведение

периодических испытаний. При наличии научного обоснования (в соответствии с приложением № 2 к руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утверждаемому Комиссией), испытания на микробиологическую чистоту порошков, предназначенных для растворения и приема внутрь, можно не проводить. Контроль проводится в соответствии с Фармакопеей Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с фармакопеями государств-членов. При необходимости, следует устанавливать критерии приемлемости для общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества грибов, отсутствия отдельных специфических микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Количественные показатели следует определять с использованием валидированных фармакопейных или других валидированных методик, а частота и время проведения выборочного внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы накопленными данными;

г) содержание противомикробных консервантов – для пероральных лекарственных препаратов, в состав которых входят противомикробные консерванты, должны быть установлены критерии приемлемости их допустимого содержания. Критерии приемлемости должны основываться на допустимых пределах, гарантирующих соблюдение микробиологического качества продукции на протяжении срока годности. Необходимо подтвердить эффективность противомикробного действия при минимальной концентрации консерванта. Как правило, испытания на содержание противомикробных консервантов следует проводить в рамках контроля готовой продукции. Однако в определенных обстоятельствах может быть достаточно проведения испытаний в рамках

внутрипроизводственного контроля. Если контроль содержания противомикробных консервантов осуществляется в процессе производства, критерии приемлемости должны быть включены в спецификацию на готовую продукцию. Эффективность противомикробного консерванта следует доказать в ходе разработки, при масштабировании и на протяжении срока годности (например, в рамках проведения исследований стабильности в соответствии с требованиями к исследованию стабильности, утверждаемыми Комиссией) несмотря на то что химический анализ на содержание консерванта обычно включают в спецификацию;

д) содержание антиоксидантов – как правило, содержание антиоксидантов следует контролировать в рамках контроля готовой продукции. При наличии обоснованных данных, полученных в процессе разработки и изучения стабильности готовых лекарственных препаратов, испытания на протяжении срока годности можно не проводить, а вместо испытаний в рамках контроля готовой продукции может быть достаточно проведения внутрипроизводственных испытаний. Если контроль содержания антиоксидантов осуществляется в процессе производства, критерии приемлемости должны быть включены в спецификацию на готовую продукцию. При изменениях технологического процесса; первичной упаковки применяемые способы контроля следует оценивать повторно;

е) экстрагируемые вещества – испытания проводятся в том случае, если первичная упаковка содержит не стеклянные материалы (резиновые (полимерные) пробки, уплотнительные прокладки, крышки, флаконы и т. п.). Компоненты первичной упаковки в этом случае должны быть перечислены, а информацию по данным компонентам следует собрать на начальном этапе процесса разработки. Если данные,

полученные на стадии разработки лекарственного препарата, подтверждают, что экстрагирования веществ из первичной упаковки не происходит, нет необходимости проводить такой контроль. В случае изменения первичной упаковки следует повторно проанализировать способ контроля экстрагируемых веществ;

ж) содержание спирта – испытания проводятся в том случае, если в информации о лекарственном препарате приводятся указания о содержании спирта;

з) растворение – в дополнение к показателям качества, рекомендованным выше, в некоторых случаях (например, когда компоненты лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) трудно растворимы) целесообразно включить в спецификацию испытание на растворение и критерии приемлемости для пероральных суспензий и сухих порошков для ресуспендирования. По возможности оборудование, среда растворения и условия проведения испытаний должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза. Отступления от фармакопейных требований следует обосновать. Методики растворения с использованием фармакопейных или нефармакопейных типов приборов и условий необходимо валидировать. Как правило, для готовых лекарственных форм с быстрым высвобождением достаточно проводить испытания в одной точке (одно значение). Для готовых лекарственных форм с регулируемым высвобождением следует проводить выборочный контроль в нескольких фиксированных точках (несколько значений), через соответствующие интервалы. Критерии приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона отклонений, принимая во внимание профили растворения серий, показавших

приемлемые характеристики *in vivo*. При выборе между испытанием на растворение или испытанием на распределение по размеру частиц (дисперсность) необходимо использовать данные фармацевтической разработки лекарственного растительного препарата. Испытание на растворение можно проводить как в рамках внутрипроизводственного контроля, так и в рамках выпускающего контроля, в зависимости от его значимости для рабочих характеристик продукции. Необходимо привести обоснование выбора между использованием испытания на растворение твердых лекарственных форм для приема внутрь и испытания на распределение по размеру частиц;

и) распределение частиц по размеру – испытания по определению распределения частиц по размеру и критерии приемлемости для него целесообразно вводить в спецификацию для пероральных суспензий. При необходимости выбора между проведением испытаний на растворение или на распределение частиц по размеру следует руководствоваться данными, полученными в процессе разработки. Испытание на распределение частиц по размеру можно проводить как в рамках внутрипроизводственного контроля, так и в рамках выпускающего контроля, в зависимости от его значимости для рабочих характеристик продукции. Если в ходе разработки лекарственного растительного препарата было подтверждено быстрое высвобождение лекарственного вещества, то испытание по распределению частиц по размеру в спецификацию можно не включать. При соответствующем обосновании допускается проводить испытание на распределение частиц по размеру вместо испытания на растворение. Критерии приемлемости должны включать допустимое распределение частиц по размеру (в процентах от общего числа частиц в заданном диапазоне размеров) и показывать долю (в процентах) для интервалов разных

размеров частиц. Следует четко определить средний, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц. Критерии приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона отклонений, принимая во внимание как профили растворения серий, показавших приемлемые характеристики *in vivo*, так и предполагаемое применение лекарственного растительного препарата. В процессе разработки лекарственного растительного препарата следует исследовать потенциальную возможность увеличения размера частиц, и результаты данных исследований необходимо учитывать при установлении критериев приемлемости;

к) редицергуируемость (восстановление дисперсности) – критерии приемлемости в отношении редицергуируемости целесообразно устанавливать для пероральных суспензий, образующих осадок в процессе хранения. Приемлемым является испытание на взбалтывание. Следует указать метод взбалтывания (механический или ручной) и четко определить время ресуспендирования, исходя из данных, полученных в процессе разработки лекарственного растительного препарата. Допускается проведение выборочных испытаний серии или исключение данного показателя из спецификации на основании информации, полученной на стадии разработки;

л) реологические свойства (вязкость) – для относительно вязких растворов или суспензий, может быть целесообразным включить в спецификации реологические свойства (вязкость). Следует указать аналитическую методику и установить критерии приемлемости. Для обоснования выборочных испытаний серии или исключения данного показателя из спецификации может быть достаточно данных полученных в ходе разработки;

м) удельный вес (плотность) – для пероральных суспензий, а

также вязких или неводных растворов целесообразно включать в спецификацию удельный вес. Испытания допускается проводить в рамках контроля в процессе производства;

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

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

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

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

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

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

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

г) однородность массы (средняя масса пакета) (например, растительного чая) – необходимо установить критерии приемлемости для отклонений массы и (или) объема заполнения. Следует использовать фармакопейные методы. Если это обосновано, испытания можно проводить в рамках внутрипроизводственного контроля; тем не менее, критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Данный подход можно применять к однодозным и многодозным лекарственным формам. За единицу дозирования принимают стандартную дозу, принимаемую пациентом. В контрольном испытании эту однократную дозу можно определить прямым измерением или рассчитать, исходя из измеренной общей массы или объема лекарственного растительного сырья, разделенных на общее ожидаемое количество доз. Если в состав упаковки входит устройство для

дозирования, то его следует использовать для измерения дозы. В противном случае, следует использовать стандартную меру объема. Используемое устройство для дозирования обычно выбирают в процессе разработки;

д) количественное определение – для лекарственных препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье, в состав которого входят компоненты с известной терапевтической активностью, необходимы валидированные и подробно описанные методики количественного определения этих компонентов. По возможности, в спецификацию включают специфическую методику, свидетельствующую о стабильности лекарственного растительного сырья в лекарственном растительном препарате. Неспецифическое определение (в случае его обоснования) следует сочетать с соответствующим специфическим испытанием. Например, количественное определение антрахинонгликозидов спектрофотометрическим методом можно дополнить специфическим испытанием на идентификацию (подлинность) (характеристическая хроматограмма – метод «отпечатков пальцев»). Если в состав лекарственного препарата входит лекарственное растительное сырье, в отношении которого отсутствует информация о компонентах, ответственных за терапевтическую активность, необходимо проводить количественное определение активных или аналитических маркеров или другие обоснованные испытания. Выбор маркеров необходимо обосновать. Для лекарственных растительных препаратов, в состав которых входит только лекарственное растительное сырье без каких – либо вспомогательных веществ, метод количественного определения может быть включен в спецификацию на исходное лекарственное растительное сырье. В случаях многокомпонентных лекарственных

растительных препаратов, когда количественное определение каждого вида лекарственного растительного сырья не представляется возможным, необходимо обосновать, каким образом гарантируется и контролируется воспроизводимость состава готового лекарственного препарата;

е) размер частиц – производителем должна быть представлена надлежащая спецификация;

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

---