

Общие фармакопейные статьи, включенные в первый том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Общие методы контроля качества лекарственных средств». Общие статьи

УТВЕРЖДЕНО

Приказ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
25.04.2012 № 453

Общие фармакопейные статьи, включенные в первый том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Общие методы контроля качества лекарственных средств»

Методы анализа (2.1–2.7)

Методы анализа (2.8–2.9)

Контейнеры. Реактивы

Общие тексты. Экстемпоральные лекарственные средства

ОБЩИЕ СТАТЬИ

01/2013:0153

ВАКЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Vaccina ad usum humanum

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцины для медицинского применения – это лекарственные средства, содержащие антигенные вещества, способные индуцировать специфический и активный иммунитет у человека против возбудителя инфекции, или токсина, или антигена, вырабатываемого возбудителем. Иммунный отклик включает в себя индукцию врожденной и адаптивной (клеточной, гуморальной) частей иммунной системы. Вакцины для медицинского применения должны обладать приемлемой иммуногенной активностью и безопасностью при предполагаемом плане вакцинации.

Вакцины для медицинского применения могут содержать: целые микроорганизмы (бактерии, вирусы или паразиты), инактивированные химическим или физическим способом таким образом, что они сохраняют достаточные иммуногенные свойства; целые живые микроорганизмы, которые по своей природе невирулентны или которые были обработаны для того, чтобы ослабить вирулентность, в то время как у них сохраняются достаточные иммуногенные свойства; антигены, экстрагированные из микроорганизмов, или секретированные микроорганизмами, или полученные с помощью генной инженерии или химического синтеза. Эти антигены могут использоваться в обычном состоянии или могут быть детоксифицированы различными химическими или физическими способами, могут быть агрегированы, полимеризованы или конъюгированы с носителем для усиления их иммуногенности. Вакцины могут иметь адъювант. Если антиген адсорбирован на минеральном адъюванте, вакцина называется «адсорбированной».

Терминология, используемая в частных статьях для вакцин для медицинского применения, определяется в статье 5.2.1.

Бактериальные вакцины, содержащие целые клетки, представляют собой или лиофилизат, или различной степени мутные суспензии в бесцветных или почти бесцветных жидкостях. Они могут быть адсорбированными. Концентрация живых или инактивированных бактерий выражается в Международных Единицах мутности или, где это приемлемо, определяется посредством прямого подсчета клеток или же, для живых бактерий, подсчетом количества жизнеспособных микроорганизмов.

Бактериальные вакцины, содержащие бактериальные компоненты, представляют собой суспензии или лиофилизат. Они могут быть адсорбированными. Содержание антигена определяют с использованием подходящей валидированной методики количественного определения.

Бактериальные анатоксины готовятся из токсинов посредством уменьшения их токсичности ниже приемлемого уровня или посредством полного устранения токсичности физическими или химическими методами с сохранением иммуногенных свойств. Токсины получают из соответствующих штаммов микроорганизмов. Метод производства должен быть таким, чтобы анатоксин не превращался в токсин. Анатоксины должны быть очищенными. Очистка должна проводиться до и/или после детоксификации. Анатоксины могут быть адсорбированными.

Вирусные вакцины готовятся из вирусов, выращенных в организме животных, на куриных эмбрионах, в подходящих тканях, в соответствующих клеточных культурах или с помощью культуры генно-модифицированных клеток. Они являются жидкостями, имеющими разную степень мутности в зависимости от производственного метода, или лиофилизатами. Они могут быть адсорбированными. Если в питательной среде использовался кислотно-основной индикатор, типа фенолового красного, жидкие средства и лиофилизаты после восстановления могут быть окрашены.

Вакцины, содержащие синтетические антигены, как правило, прозрачные или бесцветные жидкости. Концентрацию компонентов обычно выражают в единицах содержания специфического антигена.

Комбинированные вакцины представляют собой мультикомпонентные лекарственные средства, изготовленные таким образом, что различные антигены вводятся одновременно. Различные антигенные компоненты предназначены для защиты от различных штаммов или типов одних и тех же организмов и/или против различных организмов. Комбинированные вакцины могут выпускаться производителем либо в виде одного раствора или лиофилизата, либо в виде нескольких составляющих с инструкцией по их смешиванию перед использованием. При отсутствии частной статьи на комбинированную вакцину, она должна соответствовать требованиям частных статей для каждого конкретного компонента с соответствующими модификациями, утвержденными компетентными органами.

Адсорбированные вакцины представляют собой суспензии и могут образовывать осадок на дне контейнера.

ПРОИЗВОДСТВО

Общие положения. Необходимо продемонстрировать, что метод производства данного продукта постоянно приводит к получению серий, сравнимых по эффективности, иммуногенности и безопасности для людей, что и серия, прошедшая клинические испытания. Необходимо, чтобы были созданы спецификации на продукт, включая испытания на этапе производства. Специфические требования для продукции, включая испытания на этапе производства, включаются в частные статьи. При соответствующем обосновании и утверждении некоторые испытания могут быть опущены, если продемонстрировано, например, при валидационных исследованиях, что процесс производства обеспечивает постоянное соответствие данного испытания требованиям.

Как правило, вакцины производятся с использованием эталонного банка культур микроорганизмов (*seed-lot system*). Методы приготовления должны обеспечивать соответствующие иммуногенные свойства, обезвреживание и предотвращение загрязнения лекарственного средства посторонними агентами.

Если вакцины производятся с использованием материалов человеческого или животного происхождения, должны выполняться требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*, а также требования более специфических статей, касающихся вирусной безопасности в данной общей статье, 5.2.2. *Стаи кур, не имеющих конкретных патогенов и используемых для производства вакцин и контроля их качества*, 5.2.3. *Субстраты клеток для производства вакцин для медицинского применения* и 2.6.16. *Испытания на посторонние агенты в вирусных вакцинах для медицинского применения*.

Как правило, при производстве конечной партии вакцины число пассажей вируса или бактерий из контрольного банка культур микроорганизмов не должно превышать то,

которое использовалось для производства вакцины, представленной для клинических испытаний.

Вакцины, по возможности, не должны содержать токсичные, аллергенные или другие нежелательные реакции в организме человека. В состав вакцин могут входить необходимые добавки, включая стабилизаторы и адьюванты. Пенициллин и стрептомицин не должны использоваться при производстве и не должны прибавляться в конечный продукт; однако, может использоваться контрольный банк микроорганизмов, приготовленный на среде, содержащей пенициллин или стрептомицин, если это обосновано и разрешено.

Важной деталью производства вакцин является постоянство качества получаемого продукта. В частных статьях на вакцины для медицинского применения указываются пределы для различных испытаний, которые проводят на этапе производства и на конечной партии вакцины. Эти пределы должны быть в форме максимально допустимых значений, минимально допустимых значений или максимальных и минимальных допусков для данного значения. Соответствие данным пределам является необходимым, но не достаточным условием для подтверждения постоянства производства данной вакцины. Таким образом, производитель должен определить для каждого продукта подходящее действие или предел или пределы для выпуска (с учетом результатов, полученных на партии, прошедшей клинические испытания), которые будут использоваться для подтверждения постоянства качества продукта. Впоследствии эти пределы должны быть уточнены с использованием статистических данных, полученных при производстве.

Субстраты для размножения. Субстраты для размножения должны выдерживать соответствующие требования Фармакопеи (5.2.2, 5.2.3) или, в отсутствие таких требований, предписания уполномоченных органов. Подготовка банков клеток и последующих клеточных культур осуществляется в асептических условиях, в помещении, где не ведутся работы с другими клеточными культурами. Сыворотка и трипсин, используемые в приготовлении клеточных суспензий, не должны содержать посторонних агентов.

Банки культур микроорганизмов. Штаммы бактерий или вирусов, используемые в контрольном банке микроорганизмов, идентифицируются посредством архивных записей, которые содержат информацию о происхождении штамма и о последующих манипуляциях с ним. Необходимо предпринять меры, чтобы гарантировать, что никакой другой микроорганизм, кроме исходного стандартного штамма, и никакое нежелательное вещество не присутствуют в банке культур микроорганизмов.

Питательная среда. Питательная среда, по возможности, не должна содержать токсичные и аллергенные ингредиенты. Если включение таких компонентов необходимо, то нужно убедиться, что их количество в конечном продукте на выходе безопасно. Сыворотка животного (но не человеческого) происхождения может использоваться в питательной среде для поддержания роста клеточных культур. Однако во время накопления вирусов среда не должна содержать такую сыворотку, если не утверждены другие требования. Питательные среды могут содержать индикатор pH, например, феноловый красный, и разрешенные антибиотики в самой низкой эффективной концентрации, хотя предпочтительно иметь среду, не содержащую антибиотиков.

Размножение и сбор. Исходные стандартные культуры размножаются и собираются при определенных условиях. Чистота сбора проверяется посредством проведения испытаний, указанных в частной статье.

Контрольные культуры клеток. Контрольные клетки для вакцин, производимых на клеточной культуре, должны содержаться и испытываться, как предписано. Для того, чтобы обеспечить эффективный контроль, эти клетки должны содержаться в таких же условиях, в которых осуществляется производство клеточной культуры, включая использование той же самой партии питательной среды и смены питательной среды.

Контрольные куриные эмбрионы. Контрольные куриные эмбрионы для живых вакцин, производимых в куриных эмбрионах, инкубируются и проверяются, как указано в частной статье.

Очистка. При необходимости могут применяться утвержденные процедуры очистки.

Инактивация. Инактивированные вакцины производятся в ходе эффективного валидированного процесса инактивации. Если очевидно присутствие посторонних агентов в продукте, например, в вакцинах, произведенных с использованием куриных эмбрионов от

здоровых, зараженных конкретными патогенами (*non-SPF*) стай, процесс инактивации валидируется также с учетом их присутствия. Испытание на эффективность инактивации выполняется сразу же после процесса инактивации.

Конечный нефасованный продукт (*final bulk*). Конечный нефасованный продукт готовится путем смешивания компонентов вакцины в асептических условиях. Для вакцин, не представляющих собой жидкость и не предназначенных для парентерального введения, конечный нефасованный продукт готовят смешиванием компонентов в подходящих условиях.

Адьюванты. С целью потенцирования или корректировки иммунного ответа на антиген (антигены), в состав вакцины могут быть включены один или более адьювантов. Адьюванты могут быть включены в состав вакцины или присутствовать отдельно. Для производства продукции постоянного качества важно проводить надлежащее описание и контроль качества адьювантов как отдельно, так и в комбинации с антигенами. Создают спецификации качества на адьюванты отдельно и в комбинации с антигенами.

Адсорбенты и адьюванты. Вакцины могут быть адсорбированными на гидроксиде алюминия, на фосфате алюминия, фосфате кальция или другом подходящем адсорбенте. Для придания определенной формы и адсорбционных свойств, адсорбенты подготавливают в специальных условиях.

Если адсорбент используется в качестве адьюванта и образуется *in situ* при производстве вакцины, должны быть созданы спецификации качества на каждый ингредиент и на образующийся в вакцине адьювант. Спецификации качества предназначены, в частности, для контролирования:

- качественного и количественного химического состава;
- физической формы и связанной с ней адсорбирующей способности, где это важно, и особенно, если адьювант будет выступать в качестве адсорбента;
- взаимодействия между адьювантом и антигеном;
- чистоты, в том числе содержания бактериальных эндотоксинов и микробиологической чистоты;
- любых других критических для функционирования параметров.

При разработке устанавливают стабильность каждого адьюванта, отдельного или в смеси с антигенами, особенно для критических параметров.

Антимикробные консерванты. Антимикробные консерванты используются для предотвращения порчи или для предотвращения побочных эффектов при использовании вакцины, вызываемых микробным загрязнением. Антимикробные консерванты не добавляют в лиофилизированные продукты. В однодозовые лекарственные средства антимикробные консерванты обычно не вносят. Необходимость использования эффективного антимикробного консерванта для многодозовых лекарственных средств устанавливают, принимая в расчет подверженность вакцины контаминации во время использования и максимальный рекомендованный период использования после вскрытия контейнера. Если используется антимикробный консервант, он не должен ухудшать безопасность и эффективность вакцины. Использование для этих целей антибиотиков не желательно.

На стадии разработки должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта в течение срока годности вакцины.

Эффективность антимикробного консерванта оценивается согласно статье 5.1.3. Если не могут быть выполнены ни критерий А, ни критерий В, то для оценки эффективности антимикробного консерванта используются следующие критерии:

- бактерии: 24 часа и 7 дней – нет увеличения, 14 дней – 1g уменьшения, 28 дней – нет увеличения;
- грибы: 14 дней и 28 дней – нет увеличения.

Стабильность промежуточных продуктов. При производстве вакцин на разных стадиях образуются и хранятся, иногда в течение долгого периода времени, промежуточные продукты. Эти промежуточные продукты включают в себя:

- банки культур микроорганизмов;
- живые или инактивированные сборы;

- очищенные сборы, которые могут содержать токсины или анатоксины, полисахариды, бактериальные или вирусные суспензии;
- очищенные антигены;
- адсорбированные антигены;
- конъюгированные полисахариды;
- вакцины в виде нефасованного конечного продукта;
- вакцины в конечных закрытых контейнерах, хранящиеся при температуре ниже, чем температура, использованная при изучении стабильности и предназначенная для выпуска без повторного проведения количественного определения.

За исключением случаев, когда промежуточные продукты хранятся в течение короткого периода времени, должно быть проведено исследование стабильности в предполагаемых условиях хранения для установления ожидаемой степени деструкции. Для вакцин в виде конечного нефасованного продукта, изучение стабильности может быть проведено на репрезентативных образцах при условиях, эквивалентных предполагаемым условиям хранения. При необходимости на основании данных изучения стабильности для всех промежуточных продуктов (кроме банков культур микроорганизмов) устанавливают период пригодности, применимый к данным условиям хранения.

Конечная партия. Конечную партию асептически расфасовывают по стерильным, устойчивым к внешним воздействиям контейнерам, которые после лиофилизации, если необходимо, закрывают таким образом, чтобы предотвратить контаминацию. Для вакцин, не представляющих собой жидкость и не предназначенных для парентерального введения, конечную партию расфасовывают при подходящих условиях в стерильные, устойчивые к внешним воздействиям контейнеры. Если обосновано и утверждено, некоторые испытания, предписанные для проведения на конечной партии, могут быть проведены на конечном нефасованном продукте, если доказано, что последующий производственный процесс не влияет на полученный результат.

Описание. Если иное не обосновано и не утверждено, каждый контейнер (флакон, шприц или ампула) в каждой конечной партии должен быть проверен визуально или механически на соответствие описанию.

Степень адсорбции. Для адсорбированных вакцин, если иное не обосновано и не утверждено, должна быть создана спецификация на выпуск, содержащая требования к степени адсорбции, основанные на результатах, полученных для партии, прошедшей клинические испытания. Из данных по изучению стабильности вакцины должно проследиваться, что в конце срока годности степень адсорбции не ниже, чем степень адсорбции серии, использованной в клинических испытаниях.

Термическая устойчивость. Если в статье на живую ослабленную вакцину присутствует указание на проведение испытания термической устойчивости, данное испытание проводят на конечной партии с целью прослеживания постоянства содержания от партии к партии чувствительных к температуре вирусных/бактериальных частиц в лекарственном средстве. Подходящие условия указывают в частной статье. По согласованию с уполномоченным органом данное испытание может не проводиться рутинно при условии, что стабильность производственного процесса была подтверждена по таким параметрам, как постоянство выхода, отношение содержания инфекционных вирусов (живых бактерий) перед и после лиофильной сушки, стабильность активности на выпуске и в реальном времени в предписанных условиях, а также термическая устойчивость. При внесении существенных изменений в производственный процесс антигена (антигенов) или в рецептуру должна быть рассмотрена необходимость повторного введения испытания.

Стабильность. На этапе разработки должна быть продемонстрирована сохранность активности конечного продукта в течение срока годности; при этом оценивают потерю активности в рекомендованных условиях хранения. Чрезмерное снижение активности, даже в допустимых пределах, может указывать на то, что вакцина непригодна.

Срок годности. Если иного не указано, срок годности исчисляют от начала проведения количественного определения или от начала проведения первого количественного определения для комбинированной вакцины. Для вакцин, хранящихся при температуре ниже, чем температура во время изучения стабильности, и предназначенных

для выпуска без повторного проведения количественного определения, срок годности исчисляются от даты окончания хранения при пониженной температуре. Если для данной вакцины количественное определение не проводят, срок годности конечной партии отсчитывают с момента проведения испытания, характеризующего стабильность или, в противном случае, от даты лиофилизации или заполнения в конечные контейнеры. Для комбинированных вакцин, у которых компоненты находятся в разных контейнерах, сроком годности является дата компонента, у которого срок годности истекает первым.

Во время срока годности вакцины должны храниться в указанных условиях.

Испытания на животных. В соответствии с положениями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, испытания должны быть проведены таким образом, чтобы задействовать минимальное количество животных и чтобы причинять им минимальную боль, страдания, стресс и длительный урон. Оценка испытаний частной статьи должна проводиться с учетом этих положений. Например, если животное проявляет положительную реакцию, инфицировано и так далее, когда проявляется типичная клиническая картина или наступает смерть, после того, как получено достаточное количество положительных результатов, зараженные животные должны быть как можно скорее умерщвлены или должны получить лечение для предотвращения необязательных страданий. В соответствии с Общими указаниями, могут быть использованы альтернативные методы для демонстрации соответствия требованиям частной статьи. Использование таких испытаний поощряется, если это ведет к прекращению или уменьшению использования животных или уменьшению их страданий.

ИСПЫТАНИЯ

Вакцины должны отвечать требованиям, описанным в частных статьях, включающим, где это применимо, следующие:

pH (2.2.3). Жидкие вакцины, при необходимости после восстановления, должны иметь значения pH в установленных в каждом конкретном случае пределах.

Адьювант. Если вакцина содержит адьювант, его количество определяют с использованием указанной методики; содержание должно быть в допустимых пределах относительно заявленного значения (см. также испытания на алюминий и кальций).

Алюминий (2.5.13). Если использовался адсорбент, содержащий алюминий, то допускается не более 1,25 мг алюминия (Al) в одной дозе для человека, если иное не обосновано и не утверждено.

Кальций (2.5.14). Если использовался адсорбент, содержащий кальций, то допускается не более 1,25 мг кальция (Ca) в одной дозе для человека, если иное не обосновано и не утверждено.

Свободный формальдегид (2.4.18). Если при приготовлении вакцины использовался формальдегид, то допускается не более 0,2 г/л свободного формальдегида в конечном продукте, если иное не обосновано и не утверждено.

Фенол (2.5.15). Если при приготовлении вакцины использовался фенол, то допускается не более 2,5 г/л фенола в конечном продукте, если иное не обосновано и не утверждено.

Вода (2.5.12). Для лиофилизированных вакцин допускается не более 3,0 % (м/м), если иное не обосновано и не утверждено.

Извлекаемый объем (2.9.17). Лекарственное средство должно выдерживать испытание на извлекаемый объем, если иное не обосновано и не утверждено.

Бактериальные эндотоксины. Испытание на бактериальные эндотоксины проводят на конечной партии, если иное не обосновано и не утверждено. Если в частной статье не указаны специфицированные пределы, содержание бактериальных эндотоксинов, определенное с использованием подходящего метода (2.6.14), должно быть менее предела, установленного для отдельного продукта.

ХРАНЕНИЕ

Хранят в защищенном от света месте. Если нет других указаний, температура хранения должна быть (5 ± 3) °С; адсорбированные жидкие вакцины нельзя подвергать замораживанию.

Срок годности. Если нет других указаний, срок годности рассчитывается с момента начала испытаний.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- наименование лекарственного средства;
- контрольный номер, идентифицирующий конечный продукт;
- рекомендуемую дозировку для человека и способ применения;
- условия хранения;
- срок годности;
- наименование и количество антимикробного консерванта;
- наименование антибиотика, адьюванта, ароматизатора или стабилизатора, содержащихся в вакцине;
- при необходимости, что вакцина адсорбирована;
- наименование любого элемента, который может вызвать неблагоприятные реакции и любые противопоказания к использованию вакцины;
- для лиофилизированных вакцин:
- название или состав и объем жидкости для приготовления (восстановления);
- время, в пределах которого вакцина должна использоваться после приготовления (восстановления).

01/2013:0084

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Immunosera ex animale ad usum humanum

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммунные сыворотки животного происхождения для медицинского применения – это жидкие или лиофилизированные лекарственные средства, содержащие очищенные иммуноглобулины или фрагменты иммуноглобулинов, полученные из сыворотки или плазмы иммунизированных животных различных видов.

Иммуноглобулины или фрагменты иммуноглобулинов обладают способностью специфической нейтрализации или связывания антигенов, использованных для иммунизации. Антигены включают в себя микробные или иные токсины, человеческие антигены, суспензии бактериальных или других антигенов, яды змей, скорпионов и пауков. Лекарственные средства предназначены для внутривенного или внутримышечного введения, будучи при необходимости разведенными.

ПРОИЗВОДСТВО

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Производственный метод должен приводить к получению иммунных сывороток с приемлемыми безопасностью, активностью и стабильностью.

Любой реактив биологического происхождения, используемый в производстве иммунной сыворотки, должен быть свободным от бактериальных, вирусных загрязнений и загрязнений грибами. К процессу производства иммунных сывороток для медицинского применения вместе с более специфичными требованиями по вирусной безопасности, указанными в данной общей статье, должны применяться общие требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность.* Производственный метод должен включать стадию или стадии, предназначенные для удаления или инактивации известных инфицирующих факторов.

Методы, используемые для производства, должны быть валидированными, эффективными, воспроизводимыми и не должны понижать биологическую активность продукта.

Метод производства должен быть валидирован для подтверждения того, что продукт будет выдерживать испытание, при необходимости его проведения, на аномальную токсичность иммунных сывороток и вакцин для медицинского применения (2.6.9).

Стандартный образец (препарат сравнения). Серию, пригодность которой была подтверждена клиническими исследованиями, или образец такой серии используют в качестве препарата сравнения для испытания на содержание белков с высокой молекулярной массой и для испытания на чистоту.

ЖИВОТНЫЕ

Используемые животные должны принадлежать утвержденному компетентным органом виду; они должны быть здоровыми и быть предназначенными исключительно для целей производства иммунной сыворотки. Они не должны содержать инфицирующих факторов из установленного списка. Ввод животных в закрытое стадо должен осуществляться в соответствии с утвержденными процедурами, включая определение карантинных мер. При необходимости, в зависимости от географического расположения организации, занимающейся разведением и выращиванием животных, принимают во внимание дополнительные специфические агенты. Источник корма для животных должен контролироваться и в него не должны добавляться белки животного происхождения. Поставщики животных должны быть сертифицированы компетентным органом. Если животное лечили с применением антибиотиков, перед отбором плазмы должен выдерживаться период времени соответствующей продолжительности. Лечение животных не должно осуществляться с использованием пенициллиновых антибиотиков. Если вводят живую вакцину, между вакцинацией и отбором сыворотки или плазмы для производства иммунной сыворотки должен выдерживаться период времени соответствующей продолжительности.

ИММУНИЗАЦИЯ

При необходимости используемые антигены идентифицируют и характеризуют; где это важно, удостоверяются, что они не содержат посторонних инфекционных факторов. Их идентифицируют по их наименованиям и номеру серии; отмечают информацию об источнике и о приготовлении.

Выбранных животных изолируют как минимум за 1 неделю перед иммунизацией в соответствии с установленным расписанием с бустер-инъекциями через подходящие интервалы времени. Может быть использован адъювант.

Животных содержат под общим наблюдением и при контроле продуцирования специфических антител в каждый цикл иммунизации.

Перед отбором крови или плазмы животных тщательно проверяют. Если у животного проявляются патологические изменения, не связанные с процессом иммунизации, данное животное не используют, а также не используют все остальные животные данной группы до тех пор, пока не будет ясно, что они не повлияют на безопасность продукта.

ОТБОР КРОВИ ИЛИ ПЛАЗМЫ

Отбор крови проводят с помощью венопункции или плазмозфереза. Место прокола выбривают, очищают и дезинфицируют. Животные могут быть анестезированы при условии, что это не повлияет на качество продукта. Если нет других указаний, может быть добавлен антимикробный консервант. Кровь или плазма должны отбираться таким образом, чтобы поддерживалась стерильность продукта. Отбор крови или плазмы должен проводиться отдельно от мест, где животные содержатся или выращиваются, и отдельно от мест, где происходит очистка иммунных сывороток. Если кровь или плазма должна храниться перед дальнейшим производственным процессом, должны быть приняты меры по предотвращению микробной контаминации. Перед очисткой несколько отдельных образцов плазмы или сыворотки могут быть объединены. Перед очисткой с образцами сыворотки или плазмы должны быть проведены следующие испытания.

Испытания на вирусное загрязнение. Если был добавлен антими­кробный консервант, то перед испытаниями он должен быть удален, либо испытания должны быть проведены на образцах, взятых перед добавлением антими­кробного консерванта. Каждый пул проверяют на вирусное загрязнение с помощью подходящих методов *in vitro*.

Каждый пул проверяют на содержание вирусов путем инокуляции в клеточные культуры, способные детектировать широкий ряд вирусов, релевантных для конкретного продукта.

Активность. При необходимости проводят биологическое определение активности, как указано в частной статье, и выражают результат в Международных Единицах на миллилитр. Кроме этого, может быть использован валидированный метод *in vitro*.

Содержание белка. Испытуемый образец разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида P* таким образом, чтобы получить раствор с содержанием белка около 15 мг в 2 мл. В круглодонную центрифужную пробирку помещают 2 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л *натрия молибдата P* и 2 мл смеси из 1 объема *кислоты серной, свободной от азота, P* и 30 объемов *воды P*, встряхивают, центрифугируют в течение 5 мин, декантируют надосадочную жидкость и оставляют перевернутую на фильтровальной бумаге пробирку подсохнуть. В полученном остатке определяют содержание азота после минерализации серной кислотой (2.5.9) и рассчитывают содержание белка путем умножения полученного результата на коэффициент 6,25. Содержание белка должно быть в рамках утвержденных пределов.

ОЧИСТКА И ИНАКТИВАЦИЯ ВИРУСОВ

Иммуноглобулины концентрируют и очищают с помощью фракционного осаждения, хроматографии, иммуноадсорбции или с помощью иных химических или физических методов. В дальнейшем они могут быть подвергнуты ферментативной обработке. Методы выбирают и валидируют таким образом, чтобы на всех стадиях производства предотвратить загрязнение и чтобы избежать агрегации белков, что способно влиять на иммунобиологические свойства продукта. Для продуктов, состоящих из фрагментов иммуноглобулинов, метод должен быть валидирован для гарантирования полной фрагментации. Используемые методы очистки не должны приводить к появлению дополнительных компонентов и не должны подвергать риску качество и безопасность продукта.

Если иное не обосновано и не утверждено, вирусы должны быть удалены и/или инактивированы с применением валидированных процедур. Процедуры выбирают таким образом, чтобы избежать образования полимеров или агрегатов и, если продукт не должен состоять из фрагментов Fab', минимизировать расщепление фрагментов F(ab')₂ на фрагменты Fab'.

После очистки и обработки по удалению и/или инактивации вирусов к промежуточному продукту может быть добавлен стабилизатор, и промежуточный продукт может храниться в течение времени, установленного на основании данных по изучению стабильности.

Для изготовления конечного нефасованного продукта может использоваться только тот промежуточный продукт, который выдерживает следующее испытание.

Чистота. Испытание проводят с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в невозстанавливающих условиях (2.2.31), сравнивая с результатами, полученными для препарата сравнения. Полосы должны быть сопоставимы по интенсивности и не должны наблюдаться дополнительные полосы.

КОНЕЧНЫЙ НЕФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Конечный нефасованный продукт (*final bulk*) изготавливают из отдельного промежуточного продукта или из объединенных промежуточных продуктов, полученных от животных одного и того же вида. Допускается объединять в пул промежуточные продукты с различной специфичностью.

Могут быть добавлены антими­кробные консерванты и стабилизаторы. Если в кровь или плазму добавлялся антими­кробный консервант, то же самое вещество используют в качестве антими­кробного консерванта и в конечном нефасованном продукте.

Для изготовления конечного продукта может использоваться только тот конечный нефасованный продукт, который выдерживает следующие испытания.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта с использованием подходящего физико-химического метода. Должно содержаться не менее 85 % и не более 115 % от количества, указанного на этикетке.

Стерильность (2.6.1). Должен выдерживать испытание на стерильность.

КОНЕЧНАЯ ПАРТИЯ

Конечную партию иммунной сыворотки асептически расфасовывают по стерильным, устойчивым к внешним воздействиям контейнерам. Контейнеры закрывают таким образом, чтобы предотвратить контаминацию.

К применению допускается только та конечная партия, которая выдерживает требования, приведенные в разделах ниже «Идентификация», «Испытания» и «Количественное определение». При условии, что конечный нефасованный продукт был проверен на осмоляльность, содержание белка, молекулярно-массовое распределение, антимикробный консервант, стабилизатор, чистоту, посторонние белки, альбумин и количественное определение, эти показатели могут не проверяться в конечной партии.

Лекарственное средство восстанавливают, как указано на этикетке, непосредственно перед проведением идентификации, испытаний (кроме растворимости и определения содержания воды) и количественного определения.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Подлинность устанавливают с помощью иммунологических испытаний и, при необходимости, путем установления биологической активности. Количественное определение также может служить для подтверждения подлинности.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Иммунные сыворотки – это прозрачные или опалесцирующие жидкости, бесцветные или имеющие очень бледный желтый цвет. Они не должны быть мутными. Лиофилизированные продукты представляют собой белые или слегка желтоватые порошки или твердую рыхлую массу. После восстановления они должны соответствовать описанию жидких лекарственных средств.

ИСПЫТАНИЯ

Растворимость. В контейнер с испытуемым лекарственным средством прибавляют объем жидкости, необходимый для восстановления, как указано на этикетке. Лекарственное средство должно полностью растворяться за время, указанное на этикетке.

Извлекаемый объем (2.9.17). Лекарственное средство должно выдерживать испытание на извлекаемый объем.

pH (2.2.3). Значение pH должно находиться в рамках пределов, обоснованных для каждого конкретного продукта.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 240 мосмоль/кг после разведения, где это необходимо.

Содержание белка. От 90 % до 110 % от количества, указанного на этикетке, и, если обосновано иное, не более 100 г/л.

Испытуемый образец разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида P* таким образом, чтобы получить раствор с содержанием белка около 15 мг в 2 мл. В круглодонную центрифужную пробирку помещают 2 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л *натрия молибдата P* и 2 мл смеси из 1 объема *кислоты серной, свободной от азота, P* и 30 объемов *воды P*, встряхивают, центрифугируют в течение 5 мин, декантируют надосадочную жидкость и оставляют перевернутой на фильтровальной бумаге пробирку подсохнуть. В полученном остатке определяют содержание азота после минерализации серной кислотой (2.5.9) и рассчитывают содержание белка путем умножения полученного результата на коэффициент 6,25.

Молекулярно-массовое распределение. Жидкостная хроматография (2.2.29 или 2.2.30). Должны выдерживаться требования спецификации, обоснованной для каждого конкретного продукта.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют содержание антимикробного консерванта с использованием подходящего физико-химического метода. Количество должно быть не ниже минимального количества, которое является эффективным, и не более 115 % от количества, указанного на этикетке.

Фенол (2.5.15). Не более 2,5 г/л для лекарственного средства, содержащего фенол.

Стабилизатор. Определяют содержание стабилизатора с использованием подходящего физико-химического метода. Количество должно быть не ниже 80 % и не более 120 % от количества, указанного на этикетке.

Чистота. Испытание проводят с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в невосстанавливающих условиях (2.2.31), сравнивая с результатами, полученными для препарата сравнения. Полосы должны быть сопоставимы по интенсивности и не должны наблюдаться дополнительные полосы.

Посторонние белки. Если нет других указаний, например, когда в процессе производства используются вещества человеческого происхождения, при реакции осаждения со специфическими антисыворотками, должны обнаруживаться белки только заявленных видов животных.

Альбумин. Если нет других указаний в частной статье, при электрофоретическом испытании содержание альбумина не должно превышать значение, установленное для каждого конкретного продукта, и в любом случае не должно превышать 3 %.

Вода (2.5.12). Не более 3 %.

Стерильность (2.6.1). Лекарственное средство должно выдерживать испытание на стерильность.

Пирогенность (2.6.8). Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство должно выдерживать испытание на пирогенность. Тест-доза – 1 мл испытуемого образца на 1 кг массы тела кролика.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При необходимости проводят биологическое определение активности, как указано в частной статье, и выражают результат в Международных Единицах на миллилитр. Кроме этого может быть использован валидированный метод *in vitro*.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре, указанной на этикетке. Жидкие лекарственные средства не замораживают.

Срок годности. Срок годности отсчитывают от начала определения количественного содержания.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- при необходимости, количество Международных Единиц на миллилитр;
- содержание белка в контейнере;
- для лиофилизированных лекарственных средств:
 - наименование и объем жидкости, используемой для приготовления (восстановления);
 - что иммунная сыворотка должна быть использована немедленно после приготовления (восстановления);
 - время, необходимое для полного растворения;
 - способ введения;
 - условия хранения;
 - срок годности, за исключением контейнеров объемом менее 1 мл, которые упаковываются индивидуально; срок годности можно не указывать на этикетке контейнера при условии, что он указан на упаковке и что этикетка на упаковке указывает на то, что контейнер должен храниться в упаковке до самого использования;

- вид животного – источника сыворотки;
- наименования и количества всех антимикробных консервантов, стабилизаторов и других вспомогательных веществ.

01/2013:1433

ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

Plantae medicinales

#ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье – используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств цельные лекарственные растения или части лекарственных растений, на которые имеются соответствующие фармакопейные статьи.

Лекарственное растительное сырье включает в себя цельные растения, фрагменты растений или измельченные растения, части растений, морские водоросли, грибы, лишайники в непереработанной форме, обычно высушенные, а иногда и в свежем виде. Некоторые эксудаты (например: гуммиарабик, камеди), которые не были подвергнуты специальной обработке, также могут относиться к лекарственному растительному сырью. Лекарственное растительное сырье точно определяется его ботаническим научным названием в соответствии с имеющейся биномиальной системой (род, вид, разновидность и автор).

Цельное лекарственное растительное сырье – лекарственное растительное сырье, которое не прошло стадию измельчения и представлено, в сухом или свежем виде, таким, каким оно было собрано (например: шиповника плоды, фенхеля горького плоды и фенхеля сладкого плоды); цельное лекарственное растительное сырье включает в себя и обмолоченное сырье.

Измельченное лекарственное растительное сырье включает в себя резаное, дробленое сырье и сырье в виде порошка.

Измельченное лекарственное растительное сырье должно отвечать требованиям частной статьи на это же цельное лекарственное растительное сырье, за исключением макроскопических признаков, если не установлены иные требования.

ПРОИЗВОДСТВО

Лекарственное растительное сырье получают из специально выращиваемых или дикорастущих растений. Чтобы гарантировать качество лекарственного растительного сырья, важно соблюдать соответствующие правила выращивания, сбора урожая, сушки, измельчения и условий хранения.

Лекарственное растительное сырье не должно иметь признаков гниения. Оно должно быть по возможности тщательно очищено от примесей, таких как остатки почвы, пыли, грязи, загрязнений наподобие грибов, амбарных вредителей и других примесей животного происхождения. Проверку на наличие живых и мертвых вредителей осуществляют при приемке и периодически при хранении путем осмотра невооруженным глазом и с помощью лупы (5–10 ×) при внешнем осмотре, а также при определении степени измельчения и содержания примесей. При этом обращают внимание на наличие частей сырья, поврежденных амбарными вредителями. Кроме сырья, тщательно просматривают швы, складки упаковочного материала, щели в ящиках.

При обнаружении в сырье амбарных вредителей определяют степень его зараженности. Для этого соответствующую аналитическую пробу сырья (2.8.20) просеивают сквозь сито (500) (2.9.12). В сырье, прошедшем сквозь сито, проверяют с использованием лупы наличие клещей; в сырье, оставшемся на сите, проверяют невооруженным глазом и с использованием лупы наличие моли, точильщика и их личинок и других живых и мертвых вредителей. Количество найденных вредителей и их личинок пересчитывают на 1000 г растительного сырья и устанавливают степень его зараженности.

При наличии в 1 кг сырья не более 20 клещей (клещ мучной (*Tyroglyphus farinae* L.), клещ волосатый (*Glyphiphagus destructor* Schrank.), клещ хищный (*Cheyletus lactis* L.),

сухофруктовый клещ (*Carpoglyphus lactis* L.) и др.) зараженность сырья относят к I степени; при наличии более 20 клещей, свободно передвигающихся по поверхности сырья и не образующих сплошных масс, – ко II степени; если клещей много, они образуют сплошные войлочные массы, движение их затруднено – к III степени. При наличии в 1 кг сырья амбарной моли (*Tinea granella* L.) и ее личинок, а также хлебного точильщика (*Sitotrepa panicea* L.) и других вредителей в количестве не более 5 зараженность относят к I степени, при наличии 6–10 вредителей – ко II степени, более 10 вредителей – к III степени.

При I степени зараженности сырье после надлежащей деконтаминации может быть допущено к производству лекарственных средств. При II степени и в исключительных случаях при III степени зараженности сырье после надлежащей деконтаминации может быть использовано для переработки с целью получения индивидуальных веществ.

После проведения деконтаминации необходимо убедиться, что части растения не пострадали и что после обработки в сырье не осталось вредных примесей. Для деконтаминации лекарственного растительного сырья запрещается использование этиленоксида.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Лекарственное растительное сырье идентифицируют с использованием его макроскопических и микроскопических признаков; кроме того, при идентификации применяют и другие методы испытаний (например, тонкослойную хроматографию).

ИСПЫТАНИЯ

Примеси (2.8.2). Если иного не указано в частной статье, проводят испытание на допустимые примеси. Количество всех допустимых примесей должно составлять не более 2 % (м/м), если иного не указано в частной статье.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Если иного не указано в частной статье, проводят испытание на потерю в массе при высушивании.

Вода (2.2.13). Определение воды может проводиться вместо испытания «Потеря в массе при высушивании» для лекарственного растительного сырья с высоким содержанием эфирных масел.

Общая зола (2.4.16).

Пестициды (2.8.13). Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям в отношении остаточных количеств пестицидов. Эти требования применяются с учетом происхождения растения, его дальнейшего использования с учетом протокола полных данных по обработке определенной партии растения.

Микробиологическая чистота. Рекомендации по исследованию микробиологической чистоты продуктов, состоящих из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья, приводятся в статьях 5.1.8. *Микробиологическая чистота лекарственных средств растительного происхождения для орального применения* или 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций* (например, для наружного применения).

Тяжелые металлы (2.4.27). Необходимо учитывать также риск загрязнения лекарственного растительного сырья тяжелыми металлами. Если в частной статье не указывается предельное содержание тяжелых металлов или других токсичных элементов, такие предельные нормы при необходимости могут быть установлены. Если иного не указано в частной статье, лекарственное растительное сырье должно соответствовать нормам и требованиям действующего законодательства по содержанию тяжелых металлов и других токсичных элементов.

Радиоактивное загрязнение. Если иного не указано в частной статье, лекарственное растительное сырье должно соответствовать нормам и требованиям действующего законодательства по содержанию радионуклидов.

При необходимости лекарственное растительное сырье подвергают, например, нижеследующим испытаниям.

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (2.8.1).

Экстрактивные вещества.

Коэффициент набухания (2.8.4).

Показатель горечи (2.8.15).

Афлатоксин В₁ (2.8.18). При необходимости могут быть установлены нормы по содержанию афлатоксина.

Охратоксин А (2.8.22). При необходимости могут быть установлены нормы по содержанию охратоксина.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Если нет специальных требований, количественное содержание веществ, обуславливающих фармакологическую активность лекарственного растительного сырья или их маркеров, устанавливают с использованием подходящего метода.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15 °С до 25 °С, если иного не указано в частной статье.[#]

01/2013:РБ0004

#ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ЦЕЛЬНОЕ ИЛИ ИЗМЕЛЬЧЕННОЕ ФАСОВАННОЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное представляет собой измельченное, реже цельное, лекарственное растительное сырье, иногда с добавлением солей, эфирных масел, с определенным действием, предназначенное для применения в лечебных целях после изготовления водных извлечений, как указано в статье *#Настои, отвары и чаи*, расфасованное в соответствующую товарную упаковку.

Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное может быть дозированным и недозированным.

ПРОИЗВОДСТВО

Используемое сырье должно соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи.

При необходимости сырье измельчают и просеивают. Если иного не указано в частной статье, то сырье, используемое для приготовления настоев и отваров, должно иметь степень измельчения (5600) (2.9.12); сырье, используемое для приготовления чаев, должно иметь степень измельчения (2000) (2.9.12).

Листья толокнянки и брусники, используемые для приготовления настоев и отваров, измельчают до степени измельчения (2800) (2.9.12).

Побеги багульника болотного, используемые для приготовления настоев и отваров, измельчают до степени измельчения (4000) (2.9.12).

В тех случаях, когда добавляют соль, из нее готовят насыщенный раствор и опрыскивают им лекарственное растительное сырье при перемешивании, после чего высушивают при температуре не выше 60 °С. Эфирное масло вносят в лекарственное растительное сырье в виде спиртового раствора (1:10) опрыскиванием при перемешивании.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Необходимо подтвердить соответствие морфологических и анатомических признаков лекарственных растений требованиям, указанным в частной статье.

Подлинность определяют подходящим методом (качественные реакции, ТСХ, ЖХ, ГХ).

ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

Степень измельчения (2.9.12), примеси (2.8.2), потерю в массе при высушивании (2.2.32), общую золу (2.4.16), золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте (2.8.1) и другие числовые показатели определяют, как указано в частной фармакопейной статье.

Если иного не указано в частной фармакопейной статье, при определении степени измельчения лекарственное растительное сырье должно выдерживать следующие требования:

– сырье, используемое для приготовления настоев и отваров: частиц, проходящих сквозь сито (5600), должно быть не менее 90 %, а частиц, проходящих сквозь сито (355), – не более 5 %;

– сырье, используемое для приготовления чаев: частиц, проходящих сквозь сито (2000), должно быть не менее 90 %, а частиц, проходящих сквозь сито (250), – не более 10 %.

Листья толокнянки и брусники, используемые для приготовления отваров, должны выдерживать следующее требование: частиц, проходящих сквозь сито (2800), должно быть не менее 95 %.

Побеги багульника болотного, используемые для приготовления настоев, должны выдерживать следующие требования: частиц, проходящих сквозь сито (4000), должно быть не менее 95 %, а частиц, проходящих сквозь сито (355), – не более 5 %.

Однородность массы для дозированного сырья. Определяют среднюю массу 20 случайно выбранных дозированных единиц упаковки (фильтр-пакет, пакетик, брикет и другие) следующим образом: взвешивают одну дозированную единицу упаковки, затем открывают ее таким образом, чтобы не были утеряны какие-либо фрагменты. Упаковку полностью очищают от содержимого при помощи щеточки. Взвешивают пустую упаковку и рассчитывают массу содержимого упаковки путем вычитания. Повторяют данные действия на девятнадцати оставшихся единицах упаковки. Если нет других указаний, то не более чем две из двадцати индивидуальных масс содержимого отклоняются от средней массы содержимого больше чем на процентное отклонение, приведенное в таблице РБ0004.-1, но не более чем вдвое.

Таблица РБ0004.-1

Средняя масса	Допустимое отклонение с учетом влаги
до 1,5 г	15 %
от 1,5 г до 2,0 г включительно	10 %
более 2,0 г	7,5 %

Однородность массы для недозированного сырья. Определяют среднюю массу 10 случайно выбранных недозированных единиц упаковки (пачка, пакет и другие) следующим образом: взвешивают одну упаковку с содержимым, затем открывают ее таким образом, чтобы не были утеряны какие-либо фрагменты. Упаковку полностью очищают от содержимого при помощи щеточки. Взвешивают пустую упаковку и рассчитывают массу содержимого упаковки путем вычитания. Повторяют данные действия на девяти оставшихся упаковках. Допустимые отклонения массы содержимого упаковки приведены в таблице РБ0004.-2.

Таблица РБ0004.-2

Средняя масса	Допустимое отклонение с учетом влаги	
	для одной упаковки	для десяти упаковок
до 100 г	5 %	1,6 %
от 101 г до 200 г	3 %	0,9 %
от 201 г до 1000 г	2 %	0,6 %

При определении микробиологической чистоты (5.1.8) необходимо учитывать применяемый метод приготовления.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание фармакологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие лекарственного растительного сырья, определяют методом, указанным в частной фармакопейной статье.

ХРАНЕНИЕ

В контейнере, предохраняющем от воздействия влаги и света, при температуре от 15 °С до 25 °С, если в частной статье нет особых указаний. Не допускается хранение лекарственного растительного сырья в местах, не защищенных от воздействия посторонних запахов.

МАРКИРОВКА

Указывают:

- массу содержимого контейнера с учетом влажности (потеря в массе при высушивании либо содержание воды) лекарственного растительного сырья;
- информацию о проведении радиационного контроля.

01/2013:1063

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АЛЛЕРГЕНОВ

Producta allergenica

Данная общая статья не распространяется: на химические вещества, используемые только для диагностики контактных дерматитов; на химически синтезированные продукты; на аллергены, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Лекарственные средства на основе аллергенов для ветеринарного использования не обязательно должны отвечать требованиям данной общей статьи.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства на основе аллергенов – это лекарственные средства, полученные из экстрактов материалов природного происхождения, содержащих аллергены, то есть вещества, приводящие к аллергическим реакциям и/или провоцирующие аллергические реакции. В большинстве случаев аллергические компоненты имеют белковую природу. Лекарственные средства на основе аллергенов предназначены для диагностики в условиях *in vivo* или лечения аллергических заболеваний (реакции гиперчувствительности), вызванных данным аллергеном.

Лекарственные средства на основе аллергенов могут выпускаться как в форме готовых лекарственных средств, так и в форме готовых лекарственных средств, применяемых у конкретных пациентов. Лекарственные средства на основе аллергенов обычно применяются для парентерального введения, глазного использования, ингаляций, орального и сублингвального применения и для проведения кожных скарификационных проб.

*Лекарственные средства на основе аллергенов для диагностики в условиях *in vivo* обычно готовятся как немодифицированные экстракты в 50 % (об/об) растворе глицерина для проведения кожных скарификационных проб. Для диагностики путем подкожного введения или для диагностики с выполнением эндоназальных, конъюнктивальных или эндобронхиальных провокационных тестов соответствующие растворы аллергенов могут быть изготовлены путем разведения водного или глицеринового экстрактов или же путем растворения немодифицированных экстрактов, высушенных сублимацией, непосредственно перед введением.*

Лекарственные средства на основе аллергенов, используемые для специфической иммунотерапии, могут быть в виде либо немодифицированных экстрактов, либо экстрактов, модифицированных химически и/или путем адсорбции на различные носители (например, гидроксид алюминия, фосфат кальция или тирозин).

ПРОИЗВОДСТВО

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Источником сырья для приготовления лекарственных средств на основе аллергенов являются продукты животного или растительного происхождения, главным образом

пыльца, плесневые грибы, клещи, эпителий и покровы животных (такие как волосы и перья) и/или перхоть, яды перепончатокрылых, насекомые и некоторые пищевые продукты.

При использовании в качестве исходного материала продуктов животного или человеческого происхождения, должны выдерживаться требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Исходные материалы характеризуются происхождением, природой, методом получения или производства и предварительной обработкой. Для проверки их подлинности и чистоты должны быть разработаны методы контроля качества и критерии приемлемости. Критерии приемлемости должны обеспечивать постоянство качества исходных материалов с точки зрения качества и количественного содержания. Исходные материалы должны храниться в контролируемых условиях, подтвержденных данными по стабильности.

Пыльца. Содержание потенциально опасных химических примесей, таких как пестициды, тяжелые металлы и растворители, должно быть минимизировано. В пыльце допускается содержание не более 1 % суммарной чужеродной пыльцы, и не более 0,5 % индивидуальной чужеродной пыльцы, что определяется микроскопическим исследованием. Количество обнаруживаемых спор плесневых грибов не должно превышать 1 %. Загрязнения частицами растительного происхождения, иными, чем споры, должно быть сведено к минимуму. Максимальное содержание примесей должно быть обосновано.

Плесневые грибы. Биологически активные примеси, такие как микотоксины, в плесневых грибах должны быть минимизированы, и любое их наличие должно нормироваться. Должны приниматься необходимые меры для предотвращения загрязнения чужеродными штаммами плесневых грибов. Следует принимать все необходимые меры предосторожности, чтобы свести к минимуму присутствие любых аллергенных компонентов в средах, используемых для культивирования плесневых грибов как источников исходных материалов. Применение питательных сред, которые содержат вещества человеческого или животного происхождения, должно быть обосновано, и такие среды, при необходимости их использования, должны быть соответствующим образом обработаны, чтобы гарантировать инактивацию или удаление потенциально патогенных агентов.

Производство должно быть валидировано для подтверждения того, что лекарственные средства на основе аллергенов, получаемые с использованием плесневых грибов и предназначенные для парентерального введения, будут выдерживать испытание на аномальную токсичность для иммунной сыворотки и вакцин для медицинского применения при проведении данного испытания.

Клещи. Должны приниматься необходимые меры для предотвращения загрязнения чужеродными видами клещей. Следует принимать все необходимые меры предосторожности, чтобы свести к минимуму присутствие любых аллергенных компонентов в средах, используемых для культивирования клещей как источников исходных материалов. Применение питательных сред, которые содержат вещества человеческого или животного происхождения, должно быть обосновано, и такие среды, при необходимости их использования, должны быть соответствующим образом обработаны, чтобы гарантировать инактивацию или удаление потенциально патогенных агентов.

Эпителий и покровы животных и/или перхоть. Эпителий животных должен быть получен от здоровых специально отобранных животных, чтобы исключить попадание возможных возбудителей антропозоонозных заболеваний.

Яды перепончатокрылых. Виды перепончатокрылых, от которых получают яды, должны быть идентифицированы и специфицированы. Способы сбора насекомых и получения яда должны быть описаны, и должно быть подтверждено, что получаемый источник материала имеет надлежащее качество.

Пищевые продукты. Если возможно, должно быть указано научное название (вид, сорт, штамм и т.д.) животного или растения, а также должна быть обозначена используемая часть. Пищевые продукты должны быть подходящего для использования человеком качества. Отмечают источник пищевых продуктов и его производственную стадию.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Лекарственные средства на основе аллергенов получают в основном путем экстракции, возможно с последующей очисткой, из исходных материалов с использованием подходящих методов, сохраняющих аллергенные свойства компонентов. Для аллергенов, для которых отсутствует достаточное количество пациентов для определения их общей аллергенной активности *in vivo* или *in vitro*, как минимум необходимо указывать экстракционное соотношение, отображающее относительные количества (*м/об*) исходных материалов аллергенов и растворителей. Лекарственные средства на основе аллергенов, предназначенные для парентерального введения, глазного использования, ингаляций и для проведения кожных скарификационных проб, должны производиться в асептических условиях.

При производстве, упаковывании, хранении и распространении лекарственных средств на основе аллергенов, предназначенных для введения иными путями, проводят необходимые измерения для подтверждения их микробиологического качества; рекомендации приведены в статье 5.1.4 *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Лекарственные средства на основе аллергенов производятся в условиях, позволяющих минимизировать экзогенную и эндогенную ферментные деградации.

Процедуры очистки предназначены для того, чтобы свести к минимуму наличие любых потенциальных раздражающих компонентов с низкой молекулярной массой или других неаллергенных компонентов.

Лекарственные средства на основе аллергенов могут содержать соответствующий антибактериальный консервант, вид и концентрация которого должны быть обоснованы.

Производственный процесс включает различные стадии:

- исходный материал;
- активная субстанция: это обычно модифицированный или немодифицированный экстракт аллергена; при необходимости она хранится в условиях, обеспечивающих ее стабильность, например, в лиофилизированном виде;
- готовое лекарственное средство.

Все остальные стадии производственного процесса рассматриваются как промежуточные.

ВНУТРЕННИЙ ПРЕПАРАТ СРАВНЕНИЯ

В качестве внутреннего препарата сравнения (ВПС, *IHRP – in-house reference preparation*) выбирают соответствующий репрезентативный образец, который обладает определенным набором характеристик и используется для контроля постоянства состава лекарственных средств на основе аллергенов от серии к серии. Хранение ВПС осуществляется в виде подходящих по размеру аликвот в условиях, гарантирующих его стабильность, например, в лиофилизированном виде.

Характеристика внутреннего препарата сравнения

Диапазон характеристик ВПС зависит от природы исходного материала, сведений о его аллергенных компонентах и наличия подходящих реактивов, а также от предназначения. Квалифицированный по отличительным характеристикам ВПС используется как стандартный образец при проверке партии нативных природных аллергенных компонентов или промежуточных продуктов на основе аллергенов, и, если возможно, при проверке партии готовых лекарственных средств на основе аллергенов.

Внутренний препарат сравнения характеризуется посредством определения содержания белка и белкового профиля, для чего используются подходящие методы (например, изоэлектрическая фокусировка, ДСН-ПАГ электрофорез, иммуноэлектрофорез, капиллярный электрофорез, хроматографические методы и масс-спектрометрия).

Аллергенные компоненты могут быть обнаружены посредством применения соответствующих методов (например, иммуноблоттинга или перекрестного радиоиммуноэлектрофореза). Характеристика аллергенных компонентов может включать идентификацию отдельных аллергенов, основанную на серологической или другой методике, с использованием общих или индивидуальных аллелосывороток, а также аллелгенспецифичных поликлональных или моноклональных антител.

При возможности проводят определение содержания релевантных аллергенов. Выбор релевантных аллергенных компонентов, содержание которых проверяют, должен быть обоснован. При возможности индивидуальные аллергены идентифицируют и называют в соответствии с принятой международной номенклатурой.

Если имеются аллергенные контрольные вещества, то может быть определено содержание конкретных отдельных аллергенов. Когда это возможно, конкретные отдельные аллергены идентифицируются в соответствии с международной установленной номенклатурой.

Биологическая сила ВПС определяется у пациентов *in vivo* с использованием таких методик, как кожные скарификационные тесты, при этом результаты выражаются в единицах биологической активности, кроме тех случаев, когда для таких испытаний отсутствует достаточное количество пациентов. В этом случае силу первого ВПС определяют *in vitro*. Далее биологическую активность последующих ВПС проверяют *in vitro* путем сравнения результатов, полученных при исследовании первого ССП. Исследования *in vitro* могут быть проведены с использованием иммунологического анализа (например, основанного на определении ингибирования связывающей способности определенных типов антител иммуноглобулина E).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Испытание на подлинность проводят на как можно более поздней стадии производственного процесса. В случае лекарственных средств, применяемых у конкретных пациентов, испытание проводят на активной субстанции и/или на промежуточной стадии при изготовлении готового лекарственного средства.

Идентичность лекарственного средства на основе аллергенов подтверждается с использованием соответствующих методов идентификации белкового профиля (например, изоэлектрическая фокусировка, ДСН-ПАГ электрофорез, иммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг, жидкостная хроматография или масс-спектрометрия).

В отдельных случаях, когда ВПС недоступны, для подтверждения подлинности может быть использована репрезентативная серия.

ИСПЫТАНИЯ

Испытание проводят на как можно более поздней стадии производственного процесса. В случае лекарственных средств, применяемых у конкретных пациентов, испытание проводят на активной субстанции и/или на промежуточной стадии при изготовлении готового лекарственного средства.

Для качественного и количественного описания аллергенов разработаны различные биохимические и иммунологические испытания. В случае если такие методы не могут быть использованы, в частности для определения аллергенной активности и аллергенного и/или белкового профиля, должно быть проведено обоснование этого.

Вода (2.5.12 или 2.5.32). Не более 5 % для лиофилизированных продуктов.

В случае лиофилизированных таблеток, при соответствующем обосновании содержание воды может превышать 5 %.

Стерильность (2.6.1). Лекарственные средства на основе аллергенов, предназначенные для парентерального, ингаляционного, конъюнктивального введения, и лекарственные средства для проведения кожных скарификационных проб должны выдерживать испытание на стерильность.

Микробиологическая чистота. Рекомендации для нестерильных лекарственных средств приведены в разделе 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Содержание белка (2.5.33). От 80 % до 120 % от указанного количества, если не обоснованы иные нормы. Если может быть определена биологическая активность аллергена, то испытание на содержание белка проводят для подтверждения однородности продукта от серии к серии, при этом содержание белка должно составлять от 50 % до 150 % от установленного значения. Если готовый продукт содержит белковоподобные вспомогательные вещества, испытание на содержание белка проводится на наиболее

поздней стадии приготовления продукта до прибавления в него таких белковоподобных веществ.

Белковый профиль. Белковый профиль, полученный с использованием подходящих методов, должен соответствовать белковому профилю ВПС. По возможности контролируют присутствие релевантных аллергенных компонентов. В большинстве случаев выбор контролируемых аллергенных компонентов должен быть обоснован.

В зависимости от представляющего интерес аллергенного продукта могут использоваться различные дополнительные испытания, например, с большей селективностью, но, в любом случае, для аллергенных продуктов, предназначенных для терапевтических целей, должно применяться валидированное испытание по определению содержания действующих веществ (общая аллергенная активность, определение отдельных аллергенов или любое другое обоснованное испытание).

Алюминий (2.5.13). Не менее 80 % и не более 120 % от указанного количества (в случае если в качестве адсорбента используется гидроксид алюминия или фосфат алюминия), но в любом случае не более 1,25 мг в одной человеческой дозе, если не предписано иначе.

Кальций (2.5.14). Не менее 80 % и не более 120 % от указанного количества, в случае если в качестве адсорбента используется фосфат кальция.

Аллергенный профиль. Соответствующие аллергенные компоненты идентифицируются посредством надлежащих методов с использованием соответствующих антиген-специфичных антител человека.

Общая аллергенная активность. От 50 % до 200 % от указанного количества при определении методом ингибирования связывающей способности определенных типов антител иммуноглобулина Е или иным подходящим эквивалентным методом *in vitro*.

Отдельные аллергены. От 50 % до 200 % от указанного количества каждого релевантного аллергенного компонента, определенного надлежащим методом.

ХРАНЕНИЕ

Адсорбированное лекарственное средство на основе аллергенов не должно подвергаться замораживанию, если иное не обосновано.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- наименование аллергенного продукта;
- биологическую активность (силу), и/или содержание белка и/или концентрацию экстракта;
- способ применения и назначение;
- условия хранения;
- наименование и количество добавленного антимикробного консерванта, если необходимо;
- для лиофилизированных средств, если необходимо:
 - наименование, состав и объем жидкости для приготовления (восстановления), которая будет добавлена;
 - период времени, в течение которого должен использоваться приготовленный (восстановленный) раствор;
 - «стерильно», если необходимо;
 - наименование и количество адсорбента, если необходимо.

01/2013:2031

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ *Anticorpora monoclonalia ad usum humanum*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Моноклональные антитела для медицинского применения – это препараты иммуноглобулина или фрагмента иммуноглобулина, например, F(ab')₂, с определенной

специфичностью, выработанные одним клоном клеток. Они могут быть конъюгированы с другими веществами, включая радиоактивные метки.

Они могут быть получены из линии «бессмертных» В-лимфоцитов, которые клонированы и воспроизведены как непрерывные линии клеток. Также моноклональные антитела получают из линии клеток с рекомбинантной ДНК.

При подходящих условиях визуального осмотра должны быть практически свободными от частиц.

В настоящее время выпускаются следующие генно-инженерные рекомбинантные антитела.

Химерные моноклональные антитела: переменные домены тяжелых и легких цепей антител человека заменяют на домены антител животных, которые обладают необходимой антигенной специфичностью.

Гуманизированные моноклональные антитела: 3 короткие гипервариабельные последовательности (комплементарные детерминантные области) переменных доменов каждой цепи антитела других видов животных встраивают в структуру переменных доменов антител человека; другие изменения последовательности могут быть сделаны для улучшения связывания антигена.

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела: переменные домены тяжелых и легких цепей человеческих антител комбинируют с константной областью антитела человека.

Моноклональные антитела, получаемые с использованием линий клеток, модифицированных с помощью генной инженерии, также должны соответствовать требованиям общей статьи *Продукты технологии рекомбинантной ДНК*.

Эта общая статья распространяется на моноклональные антитела, включая конъюгаты, для лечебного и профилактического применения и для использования в диагностике *in vivo*. Она не применяется к моноклональным антителам, используемым в качестве реагентов при производстве лекарственных средств. Также ее не применяют к моноклональным антителам, производящимся с накоплением в асцитической жидкости, требования к которым устанавливаются компетентным уполномоченным органом.

ПРОИЗВОДСТВО

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Производство моноклональных антител основано на системе серий посевого материала с использованием главного банка клеток и, если применимо, рабочего банка клеток, полученных из клонированных клеток. Метод производства валидируется в ходе разработки продукта с целью предупреждения передачи инфекционных возбудителей готовым продуктом. Все биологические материалы и клетки, используемые в производстве, характеризуются и должны соответствовать требованиям статьи 5.2.8. *Снижение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении медицинских лекарственных средств*. При использовании в производстве моноклональных антител для медицинского применения материалов животного происхождения или от человека также применяются требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*. Если используют иммунизирующий антиген, то его характеризуют и описывают метод иммунизации.

Валидация процесса производства. В ходе процесса разработки лекарственного средства метод производства валидируют по следующим критериям:

- воспроизводимость процесса производства, включая культуру клеток/ферментацию, очистку и, где применимо, метод фрагментации;
- удаление или инактивация инфекционных возбудителей;
- адекватное удаление примесей, связанных с исходными материалами и образующихся в процессе производства (например, белки и ДНК-клетки хозяина, белок А, антибиотики, компоненты культур клеток);
- специфичность и биологическая активность моноклональных антител;
- отсутствие пирогенов, отличных от эндотоксинов, где применимо;

– многократность использования компонентов системы очистки (например, материал колонки), предельное содержание или критерии приемлемости устанавливают как валидационный критерий;

– используемые методы конъюгирования, где применимо.

Характеристика продукта. Продукт характеризуют для получения адекватной информации, включая: структурную целостность, изотип, аминокислотную последовательность, вторичную структуру, углеводородную часть молекулы, дисульфидные связи, конформацию, специфичность, сродство, биологическую активность и гетерогенность (характеристика изоформ).

Используют целый ряд соответствующих аналитических методов, включая химические, физические, иммунохимические и биологические испытания (например, пептидное картирование, последовательность N- и C-концевых аминокислот, масс-спектрометрия, хроматографические, электрофоретические и спектроскопические методы). Дополнительные испытания выполняют для получения информации о перекрестной чувствительности с тканями человека. Для тех продуктов, которые модифицировали путем фрагментации или конъюгации, характеризуют влияние используемых методов на антитела.

Промежуточные продукты. В случае хранения промежуточных продуктов для каждого устанавливают срок годности или период хранения, подтвержденный данными по стабильности.

Количественное определение биологическим методом. Для количественного определения выбирают биологический метод, отражающий предполагаемый механизм действия моноклонального антитела.

Стандартный образец. В качестве стандартного образца для целей идентификации, количественного определения и других испытаний применяют использованную в клинических исследованиях серию лекарственного средства с доказанной стабильностью или реперезентативную ей. Стандартный образец характеризуют соответствующим образом, как указано в параграфе «Характеристика продукта», за исключением, если нет необходимости, определения перекрестной чувствительности для каждой партии стандартного образца.

Определение партии. Требуется полное определение партии в течение всего процесса производства.

ИСТОЧНИК КЛЕТОК

К источникам клеток относятся партнеры слияния, лимфоциты, миеломные клетки, фидерные клетки и клетки хозяина для экспрессии рекомбинантных моноклональных антител.

Документируют происхождение и характеристики родительских клеток, включая информацию о состоянии здоровья доноров и используемых партнеров слияния (например, линия миеломных клеток, линия лифобластоидных В-клеток человека).

По возможности, источники клеток подвергаются соответствующему скринингу на наличие посторонних экзогенных и эндогенных агентов. Выбор определяемых вирусов зависит от видов и происхождения тканей.

ЛИНИЯ КЛЕТОК, ПРОДУЦИРУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Пригодность линии клеток, продуцирующих моноклональные антитела, подтверждают следующим:

– документацией об истории линии клеток, включая описание слияния клеток, иммортализацию или трансфекцию и процедуры клонирования;

– характеристикой линии клеток (например, фенотип, анализ изоферментов, иммунохимические маркеры и цитогенетические маркеры);

– характеристикой соответствующих особенностей антител;

– стабильностью критических качественных свойств антитела до или после удвоения популяции или количества генераций, используемых при повседневном (рутинном) производстве;

– для генно-инженерных рекомбинантных продуктов – стабильностью кодирующей последовательности конструкции в клетках, культивируемых до предельного *in vitro* клеточного возраста, для использования в производстве или за предельного возраста путем либо контроля нуклеиновой кислоты, либо анализа продукта.

БАНКИ КЛЕТОК

Главный банк клеток представляет собой гомогенную суспензию линии клеток, продуцирующей моноклональные антитела, расфасованных в равных объемах в рамках одной операции по индивидуальным контейнерам для хранения. Рабочий банк клеток представляет собой гомогенную суспензию линии клеток, полученных из главного банка клеток при установленном уровне пассажа и расфасованных в равных объемах в рамках одной операции по индивидуальным контейнерам для хранения.

Послепроизводственные клетки – это клетки, культивируемые до или выше удвоения популяции клеток или числа генераций, используемых в повседневном производстве.

Главный банк клеток контролируют по следующим параметрам: жизнеспособность, идентичность, отсутствие бактерий, грибов и микоплазм, характеристика продуцируемых моноклональных антител. Дополнительно определяют контаминацию неэндогенными вирусами с помощью подходящего ряда испытаний *in vivo* и *in vitro*. Определяют контаминацию ретровирусами и другими эндогенными вирусами с использованием ряда подходящих испытаний *in vitro*.

Рабочий банк клеток проверяют по следующим параметрам: жизнеспособность, идентичность, отсутствие бактерий, грибов, микоплазм. Дополнительно оценивают наличие посторонних вирусных агентов с помощью ряда подходящих испытаний *in vivo* и *in vitro*. Для первичного рабочего банка клеток эти исследования выполняют на послепроизводственных клетках, полученных из рабочего банка клеток. Для последующего рабочего банка клеток могут быть проведены единичные испытания *in vitro* и *in vivo* либо непосредственно на клетках рабочего банка, либо на послепроизводственных клетках.

Испытания на наличие определенных вирусов проводятся на главном и рабочем банках клеток, когда при приготовлении банков клеток используется потенциально контаминированный биологический материал, учитывая происхождение этого материала. Испытание можно не проводить, если этот материал подвергается валидированной процедуре инактивации вирусов.

Послепроизводственные клетки контролируются по следующим параметрам: отсутствие бактерий, грибов, микоплазм. Дополнительно определяют наличие вирусов в клетках или культуре клеток супернатантов. Контаминация посторонними вирусами определяется с помощью ряда подходящих испытаний *in vivo* и *in vitro*. Наличие ретровирусов и других эндогенных вирусов оценивают с помощью ряда соответствующих испытаний *in vitro*.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Производство с использованием ограниченного количества пассажей (однократный сбор). Клетки культивируют до установленного максимального количества пассажей, или удвоения популяций или до установленного времени сбора (в соответствии со стабильностью линии клеток). Собирают биомассу в один производственный цикл.

Производство с непрерывным культивированием (многократный сбор). Клетки непрерывно культивируют в течение установленного периода времени (в соответствии со стабильностью системы и стабильностью производства). Необходимо проводить мониторинг на протяжении всего периода культивирования. Требуемая частота и тип мониторинга зависят от природы продуцирующей системы.

Каждый сбор испытывают на содержание антител, бионагрузку, содержание эндотоксинов и наличие микоплазм. Общие или специфические испытания на посторонние вирусы проводятся на соответствующей технологической стадии в зависимости от природы производственного процесса и используемых материалов. При производственном процессе с использованием ограниченного количества пассажей (однократный сбор) посторонние

вирусы определяют по крайней мере в 3 сборах с помощью ряда подходящих испытаний *in vitro*.

Критерии приемлемости для сборов биомассы в отношении последующей обработки четко определены и включены в установленный график мониторинга. Если обнаружены любые посторонние вирусы, то процесс тщательно изучают для определения причины контаминации, и дальнейшую обработку собранной биомассы не проводят. Сборы биомассы, в которых обнаружены эндогенные вирусы, не используют для очистки, если не разработан план соответствующих действий по предупреждению переноса инфекционных агентов.

ОЧИСТКА

Сборы или промежуточные пулы биомассы могут быть объединены перед дальнейшей обработкой. Процесс очистки включает этапы по удалению и/или инаktivированию безоболочечных и оболочечных вирусов. Используют валидированный процесс очистки, эффективность которого по удалению и/или инаktivации инфекционных агентов и удалению примесей (связанных с продуктом и технологическим процессом) была подтверждена. Четко разработанные этапы процесса обеспечивают получение очищенных моноклональных антител (активных субстанций) с постоянным качеством и биологической активностью.

АКТИВНАЯ СУБСТАНЦИЯ

Объем испытаний активной субстанции зависит от валидации технологического процесса, подтверждения стабильности процесса и ожидаемого уровня примесей, обусловленных продуктом и технологическим процессом. Очищенные активные субстанции испытывают соответствующими аналитическими методиками на внешний вид (прозрачность, цветность), подлинность, степень микробиологической контаминации (бионагрузка) и содержание бактериальных эндотоксинов, наличие веществ, обусловленных продуктом, наличие примесей, обусловленных продуктом и технологическим процессом (включая испытания на белки из клетки-хозяина и ДНК из клетки-хозяина и вектора), а также на структурную целостность, содержание белка и биологическую активность, при необходимости, сравнивая со стандартным образцом. Если активная субстанция представляет собой конъюгированное или модифицированное антитело, соответствующие испытания должны быть проведены до и после конъюгации/модификации.

Если предусмотрено хранение полупродуктов, то проводится оценка надлежащей стабильности этих препаратов и влияние этого этапа на качество или срок годности готового продукта.

ГОТОВЫЙ НЕФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Готовый нефасованный продукт получают из одной или нескольких партий очищенной активной субстанции. Соответствующие стабилизаторы и другие вспомогательные вещества могут быть добавлены в процессе приготовления готового нефасованного продукта.

Готовый нефасованный продукт должен храниться при валидированных условиях хранения с учетом бионагрузки и стабильности.

СЕРИЯ ГОТОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Готовый нефасованный продукт подвергают стерильной фильтрации и расфасовывают в асептических условиях в стерильные контейнеры, в которых может проводиться дальнейшая лиофилизация.

Как часть внутрипроизводственного контроля, каждый контейнер (флакон, шприц или ампула) после наполнения должен проверяться для исключения контейнеров, содержащих видимые частицы. При разработке продукта должно быть продемонстрировано, что процесс производства не приводит к появлению видимых белковоподобных частиц либо такие частицы должны измельчаться до более низкого уровня, который обоснован и утвержден.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Жидкие лекарственные средства представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие, бесцветные или слегка окрашенные жидкости. Лиофилизированные продукты – это белые или слегка окрашенные порошки или твердая рыхлая масса. После восстановления (получения раствора) имеют те же характеристики, что и жидкие лекарственные средства.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Подлинность устанавливают соответствующими валидированными методиками, при необходимости сравнивая продукт со стандартным образцом. Количественное определение также учитывают при подтверждении подлинности.

ИСПЫТАНИЯ

Внешний вид **#(прозрачность, цветность)#**. Жидкие или восстановленные лиофилизированные лекарственные средства должны выдерживать соответствующие требования для конкретного продукта по прозрачности (2.2.1) и цветности (2.2.2). Они не должны содержать видимых частиц, если иное не обосновано и не утверждено.

Растворимость. Лиофилизированные лекарственные средства должны полностью растворяться в указанном объеме растворителя в течение определенного времени, как утверждено для конкретного продукта.

pH (2.2.3). Должен соответствовать требованиям, установленным для конкретного продукта.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 240 мОсмол/кг, если иное не доказано и не утверждено.

Извлекаемый объем (2.9.17). Должен выдерживать испытание на определение извлекаемого объема.

Общий белок (2.5.33). Должен соответствовать требованиям, установленным для конкретного продукта.

Определение размера молекул. Определение размера молекул проводят соответствующим методом, например, эксклюзионной хроматографией (2.2.30). Должен соответствовать требованиям, установленным для конкретного продукта.

Молекулярная идентичность и структурная целостность. В зависимости от природы моноклональных антител, их микрогетерогенности и изоформ может быть использован целый ряд различных испытаний для подтверждения молекулярной идентичности и структурной целостности. Эти испытания могут включать пептидное картирование, изоэлектрическое фокусирование, ионно-обменную хроматографию, гидрофобную интерактивную хроматографию, олигосахаридное картирование, содержание моносахаридов и масс-спектрометрию.

Чистота. Подходящим методом проводят испытание по определению примесей, обусловленных процессом производства и самим продуктом. При представлении данных, доказывающих проведение испытаний для активной субстанции или готового нефасованного продукта по определению примесей, обусловленных процессом производства, с получением удовлетворительных результатов, такие испытания могут не проводиться для готового продукта.

Стабилизатор. Где применимо, его содержание должно соответствовать требованиям, установленным для определенного продукта.

Вода (2.5.12). Лиофилизированные лекарственные средства должны соответствовать требованиям, установленным для конкретного продукта.

Стерильность (2.6.1). Должен быть стерильным.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Должны соответствовать требованиям, установленным для конкретного продукта.

Испытания, применяемые для модифицированных антител. Выполняют соответствующие испытания, зависящие от типа модификации.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Выполняют соответствующее биологическое количественное определение с использованием стандартного образца. План испытания и расчет результатов осуществляют с использованием общепринятых принципов (например, 5.3).

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с указаниями на этикетке.

Срок годности. Срок годности устанавливают от даты стерилизующей фильтрации, даты розлива (для жидких лекарственных средств) или даты лиофильной сушки (где применимо).

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- количество единиц действия на миллилитр, где применимо;
- содержание белка в контейнере;
- содержание моноклональных антител на контейнер;
- для жидких лекарственных средств – объем лекарственного средства в контейнере;
- для лиофилизированных лекарственных средств:
- название и объем растворителя для приготовления восстановленного раствора;
- период времени, в течение которого моноклональные антитела должны быть использованы после восстановления;
- разведение, которое необходимо сделать перед использованием лекарственного средства, где применимо.

01/2013:РБ0002

#НАСТОИ, ОТВАРЫ И ЧАИ

Infusa, decocta et theae

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настои, отвары и чаи – свежеприготовленные водные извлечения из лекарственного растительного сырья, сборов, растительных чаев, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов).

ИЗГОТОВЛЕНИЕ

При изготовлении настоев, отваров и чаев используют измельченное лекарственное растительное сырье, сборы и растительные чаи, отвечающие требованиям статей *Лекарственное растительное сырье*, *#Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное*, *#Сборы*, *Растительные чаи*.

Для приготовления настоев и отваров измельченное лекарственное растительное сырье заливают водой (*водой Р* при изготовлении в аптеках) комнатной температуры, настаивают в инфундирном аппарате или в соответствующей емкости в водяной бане при частом помешивании: настои – в течение 15 мин, отвары – в течение 30 мин, затем охлаждают при комнатной температуре: настои – не менее 45 мин, отвары – 10 мин, процеживают (отжимая растительное сырье) и прибавляют воду до требуемого объема извлечения.

Для приготовления чаев указанное количество измельченного лекарственного растительного сырья заливают указанным количеством кипящей воды и выдерживают в течение указанного промежутка времени.

При отсутствии указаний о количестве лекарственного растительного сырья настои и отвары готовят в соотношении 1:10; из травы горичвета, корневищ валерианы с корнями – 1:30; из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие вещества, – 1:400. Для приготовления настоев и отваров измельченное лекарственное растительное сырье заливают *водой Р* комнатной температуры, взятой с учетом коэффициента водопоглощения (таблица РБ0002.-1).

Таблица РБ0002.-1

Коэффициенты водопоглощения лекарственного растительного сырья

Наименование лекарственного растительного сырья	Коэффициент водопоглощения	Наименование лекарственного растительного сырья	Коэффициент водопоглощения
Кора дуба	2,0	Листья шалфея	3,3
Кора калины	2,0	Плоды рябины	1,5
Кора крушины	1,6	Плоды шиповника	1,1
Корни аира	2,4	Трава горичвета	2,8
Корни солодки	1,7	Трава зверобоя	1,6
Корневища змеевика	2,0	Трава ландыша	2,5
Корневища с корнями валерианы	2,9	Трава полыни	2,1
Корневища лапчатки	1,4	Трава пустырника	2,0
Листья брусники	1,5	Трава сушеницы	2,2
Листья крапивы	1,8	Трава хвоща полевого	3,0
Листья мать-и-мачехи	3,0	Трава череды	2,0
Листья мяты	2,4	Цветки липы	3,4
Листья подорожника	2,8	Цветки ромашки	3,4
Листья сены	1,8	Шишки хмеля	3,2
Листья толокнянки	1,4		

Примечания:

1. Коэффициент водопоглощения соответствует количеству жидкости (мл), удерживаемому 1,0 г лекарственного растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

2. Если коэффициент водопоглощения для сырья отсутствует, используют следующие его значения:

- для корней и корневищ – 1,5 мл/г;
- для коры, травы и цветков – 2,0 мл/г;
- для семян – 3,0 мл/г;
- для брикетов – 2,3 мл/г.

3. Из корня алтея готовят водное извлечение методом холодного настаивания, даже если прописан настой или отвар. Расходные коэффициенты для изготовления водного извлечения корней алтея различной концентрации:

- 1 % – 1,05;
- 2 % – 1,10;
- 3 % – 1,15;
- 4 % – 1,20;
- 5 % – 1,30.

Расходный коэффициент, используемый при изготовлении водного извлечения корней алтея, показывает, во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем экстрагента, чтобы получить заданный объем извлечения необходимой концентрации.

4. Для водного извлечения корней алтея с концентрацией более 5 % расходный коэффициент (K_p) рассчитывают по формуле:

$$\frac{100}{100 - (C \cdot V)},$$

где:

- C – выписанная в рецепте концентрация водного извлечения, %;
- V – объем водного извлечения, удерживаемый 1 г сырья (4,6 мл).

При изготовлении настоев, содержащих сердечные гликозиды или алкалоиды, применяют лекарственное растительное сырье в соответствии с биологической активностью или с определенным содержанием алкалоидов. Если используют сырье с

большей биологической активностью или большим содержанием алкалоидов, то вместо прописанного берут количество сырья, рассчитанное по формуле:

$$\frac{A \cdot C}{B},$$

где:

A – прописанное количество лекарственного растительного сырья;

B – фактическое количество единиц действия или алкалоидов в 1 г сырья;

C – стандартное содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья.

Сырье с меньшей биологической активностью или с меньшим содержанием алкалоидов для изготовления настоев не применяют.

При изготовлении настоев и отваров из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, прибавляют *кислоту хлористоводородную P* (в пересчете на HCl), причем кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве лекарственного растительного сырья.

Отвары из листьев толокнянки, брусники и сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневище змеевика и др.), процеживают без охлаждения, отвары из листьев сенны – после полного охлаждения.

Лекарственные вещества растворяют в процеженном извлечении. Сиропы, настойки и жидкие экстракты прибавляют к полученному настою, отвару или водному извлечению.

При изготовлении водных растворов экстрактов (концентратов) последние берут в количестве, соответствующем количеству лекарственного растительного сырья.

При необходимости к водным извлечениям прибавляют консерванты (метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кислоту сорбиновую и другие, разрешенные компетентным уполномоченным органом).

ХРАНЕНИЕ

Настой и отвары хранят в течение указанного срока годности при температуре от 8 °С до 15 °С. Чай используют свежеприготовленными.

МАРКИРОВКА

Перед употреблением взбалтывать.

01/2013:0784

ПРОДУКТЫ ТЕХНОЛОГИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

Producta ab arte ADN recombinandorum

Данная общая статья содержит общие требования к разработке и производству продуктов технологии рекомбинантной ДНК (генно-инженерных рекомбинантных лекарственных средств). В определенных случаях эти требования могут не быть исчерпывающими, дополнительные и расширенные требования, помимо приведенных в настоящей статье, приводятся в частной статье и устанавливаются компетентным уполномоченным органом.

Данная статья не применяется к модифицированным живым организмам, которые предназначены для непосредственного применения у человека, например, в качестве живых вакцин.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Продукты технологии рекомбинантной ДНК получают путем генной модификации, при которой в подходящий микроорганизм или клетку посредством плазмиды или вирусного вектора вводят ДНК, кодирующую требуемый продукт. В этих клетках хозяина ДНК экспрессируется и транслируется в белок. Затем требуемый продукт получают путем выделения и очистки. Клетки или микроорганизмы, в которые вводится вектор, называются

клетками хозяина, а их стабильная ассоциация, используемая в процессе производства, называется системой хозяин-вектор.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство основано на валидированной системе серий посевного материала, в которой используется комбинация хозяин-вектор, соответствие требованиям компетентного уполномоченного органа которой было доказано. В системе посевного материала используется главный банк клеток и рабочий банк клеток, полученный из исходной главной серии комбинации хозяин-вектор. Должно иметься подробное описание стадий культивирования, выделения и порядок установления серии продукта.

Если продукты технологии рекомбинантной ДНК производят с использованием материалов животного происхождения и от человека, то также применяют требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Определение приемлемости комбинации хозяин-вектор и валидация системы серий посевной культуры включают описанные далее элементы.

КЛОНИРОВАНИЕ И ЭКСПРЕССИЯ

Приемлемость системы реципиент-вектор, в частности микробиологической чистоты, доказывают путем:

– характеристики клеток хозяина, включая происхождение, фенотип и генотип, и характеристики питательной среды для клеток;

– документированной стратегии клонирования гена и характеристики рекомбинантного вектора, включая:

– происхождение и характеристику гена;

– анализ нуклеотидной последовательности клонированного гена и промежуточные регуляторные участки вектора для экспрессии; количество клонированных последовательностей сводят к минимуму и все соответствующие экспрессивные последовательности четко идентифицируют и подтверждают на уровне РНК; последовательность ДНК клонированных генов обычно подтверждают на стадии серии посевной культуры, до или выше нормального уровня удвоения популяции для полномасштабной ферментации; в некоторых системах, например, когда многочисленные копии гена вставляют в геном непрерывной линии клеток, определение нуклеотидной последовательности клонированного гена на промышленном уровне может быть неприемлемым; при данных обстоятельствах, может быть проведен анализ общей клеточной ДНК методом Саузерн-блота или анализ последовательности матричной (информационной) РНК (мРНК), особое внимание уделяют характеристике экспрессивного белка;

– конструкцию, генетические особенности и структуру полного вектора экспрессии;

– характеристики системы хозяин-вектор, включая:

– механизм введения вектора в клетки хозяина;

– номер копии, физическое состояние и стабильность вектора внутри клетки хозяина;

– механизмы, используемые для обеспечения и контроля экспрессии.

СИСТЕМА БАНКА КЛЕТОК

Главный банк клеток – это однородная суспензия исходных клеток, уже с введенным вектором для экспрессии, содержащим требуемый ген, расфасованная в равных объемах в индивидуальные контейнеры для хранения (например, в жидком азоте). В некоторых случаях может потребоваться создание отдельных главных банков клеток для вектора экспрессии и клеток хозяина.

Рабочий банк клеток – это однородная суспензия клеточного материала, полученная из главного (главных) банка (банков) клеток при установленном уровне пассажа, расфасованная в индивидуальные контейнеры в равных объемах для хранения (например, в жидком азоте).

В обоих банках клеток все контейнеры хранят в одинаковых условиях и после извлечения контейнеры не возвращают в место хранения.

Банк клеток может быть использован для производства с установленным уровнем пассажа или с непрерывным культивированием.

Производство с установленным уровнем пассажа

При этом методе культивирования устанавливается определенное количество пассажей или удвоенной популяции, которое нельзя превышать в ходе производства. Должно быть установлено максимальное количество удвоения клеток или пассажей, при которых повседневный производственный процесс соответствует критериям, указанным ниже.

Производство с непрерывным культивированием

При этом методе культивирования не ограничивают количество пассажей или удвоенной популяции от начала производства. Критерии для сбора полученного продукта, а также для прекращения культивирования определяются производителем. Необходимо проводить мониторинг в течение всего процесса культивирования; требуемая частота и тип мониторинга зависят от природы системы производства и продукта.

После длительного культивирования требуется собрать данные о молекулярной целостности гена, который был экспрессирован, и о фенотипических и генотипических характеристиках клеток хозяина. Требования к собираемой биомассе для последующей обработки должны четко коррелировать с графиком внутрипроизводственного контроля. Также требуется определить порядок формирования «серии» продукта, подлежащего последующей обработке.

ВАЛИДАЦИЯ БАНКОВ КЛЕТОК

Валидация банков клеток включает:

- оценку стабильности, устанавливаемую по жизнеспособности и удержанию вектора;
- подтверждение подлинности клеток по фенотипическим особенностям;
- подтверждение, где применимо, отсутствия в банках клеток потенциально онкогенных или посторонних инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов или микоплазм); особое внимание должно быть уделено вирусам, которые обычно присутствуют в видах животных, от которых была получена линия клеток; определенные линии клеток содержат эндогенные вирусы, например, ретровирусы, которые сложно удалить; экспрессия этих организмов должна быть изучена при различных условиях, в которых она может происходить;
- получение для клеток млекопитающих данных о потенциальной канцерогенности банка клеток.

КОНТРОЛЬ КЛЕТОК

Должны быть полностью документированы данные о происхождении, форме, хранении, порядке использования для всех банков клеток в условиях хранения и восстановления. Новые банки клеток должны быть полностью валидированы.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА

Выделение и очистка

Должна быть валидирована эффективность каждого этапа выделения и очистки в отношении удаления и/или инактивации контаминирующих веществ, которые происходят от клеток хозяина или из питательной среды, включая, в частности, вирусные частицы, белки, нуклеиновые кислоты и добавленные вещества.

Работы по валидации выполняют с целью подтверждения соответствия стандартного процесса производства следующим критериям:

- удаление посторонних агентов из продукта; в изучение включают, например, определение вирусов с соответствующими физико-химическими параметрами и оценку снижения содержания таких контаминантов на каждой стадии очистки;
- адекватное удаление из продукта вектора, клеток хозяина, питательной среды и примесей, образующихся из реактивов; уменьшение содержания ДНК устанавливают

методом добавок; уменьшение содержания белков животного происхождения может быть определено иммунохимическими методами;

- поддержание в установленных пределах выхода продукта из культуры;
- адекватная стабильность всех полупродуктов и/или полуфабрикатов, если технологией предусмотрено их промежуточное хранение.

Характеристика вещества

В начале производства устанавливают подлинность, чистоту, активность и стабильность готового нерасфасованного продукта с помощью широкого ряда химических, физических, иммунохимических и биологических испытаний. Перед выпуском в обращение каждая серия продукта испытывается производителем на подлинность и чистоту, а также соответствующее количественное определение.

Стабильность производства

Проводят соответствующие исследования по подтверждению стабильности производства и очистки. В частности, исследования включают испытания по характеристике продукта, внутрипроизводственный контроль и испытания готового продукта, как показано далее.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ

Частичный анализ аминокислотной последовательности. Данные анализа последовательности позволяют подтвердить правильность сборки N-конца и обнаружить потерю аминокислот C-конца.

Пептидное картирование. Результаты пептидного картирования с использованием химического и/или ферментативного гидролиза белкового продукта и с применением пригодного метода оценки, например, двумерного электрофореза или жидкостной хроматографии, не должны выявить значительной разницы между испытуемым белком и стандартным образцом. Пептидное картирование также может быть использовано для подтверждения правильных дисульфидных связей.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СВЯЗИ

Удержание клонированного гена. Минимальный процент клеток, содержащих вектор или клонированный ген после культивирования, согласовывается компетентным уполномоченным органом.

Общий белок. Определяют выход получаемого белка.

Химическая чистота. Чистоту белкового продукта оценивают в сравнении со стандартным образцом при помощи соответствующего метода, например, жидкостной хроматографией, капиллярным электрофорезом с натрия додецилсульфатом в полиакриламидном геле.

Белки клеток хозяина. Белки клеток хозяина обнаруживают иммунохимическими методами, используя, например, поликлональную антисыворотку к компонентам системы хозяин-вектор, используемой для производства продукта, если не указано иначе в частной статье. Следующие типы методик могут быть использованы: количественное определение с замещением в жидкой фазе (например, радио-иммунологическое количественное определение, количественное определение с прямым связыванием в жидкой фазе и количественное определение с прямым связыванием с использованием антигенов, иммобилизованных на нитроцеллюлозных (или подобных) мембранах (например, дот-анализ, Вестерн-блот). Общие требования для валидации методик иммунологического количественного определения даны в статье 2.7.1. *Имунохимические методы.* Дополнительно методики иммунологического количественного определения контаминантов, связанных с клетками хозяина, соответствуют следующим критериям.

– *Препараты антигенов.* Получают антисыворотки к препарату антигенов, полученных от организма-хозяина, в который был введен используемый в процессе производства вектор, в котором отсутствует специфический ген, кодирующий продукт. Эти клетки хозяина культивируют и выделяют белки в условиях стандартного производственного процесса. При приготовлении антисыворотки можно также использовать частично очищенные препараты антигенов, полученные при использовании некоторых стадий очистки производственного процесса.

– *Калибровка и стандартизация.* Количественные результаты получают при сравнении с калибровочной кривой зависимости ответа от дозы, полученной для стандартных образцов, белковантигенов клетки хозяина. Поскольку эти препараты представляют собой смесь плохо очищенных белков, стандартный образец готовят и калибруют с помощью подходящего метода определения белка. Стандартный образец хранят в стабильном состоянии, обеспечивающем его использование в течение продолжительного времени.

– *Антисыворотки.* Антисыворотки содержат высокоактивные антитела со сродством, по возможности, к большому ряду белков антигенной смеси и не связываются с продуктом.

ДНК клеток хозяина и вектора. Остаточную ДНК обнаруживают с помощью гибридизационного анализа, используя соответствующую чувствительную не зависящую от последовательности аналитическую методику или другие подходящие чувствительные аналитические методы.

Гибридизационный анализ

ДНК в испытуемом образце денатурируют для получения одноцепочечной ДНК, которую наносят на нитроцеллюлозный или другой подходящий фильтр и гибридизируют с меченой ДНК, полученной из производственной системы хозяин-вектор (ДНК зонды). Несмотря на наличие разнообразных экспериментальных методов, все гибридизационные методики для измерения ДНК клеток хозяина отвечают следующим требованиям.

– *ДНК зонды.* Получают очищенную ДНК из системы хозяин-вектор в условиях стандартного производственного процесса. Хромосомные ДНК хозяина и вектора могут быть приготовлены отдельно и использованы в качестве зондов.

– *Калибровка и стандартизация.* Количественные данные получают при сравнении с ответом, полученным для стандартных образцов. Используются ДНК зонды хромосом и ДНК зонды вектора и стандарты ДНК хромосом и ДНК вектора соответственно. Стандартные образцы калибруют с помощью спектроскопических измерений и хранят в состоянии, позволяющем использовать их продолжительное время.

– *Условия гибридизации.* Жесткие условия гибридизации обеспечивают специфическую гибридизацию между зондами и стандартными образцами ДНК. Используемые концентрации лекарственных веществ не должны мешать гибридизации.

Методы, не зависящие от последовательности

К пригодным методам относятся: обнаружение сульфонируемых остатков цитозина в одноцепочечной ДНК (ДНК иммобилизуют на фильтр и цитозины расщепляют *in situ* перед обнаружением и количественным определением с использованием антител к сульфонируемым группам); обнаружение одноцепочечной ДНК с использованием фрагмента одноцепочечной ДНК, связанной с белком, и антитела к этому белку. Для испытания не требуется специфическая ДНК клетки хозяина или вектора в качестве стандартного образца. Однако используемые методы должны быть валидированы для обеспечения параллельности с используемым ДНК стандартом, линейности ответа и отсутствия мешающего влияния или лекарственного вещества, или вспомогательных веществ в разведениях, используемых в количественном определении.

ПОДЛИННОСТЬ, ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Требования, которым должен соответствовать готовый продукт (нерасфасованный материал или лекарственная форма) на протяжении своего срока годности, а также специфические методики испытаний приведены в частной статье.

01/2013:1468

ПРОДУКТЫ ФЕРМЕНТАЦИИ

Producta ab fermentatione

Данная общая статья касается побочных (непрямых) генетических продуктов, получаемых посредством ферментации. Она не имеет отношения к:

– статьям Фармакопеи, касающимся вакцин для медицинского применения;

– продуктам, производным от перевиваемых клеточных линий животного или человеческого происхождения;

– непосредственным генетическим продуктам, которые являются результатом транскрипции гена и преобразования информации нуклеиновой кислоты в протеин, вне зависимости от того, подлежат эти протеины модификации после преобразования или нет;

– полусинтетическим продуктам, получаемым из продуктов ферментации и продуктов, получаемых посредством биокаталитического преобразования;

– цельным концентратам или сырьевым ферментативным продуктам.

Эта статья содержит общие требования к разработке и производству продуктов ферментации. Эти требования не являются всеобъемлющими для каждого конкретного случая. Дополнительные требования к предписаниям данной статьи могут быть изложены в частной статье или компетентными органами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Исходя из задач данной статьи, продукты ферментации определяются как активные или неактивные фармацевтические вещества, получаемые в процессе контролируемой ферментации как не прямые продукты гена. Они представлены первичными или вторичными метаболитами микроорганизмов типа бактерий, дрожжей, грибов и микроскопических морских водорослей, модифицированными либо немодифицированными в соответствии с традиционными технологическими процессами или в соответствии с технологиями рекомбинантной ДНК (рДНК). Такие метаболиты включают витамины, аминокислоты, антибиотики, алкалоиды и полисахариды.

Они могут быть получены в ходе ферментативного процесса по производству одной партии (серии) либо в ходе непрерывного ферментативного процесса, который сопровождается такими технологическими процедурами, как экстракция, концентрирование, очистка и изолирование.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство должно быть основано на воспроизводимом процессе, который прошел процедуру подтверждения. Степень воспроизводимости определяется по критическому (лимитирующему) этапу соответствующего технологического процесса.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРООРГАНИЗМА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Должна документироваться история развития микроорганизма, используемого в производственном процессе. Характеристика микроорганизма может включать в себя определение его фенотипа, макроскопических и микроскопических признаков, биохимических свойств. Если необходимо, проводится определение генотипа микроорганизма и его молекулярных генетических свойств.

ПРОЦЕССЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА

Главный банк клеточных культур микроорганизмов – это гомогенная суспензия или лиофилизат оригинальных микроорганизмов, распределенных по индивидуальным контейнерам для хранения. Жизнеспособность и производительность микроорганизмов при выбранных условиях хранения и их пригодность для ввода в производственный процесс после хранения должны быть очевидными и надлежащим образом подтвержденными.

Промежуточный главный банк клеточных культур микроорганизмов, который может быть получен с использованием системы посевного материала, используется для создания рабочего банка клеточных культур микроорганизмов.

Рабочий банк клеточных культур микроорганизмов – это гомогенная суспензия или лиофилизат микроорганизмов, полученных из главного банка культур микроорганизмов, распределенный в равных объемах по индивидуальным контейнерам для хранения (например, в жидком азоте).

Производство может происходить в виде одного законченного цикла или быть непрерывным производственным процессом, который может заканчиваться при определенных условиях.

Все контейнеры банка клеточных культур микроорганизмов хранятся в одинаковых условиях. После изъятия ампул или флаконов из мест хранения они не возвращаются обратно в банк клеток.

ПРОЦЕССЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТУПЕНЬЧАТОГО РОСТА КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ

Содержимое емкости рабочего банка клеточных культур микроорганизмов (при необходимости после ресуспендирования) используется для приготовления прививочного материала в подходящую питательную среду. После соответствующего периода роста культуры используются для инициации ферментативного процесса (если это необходимо, после этапа прекультивирования в преферментаторе). Условия, которые необходимы на каждой стадии процесса, строго определяются и должны выполняться при каждом производственном цикле.

КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ

Если в ходе производственного процесса происходят какие-либо изменения, которые существенным образом могут изменить профили примесей продукта, критические этапы производства, связанные с этими изменениями, должны утверждаться повторно.

Если существенное изменение затрагивает сам микроорганизм, используемый для производства, и влечет за собой существенное изменение в профиле примесей продукта, все критические этапы производственного процесса, связанные с этим изменением, в частности, процедура очистки и изолирования, также утверждаются повторно.

Согласование произошедших изменений включает в себя подтверждение того, что новые примеси в продукте, появившиеся вследствие изменения, могут соответствующим образом контролироваться в ходе производственного процесса. Если возникает необходимость в дополнительных или альтернативных испытаниях, то они должны вводиться с определенными ограничениями. Если изменение в процессе или в микроорганизмах приводит к увеличению уровня уже присутствующих примесей, то приемлемость такого увеличения должна быть четко установлена.

При замене контрольного банка культур микроорганизмов критические этапы производственного процесса должны повторно согласовываться таким образом, чтобы было очевидно, что никаких отрицательных изменений в качестве продукта и его соответствии стандарту не произошло. Если в процесс вводится видоизмененный или новый микроорганизм, то особое внимание необходимо обратить на изменения в профиле примеси продукта.

СЫРЬЕ

Сырье, используемое на всех этапах процесса ферментации и/или последующих этапах обработки, должно иметь соответствующее качество. Оно проверяется на соответствие письменным спецификациям.

Уровни биологической нагрузки в среде или входящем для аэрации воздухе уменьшаются до уровня, гарантирующего, что в случае возникновения микробной контаминации не возникнет негативного воздействия на качество, чистоту и безопасность продукта. Добавка таких компонентов, как питательные вещества, прекурсоры и субстраты, во время ферментации проводится в асептических условиях.

КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ФЕРМЕНТАЦИИ

Контроль в ходе процесса ферментации осуществляется для того, чтобы гарантировать постоянство условий во время самого процесса и последующих этапов обработки, а также для обеспечения качества изолированного продукта. Особое внимание должно быть уделено способности используемых методов контроля обнаружить любое микробное загрязнение, которое может отрицательно сказаться на качестве, чистоте и безопасности продукта.

Производственные условия могут контролироваться путем выполнения соответствующих процедур, например, посредством регулирования и проверки:

– температуры;

- значения pH;
- нормы аэрации;
- скорости перемешивания;
- давления;

а также посредством контроля концентрации требуемого продукта.

ОБРАБОТКА НА ВЫХОДЕ

В конце ферментации микроорганизм-продуцент инактивируется или удаляется. Дальнейшая обработка проводится с целью удаления остатков питательной среды до приемлемого уровня, чтобы гарантировать постоянное качество требуемого продукта.

Могут использоваться различные процессы очистки, например, обработка активированным углем, ультрафильтрация и экстракция растворителем. Необходимо убедиться, что выбранный процесс или процедура уменьшает до минимума или удаляет:

- остатки микроорганизма-продуцента, питательной среды, субстратов и прекурсоров;
- нежелательные продукты трансформации субстратов и прекурсоров.

Если необходимо, соответствующие испытания выполняются либо в ходе процесса ферментации, либо на изолированном продукте ферментации.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ИСПЫТАНИЯ И ПРОБЫ

Требования и специальные методы испытаний, которым продукт должен соответствовать в течение всего периода проверки качества, указываются в конкретных частных статьях.

01/2013:1483

ПРОДУКТЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ПЕРЕНОСЧИКАМИ ГУБЧАТОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Producta cum possibili transmissione vectorium enkephalopatiarum spongiformium animalium

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К продуктам, которые могут быть переносчиками губчатой энцефалопатии, относятся продукты, полученные из тканей или секретов животных, которые могут быть переносчиками губчатой энцефалопатии, кроме случаев научных исследований. Эта статья относится ко всем субстанциям или лекарственным средствам:

- полученным от таких животных;
- в состав которых входят продукты, полученные от таких животных;
- в производстве которых использовались такие продукты, например, в качестве сырья, исходных материалов или реактивов.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство должно осуществляться в соответствии со статьей 5.2.8. *Снижение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении медицинских лекарственных средств.*

01/2013:1579

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЖИРНЫЕ МАСЛА

Olea Herbaria

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растительные жирные масла представляют собой в основном твердые или жидкие триглицериды жирных кислот. Они могут содержать небольшие количества других липидов, таких как воски, свободные жирные кислоты, частичные глицериды или неомыляемые вещества. Растительные жирные масла получают из семян, плодов или

косточек/зерен/ядер различных растений посредством отжима и/ или экстракции растворителями, затем, по возможности, подвергают рафинированию и гидрированию. При необходимости добавляют антиоксидант.

Неочищенное масло – масло, получаемое из сырья определенного качества посредством механической обработки (например, холодного отжима или центрифугирования).

Очищенное (рафинированное) масло – масло, получаемое посредством отжима и/или экстракции растворителями и последующим щелочным (сопровождается обесцвечиванием и дезодорацией) или физическим рафинированием.

Гидрогенизированное масло – масло, получаемое посредством отжима и/или экстракции растворителями и последующим щелочным или физическим рафинированием, обесцвечиванием (по возможности), сопровождаемым высушиванием, гидрированием и последующим обесцвечиванием и дезодорацией.

Для приготовления парентеральных дозированных форм используются только масла, рафинированные с использованием щелочи.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят измерения для подтверждения того, что масло не содержит бенз[а]пирен выше пределов, установленных компетентным органом.

ПОЛУЧЕНИЕ СЫРОГО МАСЛА

Из растений с высоким содержанием масла в большинстве случаев масло получают посредством горячего отжима с последующей экстракцией; из растений с низким содержанием масла – путем прямой экстракции.

Механические способы

А. Отжим

Отжим при высоком давлении. Состоит из всех или некоторых нижеследующих стадий: очистка, сушка, лущение или вышелушивание, размол, тепловая обработка и отделение от чешуи.

На стадии *очистки* удаляют инородные примеси. *Сушка* может быть необходима, если содержание влаги в зернах превышает допустимое содержание влаги для процесса отжима под давлением. *Лущение* используют для получения продукта с большим содержанием белков путем уменьшения волокон и для уменьшения примесей в масле. *Тепловая обработка* применяется для различных целей, таких как разрушение клеток, содержащих масло, снижение вязкости масла, коагуляция белков в продукте, регулирование влажности, стерилизация семян, устранение лишних компонентов семян (госсипол из семян хлопчатника) и фиксирование определенных фосфатидов в использованном сырье. Таким образом уменьшаются потери при очистке. Эффективность процесса выделения такова, что в использованном сырье остается только от 3 % до 6 % масла.

Влажный отжим. Плоды загружаются в сетчатые барабаны (например, для плодов пальмы) и помещаются в горизонтальный стерилизатор для обработки паром и теплом с целью инактивации ферментов, разрыхления плодов, коагуляции белков и т.д. После прогревания в автоклаве массу загружают в пресс. Масло очищают в центрифуге и сушат в вакуумной сушилке.

Прессование с последующей экстракцией растворителем. Состоит из вышеописанных стадий. Основное назначение процесса предварительного прессования – это получение массы с высокой проницаемостью для последующей стадии экстракции растворителями. Экстракция выполняется в перколяционных или иммерсионных аппаратах. Эффективность экстракции растворителями такова, что остаточный уровень масла в использованном сырье обычно менее 1 %.

В. Центрифугирование

С помощью центрифугирования отделяют маслянистую фракцию от воды и растворимых в воде компонентов и остаточных твердых частиц. Этот способ производства проводят с использованием:

– самоочистных роликовых или дисковых центрифуг;

– супер-декантаторов, которые являются горизонтальными турбинами с цилиндрической чашей, постепенно сужающейся к одному концу и содержащей постоянно вращающуюся резьбу, которая очищает стороны чаши; резьба и чаша вращаются с различной скоростью; твердые частицы выходят с заостренного конца чаши, а масло вытекает с противоположного.

Экстракция растворителями. Перед экстракцией производятся следующие действия: семена выдерживаются около недели при температуре ниже 24 °С, чтобы отделить шелуху от семени и позволить семенной влаге достичь баланса. Затем семена очищаются, шлифуются, лущатся и отделяются от чешуи. Наиболее часто используемый растворитель – смесь н-гексана и метилпентанов (точка кипения: (65–70) °С), как правило, относящихся к «гексанам». Из-за высокой опасности воспламенения или взрыва этой смеси могут использоваться сжиженные газы или газы в сверхкритическом состоянии.

РАФИНИРОВАНИЕ

Очистку (рафинирование) осуществляют с целью удаления из масла примесей и проводят таким образом, чтобы как можно меньше разрушить триглицериды и обойтись минимальными потерями масла. В результате очистки удаляются следующие примеси:

– свободные жирные кислоты, которые могут вызвать ухудшение качества масла, проявляющееся в окислении, появлении вкуса дыма при нагревании и остром запахе (щелочное рафинирование);

– вода, способствующая ферментативному гидролизу (щелочное рафинирование, сушка);

– частичные глицериды, которые могут вызвать вспенивание и обуславливать горький вкус (нейтрализация, промывка);

– фосфатиды и соединения фосфора, обладающие эмульгирующими свойствами, которые могут вызвать выпадение осадка, потемнение масла при нагревании, помутнение и ухудшение органолептических свойств (щелочное рафинирование);

– красящие вещества, такие как хлорофилл (щелочное рафинирование), каротиноиды (обесцвечивание);

– гликолипиды, которые могут образовывать коллоидные растворы с водой;

– свободные углеводороды, парафины, воски и смолистые вещества;

– металлы (Fe, Cu, Pb, Sn, Pt, Pd и т.д.), являющиеся сильными катализаторами окисления;

– пигменты, такие как госсипол (в хлопковом масле), или микотоксины, такие как афлатоксин (в основном, в арахисовом масле);

– пестициды;

– продукты окисления (альдегиды, пероксиды);

– белки, которые могут вызвать аллергические реакции;

– неомыляемые вещества (например, стеролы, токоферолы и другие витамины);

– полициклические ароматические углеводороды.

Щелочное рафинирование. Включает в себя следующие стадии: обессмоливание (при необходимости), щелочная нейтрализация, промывка и сушка.

Обессмоливание. На этой стадии проводится обработка водой, и/или фосфорной кислотой и/или натрия хлоридом, в результате чего удаляются фосфатиды, фосфорные соединения и металлы. Использование данного процесса зависит от природы масла.

Щелочная нейтрализация. На этой стадии уменьшается содержание жирных кислот до уровня менее 0,1 %; жирные кислоты преобразуются в нерастворимые в масле мыла. Другие вещества могут быть удалены посредством адсорбции на этих мылах: слизистые субстанции, фосфатиды, продукты окисления, красящие вещества, и т.д. Все вещества, нерастворимые в масле, при гидратации удаляются. Недостатком щелочной нейтрализации является возможность омыления части нейтрального масла.

Промывка. Эта стадия заключается в удалении избытков мыл и щелочей, а также следов металлов, фосфатидов и иных примесей при помощи горячей воды.

Сушка. Остатки воды устраняются под вакуумом перед последующими процедурами, такими как обесцвечивание.

Физическое рафинирование. Оно включает паровую обработку масла при низком давлении и температуре выше 235 °С. Этот способ подходит только для масел с низким содержанием фосфатидов и металлов (пальмовое, кокосовое, оливковое масла) или для масел, из которых фосфатиды и металлы удалены посредством кислотной обработки концентрированной фосфорной кислотой и последующей адсорбционной отбеливающей обработкой (подсолнечное, рапсовое и соевое масла). Этот способ не применяется для чувствительных к нагреву масел (хлопковое масло), которые темнеют при обработке.

Обесцвечивание. Общим методом отбеливания является адсорбционная обработка масла, выдержанного при температуре 90 °С в течение 30 мин под вакуумом в присутствии обесцвечивающего сорбента (природного или активированного) или угля (активированного или нет); также могут быть добавлены синтетические силикагели. Вещества, такие как хлорофилл и каротиноиды, оставшиеся после очистки, на данной стадии удаляются полностью.

Дезодорирование. Дезодорация устраняет запахи, летучие вещества и остатки от растворителей после экстракции; она заключается во введении сухого пара в масло, которое находится в вакууме при высокой температуре. В зависимости от вида масла применяются различные температурные режимы: от 200 °С до 235 °С в течение 1,5 – 3 ч или выше 240 °С в течение 0,5 ч.

Одна из основных побочных реакций – это термическое обесцвечивание путем разрушения каротиноидов при температуре выше 150 °С. Этот метод приводит к потере веществ, которые могут быть отогнаны (свободные жирные кислоты, стеролы, токоферолы и часть очищенного масла), и может привести к цис-транс-изомеризации ненасыщенных двойных связей жирных кислот.

ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ РАФИНИРОВАННОГО МАСЛА ПУТЕМ ОХЛАЖДЕНИЯ

Это устранение твердых частиц и восков посредством фильтрации при низких температурах (также называется депарафинизация). Эти частицы и воски могут повлиять на внешний вид масла и выпадать в осадок.

ГИДРИРОВАНИЕ

Гидрирование высушенных и/или обесцвеченных масел проводится с помощью катализаторов (например, Ni, Pt, Pd) при температурах от 100 °С до 200 °С под давлением водорода. Катализаторы впоследствии удаляются фильтрацией при температуре 90 °С. Водород должен быть чистым, т.е. свободным от ядов для катализатора, воды с низким содержанием двуокиси углерода, метана и азота. При этом может получаться небольшое количество полимеров. При частичном гидрировании образуются *транс*-жирные кислоты.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА

При необходимости получения особо чистого масла, главным образом для парентерального применения, его очищают посредством пропускания через колонку, содержащую активированный сорбент. Для повышения эффективности иногда используют растворители. При этом удаляются преимущественно сильно полярные молекулы, такие как оксиды, кислоты, спирты, частичные глицериды и свободные стеролы.

Если масло используется в приготовлении парентеральных дозированных форм, требования по предельным значениям кислотного и перекисного чисел и содержанию воды в частных статьях могут быть различными.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- где применимо, способ получения (отжим или экстракция);
- где применимо, что масло подходит для производства парентеральных дозированных форм.

01/2013:1435

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЧАИ

Plantae ad ptisanam

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растительные чаи состоят из одного или более измельченного, реже цельного, лекарственного растительного сырья и предназначены для приготовления жидких лекарственных средств для орального применения после изготовления водных извлечений, #как указано в статье #*Настои, отвары и чаи*.

Лекарственное растительное сырье, входящее в состав растительного чая, должно соответствовать требованиям общей и частной статей.

Растительные чаи должны выдерживать требования статей #*Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное* (если в состав входит одно лекарственное растение) и #*Сборы* (если в состав входит смесь лекарственных растений).#

01/2013:РБ0003

#СБОРЫ

Species

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сборы представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного, фасованного лекарственного растительного сырья, иногда с добавлением солей, эфирных масел, с определенным действием, предназначенные для применения в лечебных целях после изготовления водных извлечений, как указано в статье #*Настои, отвары и чаи*.

Сборы могут быть дозированными и недозированными.

ПРОИЗВОДСТВО

Сырье, используемое для приготовления сборов, должно соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи.

Внешний вид, цвет, запах сборов должны быть характерными для сырья, входящего в их состав. Сборы не должны издавать постороннего запаха.

Сырье, входящее в состав сборов, измельчают и просеивают по отдельности. Если иного не указано в частной статье, то сырье, используемое для приготовления настоев и отваров, должно иметь степень измельчения (5600) (2.9.12); сырье, используемое для приготовления чаев, должно иметь степень измельчения (2000) (2.9.12).

Листья толокнянки и брусники, используемые для приготовления отваров, должны иметь степень измельчения (2800) (2.9.12).

Побеги багульника болотного, используемые для приготовления настоев, должны иметь степень измельчения (4000) (2.9.12).

Цветы, семена и плоды не измельчают, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Компоненты, входящие в состав сбора, перемешивают до получения равномерной смеси. Смешивание сырья следует начинать с основного составляющего, добавляя остальные в порядке очередности согласно прописи. В тех случаях, когда в состав сбора входит соль, из нее готовят насыщенный раствор и опрыскивают им сбор при перемешивании, после чего высушивают при температуре не выше 60 °С. Эфирное масло вносят в сбор в виде спиртового раствора (1:10) опрыскиванием при перемешивании.

Гигроскопичное и легко портящееся от увлажнения сырье следует прибавлять в сбор после опрыскивания других компонентов раствором соли и высушивания с последующим перемешиванием.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Необходимо подтвердить соответствие морфологических и анатомических признаков отдельных лекарственных растений (составляющих сбора) требованиям, указанным в частной статье. Испытание проводят из аналитической пробы массой 10 г.

Подлинность сбора и его составляющих, перечисленных в разделе «Состав», определяют подходящим методом (качественные реакции, ТСХ, ЖХ, ГХ).

ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

Степень измельчения (2.9.12), примеси (2.8.2), потерю в массе при высушивании (2.2.32), общую золу (2.4.16), золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте (2.8.1) и другие числовые показатели определяют, как указано в частной фармакопейной статье.

Однородность массы для дозированного сырья. Определяют среднюю массу 20 случайно выбранных дозированных единиц упаковки (фильтр-пакет, пакетик, брикет и другие) следующим образом: взвешивают одну дозированную единицу упаковки, затем открывают ее таким образом, чтобы не были утеряны какие-либо фрагменты. Упаковку полностью очищают от содержимого при помощи щеточки. Взвешивают пустую упаковку и рассчитывают массу содержимого упаковки путем вычитания. Повторяют данные действия на девятнадцати оставшихся единицах упаковки. Если нет других указаний, то не более чем две из двадцати индивидуальных масс содержимого отклоняются от средней массы содержимого больше чем на процентное отклонение, приведенное в таблице РБ0003.-1, но не более чем вдвое.

Таблица РБ0003.-1

Средняя масса	Допустимое отклонение с учетом влаги
до 1,5 г	15 %
от 1,5 г до 2,0 г включительно	10 %
более 2,0 г	7,5 %

Однородность массы для недозированного сырья. Определяют среднюю массу 10 случайно выбранных недозированных единиц упаковки (пачка, пакет и другие) следующим образом: взвешивают одну упаковку с содержимым, затем открывают ее таким образом, чтобы не были утеряны какие-либо фрагменты. Упаковку полностью очищают от содержимого при помощи щеточки. Взвешивают пустую упаковку и рассчитывают массу содержимого упаковки путем вычитания. Повторяют данные действия на девяти оставшихся упаковках. Допустимые отклонения массы содержимого упаковки приведены в таблице РБ0003.-2.

Таблица РБ0003.-2

Средняя масса	Допустимое отклонение с учетом влаги	
	для одной упаковки	для десяти упаковок
до 100 г	5 %	1,6 %
от 101 г до 200 г	3 %	0,9 %
от 201 г до 1000 г	2 %	0,6 %

При определении микробиологической чистоты (5.1.8) необходимо учитывать применяемый метод приготовления.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание фармакологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие сбора, методом, указанным в частной фармакопейной статье.

ХРАНЕНИЕ

В контейнере, предохраняющем от воздействия влаги и света, при температуре от 15 °С до 25 °С, если в частной статье нет особых указаний. Не допускается хранение сборов в местах, не защищенных от воздействия посторонних запахов.

МАРКИРОВКА

Указывают:

- массу содержимого контейнера с учетом влажности (потеря в массе при высушивании либо содержание воды) лекарственного растительного сырья.
- информацию о проведении радиационного контроля.

#РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОДОСТУПНОСТИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. ВВЕДЕНИЕ

Генерические лекарственные средства должны удовлетворять тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные лекарственные средства, но при этом дополнительно должно быть предоставлено убедительное подтверждение того, что они эквивалентны ранее зарегистрированным аналогичным лекарственным средствам и клинически взаимозаменяемы с ними. Оценка биоэквивалентности генерических лекарственных средств (средств, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство) считается основным видом медико-биологического контроля их эффективности.

Оценка биодоступности генерических лекарственных средств выполняется в случаях, если средство содержит одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе, но при этом имеет отличную лекарственную форму от оригинального лекарственного средства. Исследования биоэквивалентности и биодоступности позволяют сделать обоснованный вывод об их эффективности по меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем проведение клинических испытаний.

Несмотря на то, что для некоторых групп лекарственных средств, в первую очередь парентеральных, содержащих компоненты, хорошо растворимые в воде, не требуется проведение биоэквивалентных исследований, тем не менее, для большинства номинально эквивалентных лекарственных средств (включая большинство твердых оральных дозированных форм) должна быть проведена демонстрация терапевтической эквивалентности.

Таким образом, положения правил распространяются на генерические лекарственные средства, произведенные разными предприятиями, но которые должны быть биоэквивалентны и клинически взаимозаменяемы, и не распространяются на лекарственные средства биологического происхождения, такие как вакцины, сыворотки животных, препараты человеческой крови и плазмы и препараты, произведенные при помощи биотехнологии.

Хотя понятие биоэквивалентности может рассматриваться в отношении растительных лекарственных средств, основные принципы, выделенные в данных указаниях, не применимы к растительным лекарственным средствам, для которых активные составляющие определены недостаточно по сравнению с химическими соединениями.

Рекомендации по моделированию и проведению исследований для изучения биоэквивалентности, приведенные в данном разделе, могут также применяться для сравнительного исследования биодоступности с целью оценки различных рецептур, используемых в процессе разработки нового лекарственного средства, содержащего новое химическое соединение, и для сравнительного изучения биоэквивалентности лекарственных средств при изменении их лекарственной формы на форму модифицированного высвобождения или разработке комбинированных средств.

Для гарантии взаимозаменяемости генерическое лекарственное средство должно являться терапевтически эквивалентным лекарственному средству, которое использовано для сравнения. Прямое доказательство на практике терапевтической взаимозаменяемости при клинических исследованиях требует участия большого количества пациентов. Согласно основным положениям клинической фармакологии терапевтическую равнозначность можно гарантировать, если генерическое лекарственное средство является одновременно фармацевтически эквивалентным и биоэквивалентным. Допуская, что у одного и того же пациента эквивалентные показатели биодоступности и концентрации лекарственных средств в плазме крови создают эквивалентные их концентрации в месте(-ах) действия, а следовательно вызывают по существу подобные терапевтические эффекты, можно использовать данные фармакокинетики вместо терапевтических результатов для доказательства эквивалентности генерических лекарственных средств. В отдельных

случаях для установления признаков равнозначности может считаться достаточным сравнение *in vitro* профиля растворения генерического лекарства с таковым у компаратора или «тест изучения сравнительной кинетики растворения».

Следует отметить, что концепция взаимозаменяемости предполагает эквивалентность дозировок, а также показаний и инструкций по применению. Допускаются альтернативные подходы к принципам и методам, описанные в данном разделе, при условии их соответствующего научного обоснования. Данные рекомендации следует толковать и применять, не ограничивая смысл обязательств, возникающих в связи с действующими соглашениями по торговым аспектам прав на интеллектуальную собственность.

Настоящие правила подготовлены на основе следующих нормативных документов:

– *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability / WHO Technical Report Series, № 937, 2006. – P. 347–390;*

– Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств / И. Б. Бондарева, В. Б. Герасимов, А. П. Дрожжин и др. // Методические указания, утвержденные Минздрасоцразвития Российской Федерации 10.08.2004. – Москва, 2004. – 43 с.;

– Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности, 42-7.1: 2005 – Киев, 2005. – 22 с.;

– *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr Guidance on the Investigation of Bioequivalence. – London, 2010. – 27 p.;*

– <1090> *In vivo Bioequivalence Guidances – U. S. Pharmacopia 24th ed, № F-2, Suppl. 2. – 2000. – P. 2056–2098,*

с учетом современных требований и особенностей законодательства Республики Беларусь.

Основной целью правил является предоставление технического руководства специалистам при проведении экспертизы документации на предмет возможности регистрации и проведения испытаний генерических лекарственных средств и обеспечения гарантий пациентам по защите их здоровья, безопасности и прав.

2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приведенные ниже определения касаются терминов, использованных в настоящем разделе, так как они могут иметь иные значения в других документах и нормативных актах.

Биологическая доступность (биодоступность, *bioavailability*)

Скорость и степень, с которыми действующее вещество или его активные компоненты из дозированной лекарственной формы всасываются и становятся доступными в месте действия. Эти параметры определяют с помощью кривой зависимости «концентрация-время» в системном кровообращении или по выделению активного компонента в мочу, слюну и другие биожидкости. При этом считают, что (1) вещество *a priori* в системном кровотоке находится в динамическом равновесии с веществом в месте действия; (2) если два лекарственных средства у одного и того же человека имеют одинаковую скорость всасывания и концентрации в плазме (сыворотке) крови, то их концентрации в месте действия также одинаковы.

Абсолютную биодоступность данной лекарственной формы определяют путем сравнения с биодоступностью этого лекарственного средства при условии его внутрисосудистого введения (100 %) (например, раствор для орального применения в сравнении с раствором для внутривенного введения).

Относительную биодоступность данной лекарственной формы определяют путем сравнения с биодоступностью другой лекарственной формы, введенной тем же или другим (но не внутривенным) путем (например, таблетки в сравнении с раствором для орального применения).

Основой проведения исследований биоэквивалентности и биодоступности генерических лекарственных средств является определение относительной биодоступности.

Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность, *bioequivalence*)

Два лекарственных средства биологически эквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или они фармацевтически взаимозаменяемы и их биологические

доступности (выраженные как максимальная концентрация C_{max} и степень доступности в виде площади под фармакокинетической кривой – AUC) после приема в одной и той же молярной дозе похожи до такой степени, что можно предполагать, что их терапевтические эффекты и показатели безопасности будут по существу одинаковыми.

Биофармацевтическая система классификации (БСК, *Biopharmaceutics Classification System, BCS*)

Научный подход, позволяющий разделить активные компоненты лекарственных средств на основании степени их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Вместе с тестом «Растворение» для лекарственного средства БСК учитывает три основных фактора, влияющих на скорость и степень абсорбции лекарственных форм для перорального приема: растворение, растворимость и кишечную проницаемость.

«Биовейвер» (*Biowaiver*)

Обозначение процедуры оценки биологической эквивалентности лекарственного средства без проведения исследования его эквивалентности *in vivo*.

Препарат сравнения (эталонное лекарственное средство, компаратор, *comparator product*)

Лекарственное средство, с которым генерическое лекарственное средство предполагается взаимозаменяемым в клинической практике. Препаратом сравнения (эталонным лекарственным средством) обычно является оригинальное лекарственное средство, для которого уже установлены эффективность, безопасность и качество. В тех случаях, когда оригинальное лекарственное средство неизвестно, в его роли может выступать препарат, который выбран на основании процедуры, предусмотренной разделом 6.5.2 данной статьи.

Лекарственная форма (*dosage form*)

Форма, которую придают лекарственному средству для удобства его практического применения и оказания оптимального терапевтического действия, например, таблетки, капсулы, свечи, растворы и т.п.

Нормативы эквивалентности (*equivalence requirements*)

Допустимые границы колебаний результатов *in vivo* и/или *in vitro* тестирования для государственной регистрации генерического лекарственного средства.

Исследование биоэквивалентности (*equivalence test*)

Испытание, которое определяет эквивалентность между генерическими лекарственными средствами и продуктами сравнения, используя подход тестирования *in vivo* и/или *in vitro*.

Фиксированная комбинация доз (ФКД, *fixed-dose combination, FDC*)

Комбинация двух и более активных компонентов с установленным соотношением доз. Используется для обозначения конкретной комбинации активных фармацевтических ингредиентов в независимости от состава или товарного знака готового лекарственного средства. В рамках испытаний биоэквивалентности в качестве препарата сравнения данная комбинация может применяться как в виде совокупности монокомпонентных лекарственных средств, вводимых параллельно, так и в виде готового многокомпонентного лекарственного средства.

Фиксированная комбинация доз готового лекарственного средства (ФКД-ГЛС, *fixed-dose combination finished pharmaceutical product, FDC-FPP*)

Готовое лекарственное средство, содержащее два и более активных фармацевтических ингредиентов.

Генерическое лекарственное средство (*generic product*)

Фармацевтически эквивалентные или фармацевтически взаимозаменяемые лекарственные средства, которые могут являться терапевтически эквивалентными либо не являются таковыми с оригинальным лекарственным средством. Терапевтически эквивалентные лекарственные средства являются взаимозаменяемыми.

Оригинальное лекарственное средство (*innovator pharmaceutical product*)

Лекарственное средство, которое было первым зарегистрировано и размещено на мировом фармацевтическом рынке на основании представления полного досье, то есть досье, содержащего документальное подтверждение его качества, эффективности и безопасности.

Взаимозаменяемое лекарственное средство (*interchangeable pharmaceutical product*)

Лекарственное средство, которое терапевтически эквивалентно препарату сравнения (эталонному лекарственному средству) и может взаимно заменяться с ним в клинической практике.

Исследование фармацевтической эквивалентности *in vitro* (*in vitro equivalence test*)

Лабораторное исследование эквивалентности в тесте кинетики растворения, включающем сравнение профилей растворения генерического лекарственного средства и препарата сравнения в трех средах со значениями pH 1,2, pH 4,5 и pH 6,8.

Тест «Растворение» для контроля качества *in vitro* (*in vitro quality control dissolution test*)

Определенная Фармакопеей процедура теста «Растворение» в виде испытания на растворение с одним контрольным моментом времени для лекарств с немедленным высвобождением и испытание на растворение с тремя и более контрольными моментами времени для препаратов с модифицированным высвобождением.

Фармацевтически взаимозаменяемые лекарственные средства (*pharmaceutical alternatives*)

Лекарственные средства являются фармацевтически взаимозаменяемыми, если они содержат один и тот же активный компонент (или компоненты), но различаются его химической формой (соль, эфир и др.), лекарственной формой (таблетки, капсулы, суспензии) или силой действия (активностью). Фармацевтически взаимозаменяемые лекарственные средства доставляют одинаковый активный компонент с помощью аналогичного способа введения, но в остальном фармацевтически равнозначными не считаются. По отношению к препарату сравнения они могут являться биоэквивалентными или нет, либо быть терапевтически эквивалентными.

Фармацевтическая эквивалентность (*pharmaceutical equivalence*)

Лекарственные средства являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одного и того же активного вещества (или веществ) в одной и той же лекарственной форме, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одинаковым способом. Однако, фармацевтическая эквивалентность не обязательно предполагает биологическую или терапевтическую эквивалентность, так как различия в наполнителях и/или в процессе производства могут приводить к различиям в эффективности препарата.

Терапевтическая эквивалентность (*therapeutic equivalence*)

Два лекарственных средства являются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны или фармацевтически взаимозаменяемы, при этом после приема в одинаковой молярной дозе одним и тем же способом (согласно инструкции по медицинскому применению) их клиническое воздействие с точки зрения эффективности и безопасности, будет по существу одинаковым, о чем свидетельствуют данные соответствующих исследований (биоэквивалентности, фармакодинамические, клинические или исследования *in vitro*).

С практической точки зрения доказательство биоэквивалентности, как правило, является наиболее подходящим способом доказательства терапевтической эквивалентности лекарственных средств при условии, что эти средства содержат вспомогательные вещества, которые известны как компоненты, не влияющие на безопасность и эффективность, а также при соблюдении требований к маркировке относительно вспомогательных веществ.

В некоторых случаях, когда при подобной степени абсорбции наблюдается различная скорость всасывания, лекарственные средства могут быть признаны терапевтически эквивалентными, если такие различия не являются важными в терапевтическом отношении (для подтверждения этого могут потребоваться дополнительные клинические исследования).

Дозировка лекарственного средства (*dose*)

Это количество (г, мг, мкг) лекарственного средства в единице лекарственной формы (таблетка, капсула, драже и т.д.).

Доза лекарственного средства (*posology*) Это количество (г, мг, мкг) лекарственного средства на один прием (однократное или многократное применение).

3. РЕГИСТРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процедура регистрации должна гарантировать, что все лекарственные средства, в том числе и генерические, прошедшие регистрацию, соответствуют установленным стандартам качества, безопасности и эффективности и что все условия при производстве, хранении и реализации соответствуют стандартам Надлежащей производственной практики (*GMP*).

Номинально эквивалентные взаимозаменяемые (генерические) лекарственные средства должны содержать одинаковые количества одинаковых терапевтически активных ингредиентов и должны соответствовать фармакопейным стандартам. Однако они обычно не являются идентичными, и при некоторых обстоятельствах их клиническая взаимозаменяемость может вызывать сомнения. Несмотря на то, что различия в цвете, форме и вкусе очевидны и это вызывает сомнения у пациентов, они, как правило, не оказывают никакого существенного влияния на действие лекарственного средства. Однако различия в потенциальной чувствительности из-за использования различных наполнителей и различия в стабильности и биологической доступности могут иметь очевидные клинические последствия. Поэтому необходимо следить не только за качеством, эффективностью и безопасностью таких лекарственных средств, но и за их взаимозаменяемостью. Концепция взаимозаменяемости применима не только к лекарственным формам, но и к инструкциям по их применению и даже к техническим параметрам упаковок, если они имеют решающее значение для стабильности и срока годности.

Для того чтобы считать оригинальное и генерическое лекарственные средства взаимозаменяемыми, следует прямо или косвенно продемонстрировать терапевтическую эквивалентность генерического лекарственного средства по отношению к препарату сравнения. Подходящими исследовательскими методами для оценки такой равнозначности являются:

– сравнительные фармакокинетические исследования на людях, при которых активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и/или его метаболит(-ы) представляются в виде функции зависимости от времени фармакокинетических показателей, таких как *AUC* и *C_{max}*, которые отражают системное воздействие, в доступной биологической жидкости, такой как, например, кровь, плазма, сыворотка или моча;

– сравнительные фармакодинамические исследования на людях;

– сравнительные клинические испытания;

– сравнительные испытания *in vitro*.

Ниже обсуждается применимость каждой из этих четырех методик. Представлена подробная информация по проведению оценки испытаний на эквивалентность с использованием фармакокинетических показателей и *in vitro* методов, которые в настоящее время являются наиболее адекватными способами документального подтверждения равнозначности для большинства вводимых перорально лекарственных средств системного воздействия.

Приемлемость любой из вышеописанных исследовательских процедур при официальном подтверждении эквивалентности двух лекарственных средств зависит от многих факторов, включая характеристики АФИ и лекарственного средства. В случае если АФИ создает измеримые концентрации в доступных биологических жидкостях (например, плазме), могут проводиться сравнительные фармакокинетические исследования. В некоторых случаях по отношению к лекарственным средствам с немедленным высвобождением тестирование *in vitro* и базирующиеся на БСК процедуры «биоверификации» могут гарантировать равнозначность между генерическим лекарственным средством и препаратом сравнения (разделы 5 и 9). Если АФИ не образует поддающихся измерениям концентраций в доступных биологических жидкостях, то сравнительные фармакодинамические испытания являются альтернативным способом документального подтверждения эквивалентности. Иногда фармакокинетический профиль не поддается определению или невозможно найти подходящие фармакодинамические конечные точки, в

таких случаях можно считать оправданным проведение сравнительных клинических испытаний. В следующих двух разделах требований обсуждаются условия, которые указывают, когда необходимо выполнять исследования эквивалентности.

4. ОТСУТСТВИЕ НЕОБХОДИМОСТИ В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Следующие группы лекарственных средств считаются эквивалентными и для них не требуется предоставление специального документального подтверждения эквивалентности у человека.

1) Лекарственные средства, вводимые парентерально (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно или интратрахеально) в виде водных растворов, которые содержат то же активное вещество (вещества), что и инновационные эталонные средства, в одинаковой с ними молярной концентрации (концентрациях) и те же самые вспомогательные вещества в сопоставимых концентрациях. Определенные вспомогательные вещества (а именно, буфер, консервант и антиокислитель) могут различаться при условии, что можно доказать отсутствие влияния изменения(-ий) данных субстанций на безопасность и/или эффективность лекарственного средства.

2) Растворы для перорального применения (т.е. сиропы, эликсиры и настойки), которые содержат активное вещество в той же молярной концентрации, что и эталонное средство, а также по существу одинаковые вспомогательные вещества в сопоставимых концентрациях. При этом лекарственные средства не содержат наполнителей, которые заведомо или предположительно воздействуют на желудочно-кишечный тракт или абсорбцию активного вещества. Положения указанного пункта не касаются суспензий, эмульсий и прочих жидких лекарственных форм.

3) Порошки для приготовления растворов, если раствор соответствует вышеприведенным критериям 1) или 2).

4) Газы.

5) Ушные или глазные лекарственные средства, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одинаковой молярной концентрации (концентрациях) и по существу те же самые вспомогательные вещества в сопоставимых концентрациях. Определенные вспомогательные вещества (как то: консервант, буфер, субстанция для регулирования изотоничности или загуститель) могут различаться при условии, если их применение предположительно не влияет на безопасность и/или эффективность лекарственного средства.

6) Лекарственные средства для местного применения, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одинаковой молярной концентрации (концентрациях) и по существу те же наполнители в сопоставимых концентрациях.

7) Ингаляционные лекарственные средства или назальные спреи, которые применяются с помощью практически одинаковых приспособлений (или без них), приготовлены в виде водного раствора, содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одной и той же концентрации (концентрациях) и содержат в основном одни и те же вспомогательные вещества в сопоставимых концентрациях. По решению Министерства здравоохранения может быть назначено специальное лабораторное тестирование в отношении устройства для применения ингаляционных лекарственных средств.

В отношении требований пунктов 2), 3), 5), 6) и 7) на заявителя возлагается обязанность документально доказать, что состав наполнителей в лекарственных средствах качественно и количественно идентичен эталонным лекарственным средствам, либо, в отдельных ситуациях (например, 5) и 7) позиции), показать, что их применение не должно повлиять на безопасность и/или эффективность препарата. При отсутствии возможности у заявителя предоставить такую информацию, а также при отсутствии доступа к достоверным данным у Министерства здравоохранения, в обязанность заявителя входит проведение соответствующих испытаний для подтверждения того, что различия во вспомогательных веществах или устройствах доставки не изменяют действия лекарственного средства.

5. НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НА ЧЕЛОВЕКЕ

За исключением случаев, указанных в разделе 4, сравнительные исследования по оценке биоэквивалентности/биодоступности, осуществляемые на людях, проводятся для следующих групп лекарственных средств и форм¹.

¹ Следует проводить исследования того препарата, который предназначается для продажи (см. также подраздел 6.5).

5.1. ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VIVO*

Для определенных лекарственных средств и лекарственных форм документальное подтверждение эквивалентности *in vivo* путем анализа фармакокинетической биоэквивалентности, сравнительного фармакодинамического изучения или сравнительного клинического испытания считается особо важным. Документальное подтверждение эквивалентности *in vivo* требуется в случаях, когда имеется риск того, что возможные различия в биодоступности могут привести к терапевтической неравнозначности². Исследования *in vivo* проводятся для следующих групп лекарственных средств и форм:

² *HHS/FDA Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products general considerations: Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. – Rockville, 2003. – 23 p.*

1) любые лекарственные формы, предназначенные для перорального приема, с немедленным высвобождением, содержащие лекарственные средства с системным действием (таблетки, капсулы, драже, суспензии, эмульсии и проч.), если выполняется одно или более из указанных ниже условий:

a) предназначены для интенсивной терапии и лечения тяжелых состояний, требующих гарантированной терапевтической эффективности;

b) имеют узкий терапевтический диапазон (соотношение эффективность/безопасность) действия и узкие границы безопасности (крутая кривая зависимости «доза – реакция»);

c) имеются документальные доказательства изменчивости биологической доступности или биоэквивалентности, связанные как с самим АФИ, так и с лекарственной формой (вне зависимости от растворимости лекарственного средства), а также средствами сходной химической структуры и состава;

d) имеются документальные научные доказательства, позволяющие предположить, что полиморфные модификации АФИ, вспомогательные вещества и/или технологические процессы, используемые в производстве, могут оказать воздействие на биоэквивалентность;

2) непероральные и непарентеральные лекарственные средства, предназначенные для воздействия посредством системной абсорбции (например, трансдермальные пластыри, мази, гели, биодеградирующие таблетки, суппозитории);

3) лекарственные формы с модифицированным высвобождением активного вещества, которые предназначены для воздействия посредством системной абсорбции (включая трансдермальные терапевтические системы)³;

³ В некоторых случаях для лекарственных средств модифицированного высвобождения заключение об эквивалентности может основываться на сведениях об *in vitro-in vivo* корреляции (*IV/IVC*) и на данных опытов *in vitro* при условии, что эта лекарственная форма с модифицированным высвобождением проходит не первую (оригинальную) процедуру государственной регистрации.

4) средства с фиксированной комбинацией системного действия, в которых как минимум один из АФИ требует исследования *in vivo*.

Для лекарственных форм, предназначенных для местного применения (орального, назального, глазного, кожного, ректального, вагинального и др. пути назначения), которые не являются растворами и действие которых должно осуществляться без системной абсорбции, доказательство эквивалентности осуществляется путем проведения сравнительных клинических или фармакодинамических, фармакокинетических

исследований и/или *in vitro* исследований. В определенных случаях может требоваться определение концентрации АФИ с целью оценки нежелательной системной абсорбции.

5.2. ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*

В отношении определенных лекарственных средств и лекарственных форм может подойти документальное подтверждение эквивалентности *in vitro*. Этим исследованиям посвящен раздел 9 требований.

6. РЕГЛАМЕНТ И ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ НА ЛЮДЯХ

6.1. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

6.1.1. Условия проведения исследования на людях

В последующих разделах сформулированы требования к регламенту и проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности. Регламент исследования должен быть основан на достаточном знании фармакодинамики и/или фармакокинетики действующего вещества.

Исследование биоэквивалентности по существу представляет собой сравнительное изучение биодоступности, предназначенное для установления эквивалентности между испытуемым препаратом и референтным препаратом. Последующие разделы посвящены в основном исследованиям биоэквивалентности. Поскольку исследования биодоступности являются по характеру сравнительными, содержание последующих разделов также применимо к этим исследованиям с необходимыми поправками в соответствии с задачей каждого конкретного исследования.

Методология исследований биоэквивалентности может быть использована для оценки различий фармакокинетических параметров при фармакокинетических исследованиях, таких как изучение взаимодействий «лекарство-лекарство» или «лекарство-пища», или для оценки различий в подгруппах популяции. В этом случае необходимо следовать соответствующим руководствам и надлежащим образом регулировать выбор субъектов исследования, дизайн исследования и статистический анализ.

Исследования биологической эквивалентности должны быть проведены в строгом соответствии с положениями Технического кодекса установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» (ТКП 184-2009 (02040)).

Участие здоровых испытуемых и больных в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов является добровольным. Доброволец (волонтер) имеет право отказаться от участия в проводимых исследованиях на любой стадии. Этические нормы проведения исследований, биоэквивалентности регламентированы соответствующими национальными документами, а также положениями, содержащимися в действующей редакции Хельсинской декларации, включая принцип уважения свободы и неприкосновенности личности, принцип пользы («оказать наибольшую пользу при наименьшем вреде и ошибках») и принцип непричинения зла («не навреди»), и действующей редакции Международных этических принципов для биомедицинских исследований с вовлечением человека, изданных Советом международных организаций по медицинской науке (CIOMS). При планировании исследования законодательное обеспечение соблюдения этических норм должно быть выбрано исходя из того, какие из перечисленных выше документов предоставляют наивысший уровень защиты добровольца. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводит Комитет по этике клинической базы исследований. Добровольцы, включенные в исследование биоэквивалентности, подписывают письменное информированное согласие, один экземпляр которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследовании биоэквивалентности лекарственного средства» (Приложение 3).

6.1.2. Обоснование исследований биоэквивалентности на человеке

Большинство исследований фармакокинетической и фармакодинамической эквивалентности являются нетерапевтическими, при которых пациенты не извлекают никакой прямой клинической пользы, участвуя в них.

При планировании исследования лекарственных средств на человеке важно, чтобы тщательно рассматривались специфические цели, проблемы и риски или выгоды предложенного исследования на людях и чтобы выбранный дизайн был этически обоснованным и тщательно продуманным с научной точки зрения. Предполагается, что люди, привлеченные к планированию исследования, знакомы с фармакокинетическими теориями, особенно с исследованиями биодоступности и биоэквивалентности. Полный дизайн изучения биоэквивалентности должен основываться на знании фармакокинетики, фармакодинамики и терапевтического применения действующего вещества лекарственного средства. Сведения о способах производства и данные, полученные при анализе серии лекарств, которая будет изучаться, должны подтверждать соответствующее качество испытываемого препарата.

Оценка эквивалентности может основываться как на данных, полученных при однократном введении препаратов, так и при их многократном (курсовом) применении. В последнем случае необходимо, чтобы испытываемые получали препараты в одинаковой разовой дозе с одинаковым интервалом дозирования (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению данного оригинального лекарственного средства) вплоть до достижения стационарного состояния их концентраций в исследуемых биологических жидкостях.

6.1.3. Выбор врачей-исследователей

Каждый исследователь должен обладать соответствующим опытом, квалификацией и компетенцией для проведения предлагаемого исследования. Прежде чем начать исследование, заявитель должен достигнуть с клиническим центром письменной договоренности (заключить договор) по протоколу исследования, процедурам и частоте мониторинга, аудита, применяемым стандартным операционным процедурам и распределению различных видов ответственности у врачей-исследователей.

Для проведения исследований биоэквивалентности клиническим центром должны быть выделены сотрудники:

- контролирующие состояние здоровья добровольцев и оказывающие при необходимости экстренную медицинскую помощь;
- контролирующие соблюдение режима и организацию питания;
- контролирующие установку катетеров и отбор образцов крови, а также их обработку.

В состав группы обязательно должны входить 1–2 врача-исследователя и 1–2 медицинские сестры.

Клинический блок, где будут находиться добровольцы, должен включать помещения для пребывания добровольцев, процедурную, место приема пищи и отдыха, туалетную комнату. Перед началом исследования в указанных помещениях должна быть проведена санитарная обработка.

6.1.4. Протокол проведения исследований

Программа (протокол) исследования составляется в строгом соответствии с Техническим кодексом установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» (ТКП 184-2009 (02040)) и должна содержать:

- сведения об исследуемых лекарственных средствах (лекарственная форма, дозировка, фирма производитель);
- сведения об испытываемых и их числе;
- план рандомизации;
- дозу и режим дозирования;
- интервал времени между приемом исследуемого препарата и препарата сравнения;
- биоматериал, в котором предполагается определять концентрацию лекарственного вещества;
- схему отбора проб и условия их хранения;
- сведения об аналитическом методе;
- сведения о методах фармакокинетического анализа;

– сведения о допустимых границах критериев биоэквивалентности.

Исследование биоэквивалентности следует проводить в соответствии с согласованным и подписанным исследователем и заявителем протоколом. В протоколе и приложениях и/или дополнениях к нему должна указываться цель испытания и методика, которая будет использована, обоснования для проведения эксперимента на людях, сущность и степень любых известных рисков, а также средства гарантии того, что перед принятием решения добровольцы будут достаточно информированы. Исследователь несет ответственность за обеспечение выполнения протокола. Любое(-ые) необходимое(-ые) изменение(-ия) обязательно согласовывается и подписывается исследователем и заявителем, а затем прилагается в виде поправок, за исключением случаев необходимости предотвратить явный непосредственный риск или опасность для испытуемого субъекта.

Протокол и приложения/дополнения к нему должны оцениваться с научной и этической точек зрения комитетом по этике, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и утверждаться Министерством здравоохранения.

Подписанный и датированный протокол исследования вместе с отчетом об исследовании должен представляться заявителем при государственной регистрации генерического лекарственного средства.

6.2. ОБЩАЯ СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования биоэквивалентности разрабатываются для сравнения *in vivo* действия генерического лекарственного средства и препарата сравнения. Исследования фармакокинетической биоэквивалентности лекарственных средств, предназначенных для реализации системного воздействия АФИ, служат двум задачам:

- выступают в качестве заменителя клинического доказательства эквивалентности;
- дают оценку фармацевтического качества *in vivo*.

Схема исследования должна свести к минимуму вариабельность, не связанную с технологическими особенностями состава лекарственного средства, и исключить, насколько это возможно, систематические ошибки, связанные с ходом эксперимента. Вариабельность реакций у различных субъектов и в популяции следует уменьшить с помощью соответственно подобранного дизайна исследования. В целом, для исследования фармакокинетической биоэквивалентности с использованием одного генерического лекарственного средства и одного препарата сравнения достаточным будет провести на здоровых добровольцах перекрестное однодозовое исследование с двумя периодами применения лекарственных средств. Однако, в определенных условиях можно принять альтернативную, хорошо статистически обоснованную адекватную модель эксперимента. Такое изменение определяется исследователем по согласованию с заявителем и вносится в программу (протокол) исследования, после чего утверждается Министерством здравоохранения.

Наиболее предпочтительным вариантом для испытаний на фармакокинетическую биоэквивалентность считается рандомизированное перекрестное однодозовое исследование с двумя периодами и двумя последовательностями лечения. Каждый испытуемый получает в случайном порядке генерическое средство (*T*) и препарат сравнения (*R*) – схема *TR/RT*. После приема каждого лекарства должен пройти соответствующий период его вымывания. Между дозами каждого лекарственного средства следует соблюдать достаточно длительный интервал (период вымывания), чтобы дать возможность вывести из организма практически всю предыдущую принятую дозу. Период вымывания должен быть одинаков для всех добровольцев и в нормальных условиях превышать пятикратный конечный период полуэлиминации АФИ ($5t_{1/2}$).

В случае образования активных метаболитов с более продолжительными периодами полувыведения и при других обстоятельствах необходимо рассмотреть увеличение данного периода. Например, если скорость выведения препарата сильно варьируется в популяции испытуемых, период вымывания может увеличиваться с тем, чтобы гарантировать более медленное выведение у пациентов с меньшими скоростями элиминации. Непосредственно перед приемом лекарства во втором периоде исследования у добровольцев отбираются образцы крови и определяется концентрация в них АФИ и/или метаболитов. Минимальный период вымывания должен составлять не менее 7 дней. Адекватность периода вымывания

можно оценить, исходя из концентрации АФИ в крови перед введением второй дозы. Ее значение не должно превышать 5 % C_{max} .

Период отбора проб крови для построения фармакокинетической кривой должен составлять не менее $4t_{1/2}$. Однако для лекарственных средств с периодом полуэлиминации более 24 ч нет необходимости в сборе проб крови на протяжении более 72 часов.

6.2.1. Альтернативные дизайны исследований

В отношении АФИ, которые высокоактивны или слишком токсичны для их введения здоровым добровольцам в обычной дозировке (т.е. из-за вероятности серьезных нежелательных явлений, если испытание проводится с приемом большой дозы), рекомендуется проводить исследования с меньшими дозами. В то же время, если фармакокинетика лекарственного средства не имеет пропорциональной зависимости (нелинейна) либо растворимость АФИ является проблематичной, экстраполяция результатов испытаний биоэквивалентности при меньшем содержании на их значения при более высоких концентрациях неприменима. В отношении АФИ, оказывающих нежелательное фармакологическое действие на здоровых добровольцев, может потребоваться перекрестное испытание на пациентах, которые проходят курс лечения данным лекарственным средством в условиях стационарного состояния концентрации лекарственного средства с приемом множественных доз, или может быть использована модель исследования в параллельных группах пациентов. Альтернативный дизайн исследования должен быть обоснован заявителем, которому необходимо предусмотреть набор пациентов со стабильным течением заболевания во время проведения испытания на фармакокинетическую биоэквивалентность.

6.2.2. Планирование испытаний лекарственных средств с длительным периодом полуэлиминации

Перекрестное однократное испытание на фармакокинетическую биоэквивалентность для перорального лекарственного средства с длительным периодом полуэлиминации (24 ч и более) можно проводить при условии соблюдения между приемами лекарств адекватного периода вымывания. Промежуток между днями проведения исследования должен быть достаточным, чтобы позволить вывести из организма практически всю предыдущую дозу. В идеале следует установить интервал не менее 5 конечных периодов полуэлиминации АФИ или его активного метаболита, если измеряется последний. В нормальных условиях промежуток между периодами исследования не должен превышать 3–4 недели. В случае невозможности организовать перекрестное испытание более подходящим может оказаться исследование фармакокинетической биоэквивалентности в параллельных группах.

Для перекрестного эксперимента, как и для испытания с параллельной моделью, следует подобрать подходящий момент отбора пробы, гарантирующий завершение транзита лекарственного препарата по ЖКТ (приблизительно 2–3 дня) и всасывание АФИ. Если в протоколе не будет обоснован более короткий период, достаточным будет провести последний отбор крови не позднее 72 часов после приема лекарственного средства.

Количество испытуемых, участвующих в исследовании, определяется на основании статистических расчетов, но, как правило, для параллельной модели исследования требуется большее число субъектов, чем для перекрестной схемы испытания⁴.

⁴ При использовании параллельного дизайна рекомендуется, чтобы число включаемых в исследование добровольцев было не менее чем в 2 раза большим, чем для дизайна с перекрестными группами.

6.2.3. Исследования с множественными (повторными) приемами доз лекарственного средства

В определенных случаях приемлемыми могут считаться исследования с введением множественных (повторных) доз. Наиболее обоснованными испытания с множественными дозами являются в ситуациях, когда испытуемое лекарственное средство оценивается как высокоактивное и/или высокотоксичное для приема здоровыми добровольцами даже в однократной дозировке (см. раздел 6.2.1). В таких случаях может проводиться перекрестное исследование с множественными дозами на пациентах без прекращения основной и сопутствующей терапии. Оценка таких испытаний может основываться в равной мере на фармакокинетических или фармакодинамических конечных точках, однако использование

фармакодинамических конечных точек, вероятнее всего, потребует большего числа пациентов, чем использование фармакокинетических конечных точек.

Схема приема лекарства при исследованиях с множественными дозами должна соответствовать обычным указаниям по дозированию в инструкции по медицинскому применению препарата сравнения.

Испытания с множественными дозами могут оказаться пригодными в иных ситуациях, в частности:

- для лекарственных средств, демонстрирующих нелинейную кинетику в стационарном состоянии (например, метаболизм с насыщением, активная секреция);
- для случаев, когда чувствительность анализа слишком низка, чтобы после однократной дозы должным образом описать фармакокинетический профиль;
- для лекарственных форм продленного действия со склонностью к кумуляции (как дополнение к однодозовому исследованию)⁵;

⁵ В этом случае биоэквивалентность следует проверять в условиях однократного приема всех дозировок, а с наибольшей дозировкой дополнительно выполняют исследования в условиях многократного приема (достижения стационарного состояния).

– для трансдермальных лекарственных форм (при этом проводят испытания с формой, имеющей максимальную дозировку в условиях однократной и многократной аппликации на идентичные области тела).

В испытаниях в стационарном состоянии элиминация последней дозы предыдущего лекарственного средства может перекрываться с наступлением стационарного состояния равновесия второго лекарственного средства, что требует достаточно длительного периода насыщения (не менее трехкратного конечного периода полуэлиминации). Чтобы документально зафиксировать достижение стационарного состояния, следует должным образом выполнять введение лекарственного средства и отбор проб.

6.2.4. Планирование исследований для лекарственных средств с модифицированным высвобождением

Препараты с модифицированным высвобождением включают в себя лекарственные средства продленного (пролонгированного) действия и лекарственные средства с высвобождением действующего вещества в определенных отделах ЖКТ (например, формы с кишечнорастворимым покрытием).

Для установления биоэквивалентности лекарственных средств с модифицированным высвобождением рекомендуется выполнять нерепликативное (невоспроизводимое) перекрестное исследование с приемом одной дозы натощак, при котором сравниваются наивысшие концентрации генерического лекарственного средства и компаратора. Предпочтительнее проводить однодозовые испытания, чем исследования с множественными дозами, поскольку первые обеспечивают более чувствительные количественные показатели оценки высвобождения АФИ из лекарственной формы в системный кровоток. Однако может потребоваться проведение испытаний с множественными дозами (как дополнение к однодозовым испытаниям) применительно к лекарственным формам продленного действия со склонностью к кумуляции.

В качестве препарата сравнения в таком эксперименте следует выбирать фармацевтически эквивалентный препарат с модифицированным высвобождением. Условия фармакокинетической биоэквивалентности для лекарств с модифицированным высвобождением являются в основном теми же, что и для лекарственных форм с обычным высвобождением.

Одновременный прием пищи вместе с пероральными лекарственными средствами может повлиять на их биодоступность, а также в некоторых случаях на фармакокинетическую биоэквивалентность. Помимо физиологических изменений в ЖКТ, еда может воздействовать на высвобождение АФИ из лекарственного средства. Проблемы для лекарственных средств с модифицированным высвобождением связаны с вероятностью того, что пища может спровоцировать неожиданное и резкое высвобождение АФИ, ведущее к «демпингу доз». Это можно установить в виде преждевременного и мгновенного скачка в профиле «концентрация в плазме – время». Потому, как правило, требуется проводить исследование фармакокинетической биоэквивалентности на пациентах в

прандиальном состоянии (после еды) по отношению к вводимым перорально лекарственным средствам с модифицированным высвобождением. Заявитель должен документально обосновать отказ от исследований в прандиальном состоянии или натощак. Испытание на фармакокинетическую биоэквивалентность в прандиальном состоянии следует проводить после приема соответствующей стандартной порции пищи за оговоренный промежуток времени (обычно не более 30 минут) перед приемом лекарственного средства (см. раздел 6.4). Пища с высоким содержанием жира часто создает наибольшие трудности для обеспечения устойчивого процесса высвобождения АФИ из лекарственного средства. В протоколе и отчете исследования необходимо указать состав и распределение калорий в порции для испытуемых.

6.3. ИСПЫТУЕМЫЕ

Оценка биоэквивалентности всех лекарственных средств, за исключением психотропных, онкохимиотерапевтических и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, как правило, проводится на здоровых добровольцах. Соответствующие исследования психотропных средств, а также средств, применяемых при онкологических заболеваниях и ВИЧ-инфекции, могут выполняться на больных соответствующего профиля в период ремиссии заболевания и ВИЧ-инфицированных соответственно. В этом случае следует обеспечить выполнение 2 следующих условий:

- 1) поддержание постоянства курса основной терапии в группе добровольцев;
- 2) отсутствие взаимодействия лекарственных средств, входящих в основной курс, с испытуемыми средствами.

Если известно, что активное вещество имеет неблагоприятные побочные реакции, а фармакологические эффекты или риск являются неприемлемыми для здоровых добровольцев, то допустимо использовать крупных лабораторных животных (согласно приложению 2). Эта альтернатива должна быть обоснована заявителем, внесена в программу (протокол) исследования и утверждена Министерством здравоохранения.

Популяция субъектов для исследования биологической эквивалентности должна быть как можно более однородна, чтобы снизить вариабельность, не обусловленную лекарственным средством. Должны быть установлены ясные критерии включения и исключения испытуемых. По возможности испытуемые должны быть разнополые, однако риск для женщин следует рассматривать на индивидуальной основе и, если это необходимо, они должны быть предупреждены о любой опасности для плода, в случае если они беременны.

Если в исследование включены умеренно курящие субъекты (менее 10 сигарет в день), их следует соответствующим образом идентифицировать как таковых; в отчете по результатам исследования необходимо обсудить возможные последствия включения данных добровольцев в отношении результатов исследования.

6.3.1. Число испытуемых

В исследование должны быть включены испытуемые в количестве, достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. Необходимое количество испытуемых для надежного исследования фармакокинетической биоэквивалентности определяется:

- априорной дисперсией ошибок (коэффициентом вариации) основных показателей сравнения (AUC и C_{max}), связанной с анализируемыми первичными параметрами, которая рассчитывается на основании пилотного эксперимента, на основании предыдущих исследований или опубликованных данных;
- желаемым уровнем значимости (5 %);
- желаемой статистической мощностью (не менее 80 %, если не обосновано иное);
- средним отклонением генерического средства, сходного по биоэквивалентности, безопасности и эффективности, от эталонного препарата;
- потребностью расчета 90 % доверительного интервала для среднего геометрического значения соотношения параметров биоэквивалентности, который должен находиться в границах 80–125 % биоэквивалентности для логарифмически трансформированных данных.

Расчет числа субъектов, которых потребуется рекрутировать для испытания, следует проводить с учетом вышеуказанных нормативов. При этом необходимо пользоваться соответствующими статистическими методами расчета (см. раздел 6.8). Количество набранных испытуемых должно всегда обосновываться вычислением объема выборки, которое включается в протокол и отчет по исследованию.

Минимальное рекомендуемое число включенных испытуемых – не менее 18 человек. Большее число испытуемых может потребоваться для сравнения препаратов, обладающих значительной вариабельностью фармакокинетических параметров.

Предварительная оценка необходимого числа испытуемых может быть получена с помощью таблицы 6.3.1.-I или номограммы приложения 4.

Если при проведении статистического сравнения уровень мощности теста оказался ниже 80 %, в тех случаях, когда сравниваемые препараты оказались небоэквивалентными, для принятия обоснованного заключения о небоэквивалентности необходимо включить в исследование большее число испытуемых.

Таблица 6.3.1.-I

Число испытуемых, необходимое для обеспечения 80 % мощности статистического критерия в случае лог-нормального распределения (границы доверительного интервала 0,80–1,25; уровень значимости – 5 %)

CV* (%)	μ _T /μ _R							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
5,0	12	6	4	4	4	6	8	22
7,5	22	8	6	6	6	8	12	44
10,0	36	12	8	6	8	10	20	> 48
12,5	> 48	16	10	8	10	14	30	> 48
15,0	> 48	22	12	10	12	20	42	> 48
17,5	> 48	30	16	14	16	26	> 48	> 48
20,0	> 48	38	20	16	18	32	> 48	> 48
22,5	> 48	46	24	20	24	40	> 48	> 48
25,0	> 48	> 48	28	24	28	48	> 48	> 48
27,5	> 48	> 48	34	28	34	> 48	> 48	> 48
30,0	> 48	> 48	40	32	38	> 48	> 48	> 48

* Примечание:

CV – коэффициент вариации, $CV = \sqrt{e^{\sigma^2} - 1}$, где σ^2 – средний квадрат «ошибки» или остаточная внутрииндивидуальная вариация, определяемая при дисперсионном анализе после логарифмической трансформации значений показателя; μ_T – генеральное среднее показателя сравнения для исследуемого средства; μ_R – генеральное среднее показателя сравнения для референтного средства.

6.3.2. Выбывание добровольцев из исследования и их дублиры

Заявитель должен обеспечить отбор достаточного количества испытуемых субъектов с учетом возможных их выбытий или исключений. Поскольку замена испытуемых во время проведения исследования может осложнить статистическую модель и анализ, то, как правило, не следует заменять выбывших субъектов. О причинах исключения участника (как то: нежелательная лекарственная реакция или личные мотивы) следует сообщить. В этой связи целесообразно в ходе подготовки к исследованию осуществить также подбор дублиров. Дублиры до начала исследования должны подписать информированное согласие и пройти обследование в том же объеме, что и добровольцы. Число дублиров составляет 4–6 человек. При проведении каждого из периодов приема лекарственных средств дублиры, наряду с добровольцами основного состава, осуществляют прием лекарственного средства и сдачу образцов биологической жидкости, которые консервируются и включаются в анализ только в случае преждевременного выбытия из испытания добровольцев основного состава. В протоколе обязательно указывается, анализируются ли образцы, взятые у дополнительных субъектов, если того не требуют условия статистического анализа.

Заявителям, желающим заменять выбывших во время проведения исследования лиц или рассматривающим данный дизайн, следует оговорить свое намерение в протоколе.

Если исследование биоэквивалентности проводилось на соответствующем количестве испытуемых, но биоэквивалентность невозможно установить из-за больших, чем ожидалось, случайных колебаний или относительной разности, разрешается осуществить исследование на дополнительных добровольцах, используя в качестве второго состава добровольцев не менее половины от числа участников исходного исследования при условии, что эта ситуация прогнозировалась и предусматривалась в протоколе исследования. Суммирование данных допускается лишь в случае применения одинакового протокола и лекарственных средств из той же самой серии. Дизайны дополнительных испытаний должны осуществляться строго в соответствии с планом исследования и с СОП. При этом следует провести полагающуюся статистическую обработку результатов.

6.3.3. Отбор испытуемых (добровольцев)

Исследования фармакокинетической биоэквивалентности в основном следует проводить с привлечением здоровых добровольцев. В протоколе исследования необходимо устанавливать четкие критерии включения и невключения.

Критерии включения добровольцев в исследование. В качестве здоровых добровольцев могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, если не обосновано иное, отвечающие следующим критериям:

- верифицированный диагноз: «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- масса тела не выходит за пределы $\pm 15\%$ по весо-ростовому индексу Кетле;
- для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов, они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования.

Если лекарственное средство предназначается для приема представителями двух полов, заявитель может пожелать включить в выборку и мужчин, и женщин. Опасность исследований для женщин необходимо рассматривать в индивидуальном порядке, и при необходимости их предупреждают о потенциальной угрозе для развития плода в случае наступления беременности. Исследователи обязаны удостовериться, что добровольцы женского пола не находятся в состоянии беременности или беременность не наступила во время проведения испытаний. Подтверждение получается с помощью анализов мочи, взятых непосредственно перед приемом первой и последней доз испытуемого препарата.

Критерии невключения добровольцев в исследование:

- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, системы крови;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии);
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;
- регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования;
- прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин, эритромицин, рифампицин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования;
- донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 0,5 л пива, 200 мл сухого вина или 50 мл спирта), а также анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами;
- выкуривание более 10 сигарет в день.

Доброволец не может одновременно быть участником двух исследований биоэквивалентности. После завершения исследования включение добровольца в следующее исследование возможно через 3 недели, но не менее чем через $6t_{1/2}$ препарата, в исследованиях которого участвовал доброволец.

Банк добровольцев формируется в соответствии с критериями включения в исследование и невключения в исследование, указанными выше.

В беседе с врачом-исследователем доброволец должен получить следующую информацию:

- цель исследования;
- наличие разрешения на проведение исследования;
- сведения о лекарственном средстве (фармакологическая группа, механизм действия, показания к применению, возможные нежелательные эффекты);
- путь введения и доза лекарственного средства;
- длительность исследования и условия отбора проб крови;
- время прибытия в исследовательский центр;
- условия, в которых будет находиться доброволец во время исследования, требования к соблюдению пищевого и водного режима;
- ограничения в приеме лекарственных средств во время исследования;
- возможность оказания медицинской помощи во время и после исследования;
- условия страхования и вознаграждения. Если доброволец включается в банк данных, на него заводится индивидуальная карта, где указываются:
 - ФИО, возраст, адрес, телефон, паспортные данные;
 - медицинский анамнез (с указанием хронических заболеваний, а также состояний, по поводу которых доброволец находился на стационарном лечении) и аллергологический анамнез.

В индивидуальной карте регистрируется участие добровольца во всех клинических исследованиях лекарственных средств.

Не более чем за 1 неделю до начала испытаний добровольцы, привлекаемые к исследованиям конкретного лекарственного препарата, приглашаются в исследовательский центр. Врач-исследователь проводит с ними беседу, в ходе которой повторно собирается медицинский анамнез и проводится оценка соответствия добровольцев критериям включения в исследование.

Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь как во время, так и после проведения исследования биоэквивалентности, что информация о нем, полученная в ходе исследований, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен подписать «Информированное согласие добровольца», копия которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследованиях биоэквивалентности лекарственного препарата».

После подписания информированного согласия перед исследованием проводятся специальные медицинские обследования добровольцев. Объем обследований определяется в зависимости от фармакологических особенностей исследуемого лекарственного средства.

Рекомендуется проведение следующих лабораторных и инструментальных тестов:

- клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, γ -ГГТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, калий, натрий, хлориды);
- клинический анализ мочи (белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты);
- анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты В, С;
- электрокардиографическое исследование.

Если результаты всех исследований в пределах нормы, доброволец включается в исследование. Если результаты анализов выходят за пределы нормы, исследования повторяют, при этом возможны следующие варианты решений:

- если результаты повторного анализа положительные, доброволец включается в исследование;
- если результаты повторного исследования выходят за пределы нормы, но отклонение от нормы не имеет клинического значения, доброволец может быть включен в исследование;

– если результаты повторного анализа выходят за пределы нормы и отклонение имеет клиническое значение, доброволец исключается из исследования.

Не более чем за 7 дней до начала исследования доброволец осматривается терапевтом, который проводит:

- оценку лабораторных данных и данных электрокардиографического обследования;
- сбор анамнеза (медицинского, аллергологического);
- измерение артериального давления, частоты пульса;
- физикальный осмотр по системам.

Результаты осмотра вносятся в индивидуальные регистрационные карты добровольцев. По результатам клинического осмотра и лабораторного тестирования врач-исследователь делает заключение, на основании которого добровольцы либо допускаются либо не допускаются к исследованию. Врач-исследователь составляет список добровольцев и передает его лицу, ответственному за проведение исследований. После включения добровольцев в исследование производится их рандомизация с использованием методики одномоментной простой рандомизации, результаты которой регистрируются в его карте.

6.3.4. Динамическое наблюдение за добровольцами во время исследования

Динамическое наблюдение за добровольцами в период отбора образцов крови осуществляется врачом-исследователем и включает как минимум:

– клинический осмотр каждые 3–8 ч (в зависимости от фармакологических особенностей препарата);

– измерение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев.

По окончании первого периода исследования после удаления катетера проводится заключительный врачебный осмотр добровольцев. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев их отпускают домой до начала второго периода исследования.

Перед вторым периодом исследования проводится повторное обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр, и, при необходимости, клинико-инструментальные исследования (ЭКГ и другие), а также лабораторные тесты (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, тест на беременность для женщин).

На основании результатов повторного обследования врач-исследователь допускает или не допускает добровольцев ко второму периоду исследования.

После завершения второго периода исследования биоэквивалентности проводится заключительный врачебный осмотр. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев их отпускают домой.

Для обеспечения безопасности исследования биоэквивалентности врачом-исследователем проводится мониторинг нежелательных явлений. Случаи возникновения нежелательных явлений регистрируются в индивидуальной карте добровольца и соответствующей форме. Необходимо сообщать о частоте возникновения, тяжести и продолжительности любой нежелательной реакции и побочных эффектов, обнаруженных во время испытания. Исследователем оценивается вероятность того, что нежелательная реакция вызвана приемом лекарства.

6.3.5. Проведение генотипирования или фенотипирования добровольцев

Определение активности метаболизирующих ферментов методом фенотипирования или генотипирования может иметь существенное значение для испытаний с лекарственными средствами, обладающими высоким клиренсом, которые метаболизируются энзимами, подверженными генетическому полиморфизму, таких как пропранолол. В таких случаях медленные метаболизаторы будут показывать большую биодоступность, чем истинная для данного АФИ, при этом биодоступность возможных активных метаболитов будет ниже. Фенотипирование или генотипирование субъектов можно рассматривать как необходимую меру в отношении испытаний лекарственных средств, которые проявляют связанный с фенотипом метаболизм и для которых будет применяться параллельная модель испытания, так как это позволяет быстрым и медленным метаболизаторам распределяться равномерно в пределах двух групп испытуемых.

Фенотипирование может оказаться также полезным по соображениям безопасности, для определения моментов отбора проб и периодов вымывания при исследованиях с перекрестной моделью.

6.3.7. Причины исключения добровольцев

Для объективной оценки результатов рандомизированного исследования требуется, чтобы все субъекты наблюдались и принимали исследуемые средства в соответствии с одинаковыми правилами. Данные правила должны быть независимыми от принимаемого лекарственного средства или исхода этого приема. Впоследствии перед биоанализом должно быть принято решение об исключении субъектов из статистического анализа, если данное требование было нарушено.

Для исключения подходит основание при условии, что оно предварительно указано в протоколе и что решение об исключении принято перед биоанализом. Тем не менее, необходимо избегать исключения данных, так как эффект исследования будет снижен, а также потому что требуется минимум 18 субъектов для проведения полноценного статистического анализа.

Примеры оснований исключения результатов, полученных от субъекта в определенный период: рвота и диарея, которые могут привести к недостоверности временной кривой концентрации плазмы. В исключительных случаях причиной для исключения субъекта может стать прием недопустимых сопутствующих лекарственных средств.

Разрешенные основания для исключения должны быть оговорены в протоколе. Если случается одно из этих событий, это должно быть зафиксировано в индивидуальной регистрационной карте добровольца в процессе проведения исследования. Исключение субъектов на основании этих predetermined критериев должно быть ясно описано и внесено в отчет об исследовании.

Не допускается исключение данных только на основании статистического анализа или по фармакокинетическим причинам, так как невозможно отличить эффект состава лекарственного средства от остальных эффектов, воздействующих на его фармакокинетику. Исключениями из этого являются:

1) субъект с недостаточным уровнем любой измеряемой концентрации по всем временным точкам или очень низкой концентрацией в плазме для оригинального лекарственного средства; считается, что у субъекта низкая концентрация плазмы, если его AUC составляет менее 5 % от средней геометрической AUC оригинального лекарственного средства (которое должно рассчитываться без включения данных, полученных от этого удаляемого субъекта); исключение данных по этим причинам допустимо только в исключительных случаях и может поставить под вопрос достоверность данного испытания;

2) субъекты с ненулевой базовой концентрацией $> 5\% C_{max}$. Такие данные должны исключаться из расчета биоэквивалентности («эффект переноса»).

Для лекарственных средств с немедленным высвобождением вышеперечисленное может быть результатом невыполнения субъектом условий приема и недостаточного периода отмены препарата соответственно. По мере возможности этого нужно избегать, проверяя полость рта субъектов после приема исследуемого лекарственного средства, чтобы убедиться, что субъекты проглотили исследуемое лекарственное средство, и моделируя исследования с достаточным периодом отмены препарата. Образцы, полученные от субъектов, исключенных из статистического анализа, тем не менее, должны быть количественно оценены, а результаты внесены в таблицу концентраций.

Как указано в разделе 6.6.2, AUC_{0-t} должна составлять не менее 80 % $AUC_{0-\infty}$. Субъекты не должны исключаться из статистического анализа, если AUC_{0-t} составляет менее 80 % $AUC_{0-\infty}$, но, если процентное соотношение таких профилей составляет более чем 20 % наблюдений, необходимо оценить (проверить) достоверность исследования. Это не касается тех случаев, когда период отбора образцов составляет 72 часа и более и вместо AUC_{0-t} используется AUC_{0-72} .

6.4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование должно быть спланировано так, чтобы условия испытаний способствовали снижению внутри- и межсубъектной вариабельности и позволили избежать

искажения результатов. Стандартизация физических нагрузок, питания, потребления жидкостей и положения тел, ограничение в употреблении алкоголя, кофеина, некоторых фруктовых соков и лекарственных средств, ненужных для исследования, в период до исследования и в его процессе является важным для сведения к минимуму вариабельности всех факторов, исключая факторы, связанные с тестируемым лекарственным средством.

Добровольцам следует воздерживаться на протяжении определенного протоколом и критериями включения/невключения периода до начала испытания или в его ходе от приема каких-либо лекарственных средств, алкогольных напитков или отпускаемых без рецепта лекарственных средств (ОТС-препаратов). В случае чрезвычайных обстоятельств необходимо сообщить врачу-исследователю об имевшем место приеме какого-либо постороннего лекарственного средства (дозировка и время введения).

Если цель исследования биологической эквивалентности ставит особые вопросы (например, биологическая эквивалентность у специфических групп населения), то критерии отбора должны быть соответствующим образом скорректированы.

Требуется, насколько это возможно, привести к стандартной форме физическую активность и положение тела, чтобы ограничить их влияние на кровообращение и моторику ЖКТ. Каждый день в ходе испытания следует придерживаться примерно одинакового положения тела в период отдыха и характера двигательной и физической активности. В протоколе необходимо оговорить время суток для приема испытуемого препарата.

Как правило, лекарственные средства выдаются и применяются после ночного воздержания от пищи, длившегося не менее 10 часов, при этом участники получают свободный доступ к воде в неограниченных количествах. Утром накануне испытания в течение часа до начала приема препарата запрещается потреблять воду. Порцию лекарства следует запивать стандартным объемом воды (обычно 150–250 мл). Через два часа после приема лекарственного средства снова разрешается пить воду в неограниченных количествах. Нормальная порция пищи (первый завтрак), как правило, предоставляется добровольцу через четыре часа после введения препарата.

Все порции пищи следует нормировать, а в протоколе и отчете испытания указывается их состав.

Определенные лекарственные средства принимаются вместе с пищей для снижения побочного действия на ЖКТ. В некоторых случаях совмещение с приемом пищи увеличивает биоэквивалентность вводимых перорально препаратов. Если в инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного средства, которое используется в виде компаратора, указано, что его необходимо принимать с пищей, для оценки биоэквивалентности используется исследование в прандиальном состоянии (после стандартного завтрака). Данный тип испытаний также требуется для определения биоэквивалентности лекарственных средств с модифицированным высвобождением. В этих случаях стоит задача выбрать питание, которое проверит устойчивость генерического лекарственного средства к влиянию пищи на показатели биоэквивалентности (см. раздел 6.2.4). Питание в период исследования выбирается в пределах одного из диетических столов и употребляется не позднее чем через 20 минут после приготовления. При выполнении исследований в прандиальном состоянии лекарственное средство следует принимать в соответствии с протоколом и не позднее 30 минут после еды.

6.5. ИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

6.5.1. Испытуемое генерическое лекарственное средство

Образцы генерического лекарственного средства, используемые в исследовании биологической эквивалентности для регистрационных целей, должны быть идентичны разрабатываемому коммерческому лекарственному средству. По этой причине не только состав и качественные характеристики (включая стабильность), а также и методы производства должны быть идентичны тем, которые будут применяться при их дальнейшем серийном производстве. Испытуемые препараты изготавливаются с применением стандартов GMP. Должны быть указаны результаты контроля серии генерического лекарственного средства, а также номер партии и срок хранения и для генерического средства, и для компаратора.

Образцы должны быть взяты из промышленных партий. Когда это невозможно, допускается использовать партии из опытного или опытно-промышленного производства при условии, что они будут составлять не менее 1/10 (10 %) объема максимальной ожидаемой партии серийного производства или не менее 100 тысяч единиц (в зависимости от того, какой из этих двух показателей выше), если не обосновано документально иное. Данные серии изготавливаются с помощью одинакового оснащения, оборудования и процессов, запланированных для серий, произведенных в коммерческих целях. Если продукция будет в дальнейшем масштабироваться, то это следует согласовать должным образом в программе испытания и в разделе «Обоснование фармацевтической разработки препарата» регистрационного досье.

Рекомендуется до проведения испытания на биоэквивалентность установить количественное содержание и характеристики растворения *in vitro* для генерического лекарственного средства и компаратора. Содержание АФИ в двух исследуемых препаратах не должно отличаться более чем на 5 %. Серия, в которой содержание АФИ отличается более чем на 5 % от эталонного средства с заявленным содержанием 100 %, должна быть исключена из испытания.

В случае, если проводится оценка биоэквивалентности/биодоступности для средств с фиксированной комбинацией компонентов, генерическое комбинированное средство должно сравниваться с фармацевтически эквивалентным инновационным комбинированным средством. Только в случае его отсутствия на фармацевтическом рынке могут быть использованы в качестве средств сравнения монопрепараты, назначаемые одновременно в комбинации. Биоаналитические методы в этом случае должны быть подвергнуты валидации в отношении определения всех измеряемых соединений.

6.5.2. Выбор эталонного лекарственного средства

Оригинальное лекарственное средство обычно является наиболее приемлемым эталонным препаратом для генерических препаратов, поскольку в целом его качество хорошо проверено, а его эффективность и безопасность надежно подтверждены в клинических испытаниях и в программах до- и послерегистрационного надзора. Генерическое лекарственное средство нельзя использовать в качестве компаратора до тех пор, пока можно приобрести оригинальный препарат, так как это может привести к непрерывно уменьшающейся достоверности подобия будущего генерического лекарственного средства и возможно к отсутствию взаимозаменяемости с оригиналом.

Для некоторых лекарственных средств невозможно определить оригинальный препарат, а в отдельных случаях на рынке нет в наличии такого препарата. Заявитель должен обосновать в данном случае выбор компаратора. Следует указать страну происхождения препарата сравнения, а также номер партии и срок хранения. Выбором препарата сравнения проверяется УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и одобряется Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Принцип выбора обусловлен следующими критериями (перечисленными в порядке их предпочтительности):

(i) выбор в качестве эталонного инновационного лекарственного средства, качество, безопасность и эффективность которого были установлены, если оно прошло государственную регистрацию в Республике Беларусь («утвержденный на национальном уровне оригинал»);

(ii) выбор в качестве эталонного препарата сравнения из перечня ВОЗ (который получил регистрационное удостоверение благодаря своему качеству, безопасности и эффективности – «препарат сравнения ВОЗ»); основной производственный участок указывается в списке компараторов ВОЗ⁶, при этом компаратор необходимо закупать в данной стране;

⁶ *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. // World Health Organization. – Geneva, 2002.*

(iii) выбор в качестве эталонного лекарственного средства, получившего благодаря своему качеству, безопасности и эффективности регистрационное свидетельство в государстве с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком (государство-член

Международной конференции по гармонизации (ICH) или ассоциированные государства) («оригинал ICH»), и его следует закупать на данном рынке;

(iv) в случае невозможности установить оригинальный препарат – с учетом вышеуказанных пунктов (i)–(iii) заявитель обязан тщательно выбрать компаратор и документально обосновать свой выбор. Наиболее важными критериями такого отбора в порядке предпочтения являются:

– наличие регистрации компаратора в государствах ICH и ассоциированных государствах;

– прохождение лекарственным средством

«преквалификации» ВОЗ;

– наличие сообщений в рецензируемых научных журналах о документально подтвержденном широком применении данного лекарственного средства в клинических испытаниях;

– длительный период контроля результатов клинического использования без серьезных нежелательных реакций и сообщений о терапевтической неэффективности («правильно выбранный компаратор»⁷).

⁷ Генерическое лекарственное средство, прошедшее после испытаний процедуру государственной регистрации исходя из сопоставления с зарубежным препаратом сравнения, может быть или может не быть взаимозаменяемым с отечественными лекарственными средствами, маркируемыми в настоящее время. С целью расширения доступа к лекарственным средствам эффективным может оказаться определение локального препарата сравнения, качество, безопасность и эффективность которого были установлены.

Дополнительно «правильно выбранный компаратор» должен соответствовать стандартам качества Государственной Фармакопеи.

Для выбора референтного средства можно также руководствоваться рекомендуемым ВОЗ алгоритмом подбора компаратора⁸.

⁸ *Ibid.*

Если невозможно выбрать референтное средство аналогичной лекарственной формы и дозировки из тех, что имеются на рынке, то в качестве средства сравнения допустимо использовать фармацевтически взаимозаменяемое средство (иной лекарственной формы и дозировки). В этом случае выполняют исследование сравнительной биодоступности, в рамках которого рассчитывают, по возможности, параметры ожидаемой максимальной и минимальной стационарной концентрации и режимов равноэквивалентного дозирования.

6.5.3. Запасные образцы

Достаточное количество (необходимое для проведения полного анализа) образцов каждой серии лекарственных средств, используемых для исследования, вместе с результатами их анализов и характеристик должны храниться у спонсора для справочных и арбитражных целей с соблюдением соответствующих условий хранения не менее одного года после окончания испытаний. По специальному требованию Министерства здравоохранения эти запасные образцы могут выдаваться им для повторной проверки этих лекарственных средств.

6.6. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.6.1. Подбор дозы

В исследованиях на биоэквивалентность следует использовать эквивалентные молярные дозы генерического лекарственного средства и компаратора.

Должна применяться дозировка лекарственного средства, которая обеспечивает наибольшую чувствительность оценки биоэквивалентности. Как правило, это наибольшая из зарегистрированных дозировок компаратора в дозе, равной единице лекарственной формы (одна капсула, таблетка, драже, порция). Более высокая доза (т.е. больше одной единицы лекарственной формы) может применяться, если существуют проблемы с аналитической точки зрения. В данном случае совокупная однократная доза не должна превышать максимальной суточной дозы для терапевтической схемы приема лекарственного средства. В определенных случаях проблему отсутствия чувствительности анализа можно исключить, если использовать усеченную площадь под

фармакокинетической кривой (AUC) препарата сравнения, ограниченной промежутком до 3 средних t_{max} .

В некоторых ситуациях исследование с более низкой дозировкой может считаться приемлемым, если такая дозировка выбирается по соображениям безопасности.

6.6.2. Время отбора проб биоматериала

Схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация действующего вещества – время». Образцы крови необходимо брать с частотой, достаточной для корректной оценки C_{max} , AUC и других параметров. Временные точки отбора проб должны включать 1 пробу до применения лекарственного средства, не менее 1–2 образцов до достижения C_{max} , 2 образца в области C_{max} и 3–4 в фазе выведения. Соответственно для оценки обязательных фармакокинетических показателей понадобится не менее 7 точек отбора проб. Для большинства лекарственных средств необходимое количество образцов будет выше, чтобы компенсировать различия в скорости всасывания и выведения в популяции субъектов и чтобы дать возможность точно определить максимальный уровень концентрации в крови АФИ (C_{max}) и коэффициент скорости элиминации (k_{el}) у всей популяции испытуемых.

Общая продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества при однократном приеме лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения, а при многократном приеме препарата – равной интервалу дозирования. Однако при однократном приеме длительность наблюдения считается удовлетворительной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади под кривой «концентрация – время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80 % от площади под кривой, экстраполированной в бесконечность ($AUC_{0-\infty}$). Для лекарственных средств с периодом полуэлиминации более 24 ч нет необходимости в отборе образцов более чем в течение 72 ч. Точная продолжительность отбора проб зависит от природы АФИ и цели применения лекарственной формы (см. раздел 6.11.4).

Интервал времени между приемами препаратов зависит от длительности циркуляции лекарственного средства в организме, определяемой периодом полувыведения ($t_{1/2}$), и должен составлять не менее $5t_{1/2}$.

6.6.3. Анализируемые биоматериалы и процедуры их отбора

При обычных обстоятельствах биологической жидкостью, отбираемой для измерения концентрации АФИ, должна быть кровь. В большинстве случаев измеряется содержание АФИ или его метаболитов в сыворотке или плазме. Можно делать отбор мочи, если АФИ выделяется из организма преимущественно в неизменном состоянии с мочой. Объем каждой пробы следует изучать по возможности незамедлительно после сбора и вносить результаты в отчет. Должно быть достаточное количество образцов, чтобы провести расчет фармакокинетических параметров. Тем не менее, в большинстве случаев следует избегать использования только данных о выделении АФИ с мочой, так как это не позволяет рассчитать t_{max} и максимальную концентрацию вещества в системной циркуляции.

Образцы крови необходимо обрабатывать и хранить в условиях, при которых ранее не обнаруживалось разложение определяемых компонентов (в большинстве случаев, приемлемым является хранение при температуре не выше $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Это можно подтвердить, контролируя в течение анализируемого периода двоянные образцы контроля качества. Образцы контроля качества следует приготовить из представляющей аналитический интерес биожидкости (например, плазмы), включая концентрации как минимум в минимальной, средней и максимальной частях диапазона значений, используемых при валидации аналитической методики. Их необходимо хранить вместе с испытуемыми пробами и анализировать с каждым комплектом испытуемых проб для каждого аналитического этапа.

Методология сбора образцов оговаривается в протоколе исследования. При отборе проб крови должны соблюдаться следующие условия:

- кровь, как правило, отбирается из локтевой вены через кубитальный катетер;
- первая порция крови (исходная, т.е. до приема препарата) отбирается утром, натощак, через 5–10 минут после установки катетера;
- время отбора последующих проб соответствует программе исследования;

– пробирки для отбора проб должны иметь маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы и названия препарата;

– при возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращается;

– при возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым продолжается, но шифрованная пробирка остается пустой.

Пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются ФИО испытуемого, пол, возраст, масса тела, рост, соответствующие шифру на пробирке, предоставляются в фармакокинетическую лабораторию.

6.6.4. Анализируемые параметры

На основании первичных результатов рассчитывают необходимые параметры биодоступности, а именно: AUC_t , AUC_∞ , C_{max} , t_{max} , Ae_t , Ae_∞ (в зависимости от ситуации) или любые другие подтверждаемые параметры (см. приложение 1).

В исследованиях биоэквивалентности форма и площадь под кривыми «концентрация – время» чаще всего используются для оценки скорости (C_{max} , t_{max}) и степени (AUC) всасывания. Моменты или периоды отбора проб должны выбираться так, чтобы достоверно устанавливался профиль «концентрация – время», позволяя рассчитать релевантные показатели.

Для однократных испытаний требуется измерить или рассчитать как минимум следующие параметры.

– Площадь под кривой «концентрация в плазме/сыворотке/крови – время» с нулевой точки до времени t (AUC_t), где t является моментом последнего отбора проб с измеримым содержанием АФИ конкретного анализируемого лекарственного средства. Следует оговорить метод расчета значений AUC_t . Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация – время» – AUC (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства – AUC_t , так в пределах от 0 до ∞ – AUC_∞) следует оценить внемоделными методами по данным «концентрация–время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых препаратов. Как правило, AUC рассчитывается с помощью интегрирования линейно-логарифмическим методом трапеций. Не рекомендуется использовать только показатели, основанные на компартментном подходе.

– C_{max} означает максимальную или наблюдаемую пиковую концентрацию в плазме, сыворотке или цельной крови в стационарном состоянии, отражая воздействие АФИ (или метаболита) в стационарном состоянии. Значения параметра C_{max} оценивают как наибольшее из измеренных значений концентрации.

Наиболее релевантными показателями для оценки биоэквивалентности считаются AUC_t и C_{max} . В качестве дополнения рекомендуется оценить следующие параметры.

– Площадь под кривой «концентрация в плазме/сыворотке/крови – время» с нулевого времени до бесконечности (AUC_∞), отражающую общее действие. Значения AUC_∞ определяют по формуле: $AUC_\infty = AUC_t + C_t / k_{el}$, где C_t и k_{el} – расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации соответственно. Для вычисления C_t и k_{el} конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой, как правило, описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа;

– t_{max} – время после приема лекарства, при котором наблюдается C_{max} .

В качестве дополнительной информации можно определить параметры выведения вещества:

– $t_{1/2}$ – время полуэлиминации из плазмы (сыворотки, цельной крови);

– MRT – среднее время удержания лекарственного средства в центральном компартменте.

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений AUC_t или AUC_∞ (соответственно f' и f – оценки относительной степени всасывания) и $C_{max}(f')$ – для любых лекарственных форм, а для форм

продолжительности действия – продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75 % от C_{\max} ($T > 75 \% C_{\max}$).

В стационарных условиях (ss), реализующихся при повторяющемся введении лекарственных препаратов в одинаковой дозе с одним и тем же интервалом дозирования (τ), индивидуальные фармакокинетические профили следует охарактеризовать такими показателями, как:

– $AUC\tau_{ss}$ – значения площади под кривой «концентрация–время» в пределах интервала дозирования после установления стационарного распределения препарата;

– C_{\max} ;

– C_{\min} – значения минимальной концентрации (концентрация в конце интервала дозирования);

– значения флуктуации (разности между значениями C_{\max} и C_{\min}), выраженные в процентах от C_{\max} , а также флуктуации, отнесенной к средней стационарной концентрации ($C_{ss} = AUC\tau_{ss} / \tau$).

Также вычисляют индивидуальные значения отношений $AUC\tau_{ss}$ и C_{\max} для исследуемого препарата и препарата сравнения (соответственно f' и f'').

Для форм пролонгированного действия рассчитываются продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает среднее стационарное значение C_{ss} ($T > C_{ss}$), а также $T > 75 \% C_{\max}$.

При использовании образцов мочи вместо AUC и C_{\max} берут показатели суммарного выведения с мочой (Ae) и максимальной скорости выведения с мочой.

6.6.5. Исследование метаболитов

Использование данных о продуктах обмена в исследовании биологической эквивалентности требует осторожного подхода. Оценка биологической эквивалентности основывается в основном на измерении концентраций фармакологически активного вещества и его активных метаболитов, если таковые имеются. Как правило, оценка фармакокинетической биоэквивалентности должна основываться на измеренных концентрациях исходного АФИ, выделившегося из лекарственной формы, а не его метаболита. Профиль «концентрация АФИ – время» является более чувствительным к изменениям в действии препарата, чем метаболит, который лучше отражает процесс образования, распределения и выведения метаболита. Важно оговорить заранее в протоколе исследования, какие молекулы будут количественно определяться в образцах (пролекарство, лекарство АФИ или метаболит).

Измерение концентрации метаболита исходного АФИ может потребоваться в следующих случаях:

– если исследуемое лекарственное средство содержит исходный фармацевтический ингредиент в виде пролекарства;

– если метаболит вносит весомый вклад (не менее 50 %) в профиль безопасности или клинической эффективности данного лекарственного средства;

– если невозможно измерить концентрацию активного лекарственного вещества ввиду слишком низких его концентраций в крови, плазме или сыворотке в течение требуемого времени с точки зрения возможности достоверного аналитического определения или если исходный фармацевтический ингредиент является нестабильным в биологических жидкостях.

Если производится измерение в моче, то определяемый метаболит должен представлять собой основную фракцию дозы. Если измерения концентрации активных метаболитов обычно считается допустимым, то определение концентрации неактивного метаболита лишь в редких случаях можно считать обоснованным.

Следует заметить, что измерение единственного анализируемого вещества – АФИ или метаболита – с вероятностью 5 % несет риск совершения ошибки первого рода (риск потребителя). Однако выбор двух и более различных анализируемых субстанций в качестве детерминанты биоэквивалентности ретроспективно изменит риски и потребителя, и производителя⁹.

⁹ Midha, K. K. Commentary: The Role of Metabolites in Bioequivalence / K. K. Midha, M. J. Rawson, J. W. Hubbard // *Pharmaceutical Research*, 2004. – Vol. 21. p. 1331–1344.

При оценке активных метаболитов для адекватной характеристики фармакокинетического профиля может понадобиться корректировка периода вымывания и моментов отбора проб.

6.6.6. Исследование индивидуальных энантиомеров

В настоящее время для большинства исследований фармакокинетической биоэквивалентности допускается осуществление нестереоселективного анализа. Если энантиомеры обладают весьма отличными фармакологическими или метаболическими профилями, может быть обосновано испытание с определением различных энантиомеров хирального АФИ. Стереоселективное определение считается также более предпочтительным в случае, когда системная доступность разных энантиомеров характеризуется нелинейными свойствами.

6.6.7. Исследование в прандиальном состоянии при изучении биоэквивалентности

6.6.7.1. Лекарственные средства с немедленным высвобождением.

Более предпочтительно в целом исследование натощак. Если известно, что препарат вызывает у субъектов желудочно-кишечные расстройства или нежелательные явления при приеме на пустой желудок, либо в инструкции по применению оригинального лекарственного средства накладывается ограничение на необходимость его использования после еды, предпочтительным подходом становится испытание на фармакокинетическую биоэквивалентность у добровольцев в прандиальном состоянии (после еды). Состав принимаемой пищи должен быть традиционным для восточноевропейского региона (см. раздел 6.4).

6.6.7.2. Лекарственные средства с модифицированным высвобождением

Исследования воздействия пищи необходимо проводить в отношении всех генерических лекарственных средств с модифицированным высвобождением, чтобы гарантировать отсутствие «демпинга доз». Последнее свидетельствует о неудачной разработке лекарственного средства, поскольку вся доза высвобождается сразу, а не через длительный промежуток времени. Это приводит к преждевременному и резкому скачку в профиле «концентрация в плазме – время». Как правило, пища с высоким содержанием жира наиболее критична для обеспечения устойчивости процесса высвобождения АФИ из лекарственного средства. При составлении меню следует также учитывать традиционные требования для восточноевропейского региона (см раздел 6.2.4).

6.6.8. Эндогенные вещества

Если вещество исследуется как эндогенное, расчёт фармакокинетических параметров должен осуществляться с использованием базовых коррекций так, чтобы рассчитанные фармакокинетические параметры относились к дополнительным концентрациям, предполагаемым вследствие приема лекарственного средства. Можно рассматривать назначение сверхтерапевтических доз при исследовании биоэквивалентности эндогенных лекарственных средств при условии, что доза хорошо переносится, чтобы дополнительная концентрация, выше основной, предполагаемой терапевтическим приемом лекарственного средства, могла быть надёжно определена. Если ранее не была установлена продолжительность периода «отмывки» после назначения различных доз определенного эндогенного вещества, это необходимо доказать либо в предварительном исследовании, либо в течение основного исследования биоэквивалентности с использованием различных доз исходных лекарственных средств с целью убедиться, что доза, используемая для сравнения биоэквивалентности, чувствительна к определению потенциальных различий между составами лекарственных средств.

Точный метод для коррекции фонового уровня эндогенной субстанции должен быть определен и обоснован в протоколе исследования. В общем случае, предпочтителен стандартный субтрактивный метод коррекции фонового уровня, означающий либо вычитание из каждой временной точки значения индивидуальных эндогенных концентраций, которые наблюдались перед приемом очередной дозы, либо вычитание индивидуальной эндогенной *AUC*, которая была построена накануне приема дозы. В редких случаях, когда наблюдается существенное превышение концентрации эндогенных фоновых уровней, коррекция фона может не понадобиться.

При исследовании биоэквивалентности эндогенных веществ ее невозможно оценить напрямую, если произошел перенос, поэтому необходимо уделять особое внимание тому, чтобы период отмены препарата длился необходимое количество времени.

6.7. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНГРЕДИЕНТА (ТРЕБОВАНИЯ К АНАЛИТИЧЕСКОМУ МЕТОДУ)

Все аналитические контрольно-испытательные методы, применяемые для количественного определения активного компонента и/или продукта его биотрансформации в биологической жидкости, должны быть хорошо изученными, полностью валидированными и документированными. К задачам валидации относится предоставление доказательств того, что конкретный метод и аналитическая методика, применяемые для количественного измерения анализируемых веществ в данной биологической среде (кровь, плазма, сыворотка или моча), являются надежными и воспроизводимыми при целевом использовании. Биоаналитическую часть испытаний биоэквивалентности следует проводить в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (*GLP*) и требованиями к испытательным лабораториям (СТБ ИСО 17025).

Для определения концентрации действующих веществ в плазме, сыворотке или цельной крови, а также моче могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность получения достоверных лабораторных данных о концентрации действующего вещества при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности. Биоаналитические методы должны соответствовать установленным критериям приемлемости по специфичности, чувствительности, правильности, точности и воспроизводимости. Условием получения достоверных результатов является изученность стабильности АФИ и/или продуктов его биотрансформации.

С учетом требований, сформулированных на Международной конференции по параметрам валидации биоаналитических методов¹⁰, валидация аналитической методики должна удовлетворять следующим минимальным критериям.

¹⁰ *Bioanalytical method validation – a revisit with a decade of progress / VP Shah [et al] // Pharmaceutical Research. – 2000. – vol. 17. – P. 1551–1557.*

– Валидация должна включать в себя начальную фазу и фазу проведения исследования. Во время начальной фазы исследования следует подтвердить стабильность в биологической среде рабочего раствора и образцов с добавлением вещества, специфичность, чувствительность, правильность, точность и воспроизводимость. Валидация в ходе исследования доказывает стабильность собранных на протяжении клинического испытания образцов в условиях их хранения и подтверждает правильность и точность опытов.

– Валидация должна распространяться на целевое применение анализа.

– Диапазон значений, используемых при проверке, должен соответствовать диапазону концентраций исследуемых образцов. Градуировочный график следует составлять в той же самой биологической среде, которая будет использоваться в качестве образцов в запланированном исследовании, посредством добавления в среду заданной концентрации анализируемого вещества. Он должен состоять из холостой пробы, нулевой пробы и 6–8 ненулевых проб, охватывающих предполагаемый диапазон. Концентрацию стандартов следует выбирать на основании интервала концентрации, ожидаемого в конкретном испытании.

– Если анализ должен использоваться применительно к различным лабораториям, его следует проверить в каждой из них и определить перекрестную сопоставимость результатов на различных базах.

– Методика, не применяемая регулярно (рутинно), требует соответствующей ревалидации для доказательства того, что она все еще работает согласно исходным проверенным аналитическим процедурам. Следует документально подтвердить проведение ревалидационного исследования, как правило, в форме приложения к отчету об испытании.

– Настоятельно не рекомендуется в рамках исследования применять две и более методики для количественного определения образцов в одинаковой среде в пределах одного и того же градуировочного графика.

– Если будут сравниваться различные исследования, в которых пробы анализировались разными методами (методиками), затрагивающими подобный интервал концентрации и подобные аналитические среды, следует провести перекрестную валидацию данных методов.

– Для принятия или отклонения серии аналитических исследований требуется использовать сдвоенные пробы для контроля качества с добавлением вещества не менее чем в трех различных концентрациях («контроли качества»).

– По возможности все образцы, полученные от одного субъекта (за все периоды), следует изучать в одной серии аналитических опытов.

В аналитическом протоколе валидации методики и/или в СОП лаборатории необходимо указать способы валидации, методологию и критерии приемлемости. В отчете (отчет о валидации методики) следует описать все исследования, использованные для подтверждения доводов или представления заключений о валидности этого метода. Любая модификация методики в ходе анализа исследуемых проб требует соответствующей ревалидации. В аналитическом отчете представляются результаты количественного определения испытуемых образцов, а также результаты для образцов градуировки и контроля качества, повторные анализы (если были), сведения по аналитическим прогонам и расположению в них контролей качества, а также репрезентативное количество хроматограмм образцов (как правило, не менее 5 % от общего числа анализов).

6.8. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первостепенное значение для оценки биоэквивалентности имеет минимизация риска ложноположительного результата биоэквивалентности. Статистический анализ испытания биоэквивалентности должен подтвердить маловероятность клинически значимого различия между биодоступностью генерического лекарственного средства и препарата сравнения. Статистические процедуры следует оговорить в протоколе перед началом сбора данных.

Статистический метод для анализа фармакокинетической биоэквивалентности основывается на определении 90 % доверительного интервала для отношений логарифмически преобразованных средних арифметических (генерический/эталонный) рассматриваемых фармакокинетических параметров, а также на выполнении двух односторонних тестов при 5 % уровне значимости. Для установления фармакокинетической биоэквивалентности рассчитанный доверительный интервал должен находиться в границах заранее установленного интервала биоэквивалентности. Эти статистические процедуры должны приводить к симметричному заключению относительно двух изучаемых лекарственных средств (например, позволяя получить одинаковый вывод о том, является ли эквивалентным генерическое лекарственное средство по отношению к эталонному или эталонное лекарственное средства по отношению к генерическому).

Все фармакокинетические параметры, которые непосредственно зависят от концентрации (AUC и C_{max}), следует преобразовать логарифмированием, используя десятичные или натуральные логарифмы. Выбор вида логарифмов (десятичные или натуральные) должен оставаться неизменным и указываться в отчете исследования.

Преобразованные логарифмированием фармакокинетические параметры, зависящие от концентрации, необходимо оценивать с помощью дисперсионного анализа ($ANOVA$). Обычно модель дисперсионного анализа включает в качестве независимых вариантов лекарство, период исследования, остаточную концентрацию или «эффект переноса» и субъективные факторы.

Параметрические методы, т.е. основанные на законе нормального распределения, рекомендуются для анализа показателей биоэквивалентности, преобразованных логарифмированием. Общий принцип заключается в построении 90 % доверительного интервала для величины $\mu_T - \mu_R$, который позволяет сделать вывод о фармакокинетической биоэквивалентности, если данный доверительный интервал находится в границах принятых предельных значений. Принцип параметрических доверительных интервалов означает, что их определение равнозначно проведению двух односторонних тестов для гипотезы при 5 %

уровне статистической значимости. Полученные антилогарифмы доверительных интервалов составляют 90 % доверительный интервал для соотношения среднегеометрических значений генерического и эталонного лекарственных средств.

Такая же процедура должна использоваться для изучения параметров, полученных в результате испытаний в стационарном состоянии или суммарного выведения с мочой, если это требуется.

Следует представить также данные по описательной статистике для показателя t_{\max} . Если параметр t_{\max} будет подвергаться статистическому анализу, то изучение должно основываться на непараметрических методах и проводиться с использованием нетрансформированных данных. Для повышения точности оценки t_{\max} необходимо взять достаточное количество образцов, близких к ожидаемым максимальным концентрациям. Для показателей, описывающих фазу выведения ($t_{1/2}$), требуется только описательная статистика.

В протоколе следует оговорить методы идентификации и обработки возможных «резко выделяющихся» («outliers») значений. Следует попытаться обнаружить и представить клиническое или фармакокинетическое объяснение данных наблюдений. Резко выделяющиеся наблюдения могут не приниматься в расчет при оценке биоэквивалентности при условии, что справедливость исключения этих данных доказана. Однако поскольку выбросы могут указывать на недоброкачественность изучаемого лекарственного средства, то, как правило, не рекомендуется апостериорное удаление выделяющихся значений. Для обработки данных, содержащих выбросы, применяются независимые от распределения (непараметрические) статистические методы. Допускается для демонстрации наличия таких наблюдений приводить графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных по среднему значению и нормированных по стандартному отклонению).

Непараметрическую статистическую методику обработки результатов можно выбрать в случае, если распределение преобразованных логарифмированием результатов не подчиняется нормальному закону. Следует в протоколе заранее обосновать свои намерения использовать непараметрические статистические методы.

6.9. ДОПУСТИМЫЕ ГРАНИЦЫ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

6.9.1. Отношение площадей под фармакокинетическими кривыми

Для данной оценки относительной биодоступности 90 % доверительный интервал должен находиться в границах диапазона биоэквивалентности, равного 0,80–1,25 (или 80–125 %, что отвечает симметричному логарифмически преобразованному интервалу $\pm 0,223$). Если терапевтический диапазон особенно узок, может потребоваться уменьшение диапазона допустимости, исходя из клинически обоснованных причин. Более широкий диапазон допустимости может быть приемлемым в исключительных случаях при документальном подтверждении клинической обоснованности.

6.9.2. Отношение показателей C_{\max}

К отношению C_{\max} следует применять границы приемлемости, равные 0,80–1,25 (или 80–125 %, что отвечает симметричному логарифмически преобразованному интервалу $\pm 0,223$). Однако данный показатель относительной биодоступности является более переменчивым, чем отношение AUC , и в некоторых случаях может оказаться приемлемым более широкий диапазон допустимости. Используемый диапазон должен определяться при планировании исследования, до начала статистической обработки данных и обосновываться с учетом соображений безопасности и эффективности. В исключительных ситуациях при соответствующем документальном обосновании в отношении безопасности и эффективности можно допустить простое условие о нахождении точечной оценки (среднего геометрического показателя отношений C_{\max}) в границах предельных значений биоэквивалентности 0,80–1,25.

6.9.3. Отклонение t_{\max}

Статистический анализ параметра t_{\max} целесообразен только при наличии документального доказательства клинически значимого быстрого начала действия вещества или опасений по поводу его нежелательного действия. Непараметрический 90 %

доверительный интервал для данной оценки относительной биодоступности должен находиться в клинически обоснованном диапазоне приемлемости.

Описанные выше положения применяются и в отношении других фармакокинетических показателей.

6.10. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОТЧЕТНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать полную документацию по протоколу его проведения, ходу и анализу в соответствии с правилами Технического кодекса установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» (ТКП 184-2009 (02040)). При составлении акта можно использовать соответствующее приложение ТКП 184-2009 (02040). Ответственный(-ые) исследователь(-и) должен подписать разделы документа, соответствующие его компетенции. Следует указать имена и должности ответственного(-ых) исследователя(-ей), клиническую базу исследования и период его осуществления.

Заявителю необходимо включить в отчетную документацию по испытанию документ с наименованиями и номерами серий лекарственных средств, использованных в исследовании, а также состав(-ы) исследованных лекарственных средств. Следует предоставить результаты тестов сравнительной кинетики растворения *in vitro*. В дополнение заявитель должен представить подписанное заявление, подтверждающее, что испытуемый препарат является идентичным с лекарственным средством, регистрация которого проводится.

К отчету необходимо приложить биоаналитический отчет о валидации методики (см раздел 6.7). Данный документ должен содержать сведения о градуировке и образцах для контроля качества. Следует включить репрезентативное количество (как правило, не менее 20 % от общего числа анализов) хроматограмм или другие первичные данные аналитического оборудования, охватывающие весь калибровочный диапазон, а также анализ проб контроля качества и образцов из клинических испытаний.

Все результаты излагаются четко. Для каждого лекарства в виде таблицы следует представить все измеренные у каждого субъекта концентрации и время отбора проб. В сведенные в таблице данные следует включить дату проведения серии анализов, индикацию субъекта, период исследования, вводимый препарат (генерический или эталонный) и прошедшее время между приемом лекарства и забором крови в открытой форме. Также должны присутствовать систематизированные результаты, которые показывают оценки содержания АФИ согласно конкретного аналитического прогона (в том числе серий, исключенных из дальнейших расчетов, включая все калибровочные стандарты и образцы для контроля качества из соответствующего прогона). Обязательно указывается процедура расчета по исходным данным производных параметров (AUC , $t_{1/2}$). Любое исключение данных следует объяснить. Также обосновываются использованные теория и метод расчета, если результаты вычислялись не путем модельно-независимых расчетов, а при помощи фармакокинетических модельных теорий. Индивидуальные кривые «концентрация в крови/сыворотке/плазме – время» должны строиться в линейно-линейной и линейно-логарифмической системах координат. Следует указывать все индивидуальные данные и результаты, включая сведения о субъектах, выбывших из исследования. Необходимо сообщать и отчитываться за выбывших и исключенных из исследования испытуемых.

Результаты измерений и рассчитанные фармакокинетические параметры сводятся в таблицы по каждой комбинации «субъект–лекарство» вместе с описательной статистикой. Статистический отчет должен быть достаточно детальным, чтобы при необходимости имелась возможность повторить статистические анализы. В случае если примененные статистические методы отличаются от оговоренных в протоколе испытания, необходимо указать причины отклонений.

Таким образом, отчет должен содержать следующую документацию:

- утвержденную программу (протокол) исследований;
- одобрение комитета по этике на проведение исследований;

- клинический отчет по всем периодам испытания с анализом соблюдения стандартизации испытания (по питанию, режиму пребывания добровольцев, приему лекарственных средств и отбору проб крови) и безопасности лекарственного средства;
- оформленные и подписанные информированные согласия добровольцев на участие в исследовании;
- индивидуальные карты испытаний, содержащие демографические данные добровольцев (при проведении исследований на больных – также диагноз и номер истории болезни);
- образец памятки добровольца;
- документальное описание аналитического метода, включающего метрологические характеристики и первичные аналитические данные (например, демонстрационные хроматограммы, если использованы хроматографические методы);
- отчет по валидации аналитической методики;
- индивидуальные фармакокинетические профили в обычных и полулогарифмических координатах;
- усредненные фармакокинетические профили в обычных и полулогарифмических координатах;
- отчет по статистическому анализу и расчетам индивидуальных значений параметров фармакокинетики, содержащий соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений, средние геометрические значения лог-нормально распределенных параметров фармакокинетики, соответствующие интервальные оценки.

Дополнительно отдельные части отчета могут представляться на электронном носителе в форматах *.pdf, *.doc, *.docx, *.rtf, *.xls.

6.11. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

6.11.1. Лекарственные средства с фиксированной комбинацией доз

Если фармакокинетическая биоэквивалентность лекарственных средств с фиксированной комбинацией доз (ФКД) оценивается с помощью исследований *in vivo*, то дизайн эксперимента должен подчиняться тем же общим принципам, которые описаны в предыдущих разделах. Генерическое лекарственное средство с ФКД следует сравнивать с фармацевтически эквивалентным компараторным лекарственным средством с ФКД. В некоторых случаях (например, если на рынке отсутствует компараторный препарат с ФКД) в качестве компаратора может применяться свободная комбинация нескольких монокомпонентных лекарственных средств. Моменты отбора проб следует выбирать так, чтобы можно было оценить должным образом фармакокинетические параметры всех АФИ. Необходимо проводить валидацию биоаналитического метода в отношении всех измеряемых компонентов. Статистический анализ следует выполнять на основании фармакокинетических данных, собранных по всем АФИ. 90 % доверительные интервалы соотношения всех активных компонентов испытуемого/компараторного лекарственных средств должны находиться в пределах допустимости.

6.11.2. Клинически значимые вариации биодоступности

Разработчики генерического лекарственного средства должны приложить максимум усилий для фармацевтического обеспечения лекарственному средству заданных качественных характеристик биодоступности. Если со временем производителем оригинального лекарственного средства разрабатывается его улучшенный состав или технология, тогда в качестве компаратора должно выступать данное лекарственное средство. Новое лекарственное средство с биодоступностью, находящейся вне диапазона приемлемости, по определению не является взаимозаменяемым относительно существующего эталонного лекарственного средства. При этом решение данной проблемы путем изменения концентрации или дозировки в единице лекарственной формы с целью компенсации недостаточной или чрезмерной биодоступностью нового лекарственного средства по сравнению с компараторным препаратом не может рассматриваться в рамках испытаний биоэквивалентности, поскольку в этом случае не выполняется условие фармацевтической эквивалентности.

6.11.3. Лекарственные средства с высокой вариабельностью

«Высоко вариабельными лекарственными средствами» признаются АФИ с внутрииндивидуальной вариабельностью $\geq 30\%$ у одного субъекта при расчете коэффициента вариации в рамках дисперсионного анализа. Кроме того, «высоко вариабельные лекарственные средства» в целом должны являться доказано безопасными лекарственными средствами с пологими кривыми «доза–эффект». Доказательство биоэквивалентности лекарственных средств, содержащих «высоко вариабельные АФИ», считается затруднительным, так как чем выше коэффициент вариации, тем шире должен быть 90 % доверительный интервал. Следовательно, чтобы получить соответствующую статистическую мощность, требуется набрать большое количество субъектов для исследования с высоко вариабельными препаратами. В настоящее время допустимым считается применение следующих подходов.

– Использование масштабирования для расширения пределов биоэквивалентности. При двухэтапной модели предельные значения границ 90 % доверительного интервала могут приводиться в соответствие с остаточным стандартным отклонением или в репликативном дизайне – в соответствие со стандартным отклонением компаратора у одной из групп субъектов. Степень расширения определяется на основании остаточной внутрииндивидуальной вариации, установленной при исследовании биоэквивалентности, с использованием масштабируемого среднего биоэквивалентности исходя из соотношения $[U, L] = e^{\pm k \times S_{int}}$, где U – верхний предел интервала эквивалентности, L – нижний предел интервала эквивалентности, k – регулирующая константа для уровня 0,760 и CV – остаточная внутрииндивидуальная вариация от логарифмически трансформируемых значений C_{max} оригинального лекарственного средства. Ниже приведены примеры различных уровней вариабельности и соответствующее им различное расширение пределов биоэквивалентности с использованием данной методологии:

Внутренний CV (%)*	Нижний предел	Верхний предел
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥ 50	69,84	143,19

* Для расчета CV (%) см. раздел 6.3.1.

– В исключительных, документально обоснованных случаях, если доверительный интервал выходит за указанные границы, испытуемые препараты признаются биоэквивалентными, если 90 % доверительный интервал для средних значений отношений AUC и C_{max} испытуемого препарата к AUC и C_{max} препарата сравнения находится в допустимом диапазоне 0,8–1,25, при этом неукоснительно исполняются следующие три условия:

1) размер общей выборки исходного исследования биоэквивалентности составляет не менее 20 ($n \geq 10$ человек в группе) или размер объединенной выборки исходного исследования и испытаний дополнительных субъектов равняется не менее 30 добровольцев;

2) соотношение пределов геометрических средних значений AUC и C_{max} испытуемого препарата и препарата сравнения составляет 0,90–1,11;

3) скорости растворения испытуемого препарата и препарата сравнения оцениваются как равнозначные при всех режимах тестирования на растворение.

Данное правило нельзя применять к медленно растворяющимся лекарственным средствам, т.е. к тем, у которых в течение 2 ч высвобождается менее 80 % лекарственного средства в среде с рН 1,2 и в течение 6 часов в других средах при любых режимах, описанных в тесте сравнительной кинетики растворения.

6.11.4. Использование для установления биоэквивалентности усеченной площади под фармакокинетической кривой

В исследованиях биодоступности в целом рекомендуется отслеживать концентрацию вещества в плазме на протяжении не менее 4 периодов полувыведения после приема лекарства. Анализ в плазме или сыворотке сильнодействующих лекарственных средств в

низких концентрациях обычно требует сложного и дорогостоящего оборудования, позволяющего зафиксировать АФИ в терминальных отделах кривой «концентрация в плазме – время». При рассмотрении биоэквивалентности лекарств с немедленным высвобождением для системного действия самым значимым отделом кривой «концентрация в плазме – время» является отрезок до завершения фазы всасывания. С другой стороны, в процессе принятия решения о биоэквивалентности фаза распределения не отражает различий между составом генерического лекарственного средства и препарата сравнения. При использовании для анализа частичной (усеченной) AUC с помощью моделирования методом Монте-Карло была показана высокая степень корреляции между выводом о биоэквивалентности, основанном на такой неполной AUC , усеченной до четырех периодов t_{max} , и площадью, экстраполированной до бесконечности. Экспериментальные данные¹¹ позволяют предположить, что для лекарств с немедленным высвобождением нет необходимости отбирать образцы крови более четырех периодов t_{max} . Существует два преимущества в использовании усеченных площадей:

¹¹ *Truncated area under the curve as a measure of relative extent of bioavailability: Evaluation using experimental data and Monte Carlo Simulations / Gaudreault J, [et al.] Pharmaceutical Research. – 1998. – Vol. 15. – P. 162–1629.*

– можно сгруппировать в области t_{max} большее количество проб крови, чтобы обеспечить большую точность расчета и t_{max} , и C_{max} ;

– для определения фазы распределения не требуется высокой чувствительности анализа.

Применимость метода с усеченной AUC

может быть обоснована в следующих случаях:

– если в терминальных отделах кривой «концентрация – время» появляются низкие концентрации АФИ, которые могут не поддаваться количественному определению средствами проверенного должным образом, чувствительного аналитического метода;

– в отношении АФИ для лекарственных средств с длительными периодами полуэлиминации.

7. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах или пациентах могут быть использованы для установления эквивалентности между двумя лекарственными средствами. Исследования на здоровых добровольцах и пациентах с помощью фармакодинамических измерений могут использоваться для установления эквивалентности между двумя лекарственными средствами. Фармакодинамические испытания не рекомендованы для принимаемых перорально лекарственных средств с системным действием, если АФИ абсорбируются в систему кровообращения, и при этом для оценки системного воздействия и установления биоэквивалентности можно выбрать фармакокинетический подход. Это связано с тем, что фармакодинамические показатели имеют всегда большую вариабельность, чем фармакокинетические данные. Кроме того, фармакодинамические параметры часто подвержены значительным плацебо-эффектам, которые добавляют к вариабельности сложный дизайн испытания. В результате, для достижения соответствующей статистической мощности зачастую может потребоваться набор большого числа пациентов для фармакодинамических исследований. Испытания фармакодинамической биоэквивалентности могут оказаться необходимыми, если невозможно с достаточными достоверностью и чувствительностью выполнить количественный анализ содержания АФИ и/или его метаболита(-ов) в плазме или моче (см. раздел 6.11.4). Исследования фармакодинамической биоэквивалентности на людях требуются в случае, если для доказательства эффективности и безопасности конкретного лекарственного средства нельзя применять в роли замещающих конечных точек количественные показатели концентраций АФИ. В некоторых группах лекарственных форм, например, лекарственные средства, разработанные для местного действия, отсутствует реальная альтернатива проведению испытания на фармакодинамическую биоэквивалентность. Анализ фармакодинамической биоэквивалентности, таким образом,

может подойти для лекарственных форм, применяемых местно, и для ингаляционных лекарственных форм.

При фармакодинамических исследованиях условия, в которых они проводятся, должны строго контролироваться, так же как и при исследовании биологической эквивалентности. Эти условия должны отвечать требованиям Технического кодекса установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» (ТКП 184-2009 (02040)).

При планировании, проведении и оценке результатов исследования должны соблюдаться следующие требования:

- измеряемая реакция должна представлять собой фармакологический или терапевтический эффект, подтверждающий эффективность и/или безопасность лекарственного средства;

- методика должна быть валидирована с точки зрения точности, воспроизводимости, специфичности и достоверности;

- ни испытуемое, ни эталонное лекарственные средства не должны вызывать максимальную реакцию в ходе исследования, поскольку может оказаться невозможным выявить различия между действующими веществами, применяемыми в дозах, которые вызывают максимальные или близкие к максимальным эффекты; изучение взаимодействия «доза–реакция» может стать необходимой частью исследования;

- реакция должна измеряться количественно двойным слепым методом и результаты должны записываться с помощью соответствующего прибора с воспроизведением, чтобы обеспечить регистрацию фармакодинамических явлений, которые заменяют концентрацию в плазме. Если такие измерения невозможны, можно провести регистрацию по визуально-аналоговым шкалам, а если данные ограничены качественными показателями (категоризированными данными), требуется выполнение специального статистического анализа;

- испытуемые, не реагирующие на лекарственное средство, должны быть исключены из исследования после предварительного скрининга, и в программе (протоколе) должны быть указаны критерии, по которым идентифицируются реагирующие и не реагирующие испытуемые;

- если возможен существенный плацебоэффект, то сравнение между лекарственными средствами можно проводить только на основе априорного предположения в дизайне исследования потенциального плацебо-эффекта, при этом в схему испытания можно внести поправку на данный эффект посредством включения в лечение плацебо (в качестве третьей фазы в этой схеме);

- в схеме исследования должна быть предусмотрена лежащая в основе патология и анамнез болезни и приведена информация о воспроизводимости исходных условий;

- следует использовать перекрестную модель, однако, если не пригоден перекрестный метод исследования, необходимо использовать метод параллельных групп.

Для генерического и оригинального лекарственных средств принципы формирования выборки должны оставаться такими же, как описано в разделе 6.5.

В исследованиях, в которых регистрируют непрерывные переменные, изменение интенсивности действия лекарственного средства, наблюдаемое в течение некоторого промежутка времени, может быть описано таким же образом, что и в исследовании для измерения концентрации препарата в плазме. Можно вывести параметры, описывающие площадь под кривой «эффект–время», максимальную реакцию и время, когда происходит эта реакция. Статистические методы, применяемые для оценки результатов исследования, в основном те же, что и при исследованиях биологической эквивалентности. Однако рекомендуется сделать поправку на потенциальную нелинейность взаимосвязи между дозой и площадью под кривой «эффект–время», построенной по результатам исследования «доза–реакция». Следует отметить, что обычный допустимый диапазон для оценки биологической эквивалентности, который применяется в фармакокинетических исследованиях, в данном случае неприменим, поскольку, как правило, слишком широк; в связи с этим его необходимо определять на основании анализа конкретной ситуации и описывать в программе (протоколе).

8. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Для некоторых лекарственных средств и форм (например, случай д) в разделе 5.1) кривые зависимости «концентрация в плазме – время» не пригодны для оценки эквивалентности двух действующих веществ. Также не могут быть проведены и фармакодинамические исследования в случае отсутствия значимых и количественно измеримых фармакодинамических параметров. В этих обстоятельствах для демонстрации эквивалентности двух препаратов необходимо проведение клинических испытаний. При таком клиническом испытании применяются те же статистические принципы, что и при исследовании биологической эквивалентности. Число пациентов, включенных в исследование, будет зависеть от вариабельности планируемых параметров и допустимого диапазона и обычно намного больше, чем это требуется при исследовании биологической эквивалентности. В частности, требуется 8600 пациентов для достижения адекватной статистической мощности, позволяющей обнаружить 20 % повышение реакции на испытуемое лекарственное средство по сравнению с плацебо. Точно так же необходимо привлечь 2600 пациентов с инфарктом миокарда, чтобы продемонстрировать 16 % снижение риска заболевания. Еще большее число испытуемых требуется для сравнения двух составов с одинаковым АФИ на основании подобных конечных точек¹².

¹² Yusif. *The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators*. Yusif [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1988. – Vol. 260. – p. 2259–2263.
Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325 – p. 293–302.

В программе (протоколе) проведения таких испытаний должны быть четко определены следующие положения:

- в качестве контрольных параметров выбирают значимые конечные клинические точки, на основании которых могут быть рассчитаны интенсивность и начало проявления реакции организма, если это необходимо;

- границы диапазона эквивалентности следует определять на основе анализа ситуации, принимая во внимание специфические клинические условия, например, естественное течение заболевания, эффективность доступных методов лечения и выбранные искомые параметры. В отличие от фармакокинетического исследования биологической эквивалентности (где используется стандартный допустимый диапазон), масштаб допустимого диапазона в клинических испытаниях не может быть стандартным для всех групп лекарственных средств и определяется для каждого терапевтического класса и показания;

- в настоящее время общепринятым для данного типа испытаний является использование статистических методов, основанных на определении доверительного интервала. Основная задача заключается в том, чтобы исследуемый препарат не уступал эталонному более чем на строго заданную величину. Поэтому целесообразен расчет одностороннего доверительного интервала (для эффективности и/или безопасности). Доверительный интервал может быть рассчитан параметрическим или непараметрическим методом;

- в дизайн исследования при возможности следует включать этап плацебо;

- целесообразно включить в сравнительные испытания анализ конечных результатов по оценке безопасности;

- правила формирования выборки для генерического и компараторного препаратов должны быть такими же, как описанные в разделе 6.5.

9. ТЕСТ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ *IN VITRO* (ИСПЫТАНИЕ НА РАСТВОРЕНИЕ)

Сравнительные исследования по оценке растворимости *in vitro* («вне живого организма») должны выполняться как дополнение к исследованию *in vivo* в качестве предварительного этапа при разработке нового генерического лекарственного средства и в качестве доказательства возможности распространения результатов испытаний биоэквивалентности для одной дозировки на всю линейку дозировок.

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) развивается сейчас как замещающий анализ биоэквивалентности для определенных категорий принимаемых

внутри лекарственных средств. В отношении данных лекарственных средств (в основном твердые пероральные лекарственные формы, содержащие АФИ со специальными свойствами) для документального подтверждения равнозначности генерического и компараторного препаратов (см. раздел 6.5) может использоваться сравнительное подобие профиля растворимости *in vitro*.

Необходимо отметить, что хотя тесты «Растворение», рекомендованные Международной и Национальными фармакопеями для проведения контроля качества, разрабатывались как подобные тесту сравнительной кинетики растворения, они не соответствуют всем требованиям по оценке эквивалентности генерического лекарственного средства в сравнении с компараторами и их не следует использовать в данных целях.

В ходе разработки лекарственного средства испытание на растворение используют в качестве средства идентификации факторов состава, которые влияют и могут оказывать решающее влияние на биодоступность лекарственного средства. Как только определены состав и процесс производства, испытание на растворение используют при контроле качества серий, произведенных при масштабировании процесса, и промышленных серий, чтобы обеспечить уверенность как в постоянстве от серии к серии, так и в том, что профили растворения остаются подобными профилям растворения серий, используемых для проведения клинических испытаний. Кроме того, испытание на растворение может быть использовано для подтверждения биодоступности нового лекарственного средства, биоэквивалентности генерического средства или при внесении изменений в состав и технологию производства.

Таким образом, исследования сравнительной кинетики растворения *in vitro* могут служить для нескольких целей.

1. Обеспечение качества:

– для получения информации об испытываемых сериях, используемых в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследованиях, чтобы подтвердить показатели с целью контроля качества;

– для использования при контроле качества как способ доказательства постоянства при производстве;

– для получения информации о препарате сравнения, используемом в ходе исследований биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследований.

2. В качестве дополнительной информации к заключению о биоэквивалентности

– для доказательства подобия референтных препаратов;

– для доказательства подобия между различными составами препарата (с отдельными изменениями и новым качественным составом) и референтным лекарственным средством;

– для сбора информации о постоянстве от серии к серии препаратов (испытываемого и референтного), которые будут использованы при выборе приемлемых серий для исследования *in vivo*.

9.1. ИСПЫТАНИЯ *IN VITRO* И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ

9.1.1. Биофармацевтическая система классификации

Биофармацевтическая система классификации (БСК) основывается на водорастворимости и проницаемости лекарственного вещества через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Согласно этой классификации, АФИ делятся на четыре класса:

	растворимость	проницаемость
Класс I:	хорошая	хорошая
Класс II:	плохая	хорошая
Класс III:	хорошая	плохая
Класс IV:	плохая	плохая

Сочетая степень растворения лекарственного средства с двумя данными свойствами АФИ, принимают во внимание три основных фактора, регулирующие скорость и степень абсорбции лекарственного вещества из твердых дозированных лекарственных форм с немедленным высвобождением. Исходя из свойств растворения лекарственные формы с немедленным высвобождением можно классифицировать как являющиеся «очень быстрорастворимыми», «быстрорастворимыми» или «не быстрорастворимыми» с позиции характеристики растворения.

На основании растворимости и проницаемости АФИ, а также свойств растворения лекарственной формы, принцип БСК позволяет отказаться от испытаний *in vivo* на фармакокинетическую биоэквивалентность в отношении некоторых категорий лекарственных средств с немедленным высвобождением. Пероральные лекарственные средства, не подходящие для так называемой процедуры «биоэвейвера», которая основывается на правилах БСК, описаны в разделе 5.1. (а).

9.1.1.1. Хорошая растворимость

АФИ считается хорошо растворимым, когда максимальная разовая терапевтическая доза, рекомендованная ВОЗ (если АФИ присутствует в «Типовом перечне ВОЗ жизненно важных лекарственных средств»), или максимальная терапевтическая доза лекарственного средства, согласно инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного средства в наибольшей из дозировок (если АФИ отсутствует в «Типовом перечне ВОЗ жизненно важных лекарственных средств»), растворяется в объеме водной среды 250 мл и меньше с рН в диапазоне 1,2–6,8¹³. Профиль АФИ «рН – растворимость» определяется при температуре водной среды (37±1) °С. Необходимо выполнить не менее трех количественных определений растворимости с повторами при каждом изменении рН. В исходных рекомендациях Руководства БСК¹⁴ предлагается измерять растворимость на протяжении диапазона рН 1,2–7,5, однако диапазон рН 1,2–6,8 также является удовлетворительным.

¹³ Иными словами, если отношение наибольшей вводимой перорально дозы лекарственного средства (в мг) к его растворимости (в мг/мл) равно 250 и менее.

¹⁴ HHS/FDA Guidance for Industry. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system: Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. – Rockville, MD, 2000. (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

Yu, LX. *Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions.* / Yu, LX [et al.] // *Pharmaceutical Research.* – 2002. – Vol. 19. – P. 921–925.

9.1.1.2. Хорошая проницаемость

АФИ считается хорошо проникающим, когда степень всасывания у людей составляет 85 % и более, исходя из количественного определения баланса веществ или в сравнении с внутривенной компараторной дозой. Допустимым альтернативным методом анализа для определения проницаемости АЛК может служить:

(i) кишечная перфузия *in vivo* на людях, Если данный метод используется для исследований проникновения вещества, необходимо показать пригодность методологии, включая определение проницаемости субстанции по сравнению с ее значением у референтного компонента, у которого документально подтверждено, что абсорбированная фракция дозы составляет не менее 85 %, а также включая применение негативного контроля.

Вспомогательные сведения можно предоставить с помощью следующих дополнительных методов испытания:

(ii) кишечная перфузия *in vivo* или *in situ* с использованием животных моделей;

(iii) проницаемость *in vitro* сквозь монослой культивированных эпителиальных клеток (например, Caco-2) с помощью метода, проверенного на АФИ с известными значениями проницаемости.

Однако, вне связи с данными (i) результаты, полученные способом (ii) или (iii), не будут считаться приемлемыми. В данных исследованиях хорошая проницаемость оценивается в отношении хорошей проницаемости серии референтных компонентов с официально подтвержденными значениями проницаемости и абсорбированной доли вещества, включая такие, у которых коэффициент абсорбции составляет не менее 85 %.

Рекомендации по приготовлению сред для растворения и проведению испытания приведены в статье 5.17.1. *Рекомендации по проведению теста «Растворение».*

9.1.2. Определение свойств растворения генерических лекарственных средств с учетом процедуры «биоэвейвера», основанной на БСК

Для отказа от исследования *in vivo* фармакокинетической биоэквивалентности генерическое лекарственное средство с немедленным высвобождением должно отвечать критериям очень быстрорастворимого лекарственного средства или быстрорастворимого лекарственного средства *in vitro* (смотрите далее), независимо от свойств класса, к которому относится входящий в него АФИ по БСК. Данные анализа *in vitro* должны доказывать подобие профилей растворения испытуемого и компараторного препаратов.

9.1.2.1. Очень быстрорастворимое лекарственное средство

Генерическое лекарственное средство считается очень быстрорастворимым, если не менее 85 % заявленного количества лекарственной субстанции растворяется через 15 минут в приборе для растворения с лопастной мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или в приборе для растворения с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин, в объеме 900 мл и менее каждой из следующих сред (см также раздел 9.2):

- раствор кислоты хлористоводородной с pH 1,2;
- ацетатный буферный раствор с pH 4,5;
- фосфатный буферный раствор с pH 6,8.

9.1.2.2. Быстрорастворимое лекарственное средство

Генерическое лекарственное средство признается быстрорастворимым, если не менее 85 % заявленного количества лекарственной субстанции растворяется через 30 минут в приборе для растворения с лопастной мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или в приборе для растворения с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин, в объеме 900 мл и менее каждой из следующих сред:

- раствор кислоты хлористоводородной с pH 1,2;
- ацетатный буферный раствор с pH 4,5;
- фосфатный буферный раствор с pH 6,8.

9.2. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПРАВОМЕРНОСТИ (АТТЕСТАЦИЯ) ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ «БИОЭВЕЙВЕРА» НА ОСНОВАНИИ БСК

Для вынесения решения о возможности применения процедуры «биоэвейвера», основанной на БСК, оцениваются:

(а) документальные подтверждения растворимости и проницаемости АФИ (см. раздел 9.1);

(б) документальное подтверждение подобия профилей растворения генерического и компараторного лекарственных средств в средах с pH 1,2, 4,5 и 6,8 (см. далее);

(в) документальное подтверждение соответствия качественного состава и сохранения пропорциональности вспомогательных веществ, использованных в составе лекарственной формы (см. далее);

(г) документальная оценка риска, связанного с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности процедуры «биоэвейвера», с учетом терапевтического индекса и клинических показаний к применению АФИ (см. раздел 5.1 для случаев, когда для доказательства биоэквивалентности может потребоваться исследование *in vivo*).

Разрешение о проведении испытания на биоэквивалентность согласно представленным в этом пункте правилам допускается исключительно в том случае, когда установлено приемлемое соотношение профиля «польза–риск» для обеспечения охраны здоровья населения в целом и опасности для конкретного пациента.

Снижение риска и оценка вспомогательных веществ в лекарственной форме

Опасность принятия несостоятельного вывода о том, что генерическое лекарственное средство является равнозначным препарату сравнения, можно уменьшить с помощью правильной классификации АФИ и следующих рекомендаций для испытания на растворение и сравнения профилей растворения. Необходимо доказать, что вспомогательные вещества, входящие в состав генерического лекарственного средства, допускаются для изготовления лекарственных средств, содержащих данный АФИ. Также документально подтверждается, что использованные вспомогательные вещества (i) не

приведут к различиям между генерическим и эталонным препаратами в том, что касается процессов, которые влияют на всасывание (например, посредством воздействия на перистальтику ЖКТ или путем взаимодействия с процессами транспорта) или (ii) не приводят к взаимному влиянию, нарушающему фармакокинетику АФИ.

Доказательством того, что каждое вспомогательное вещество, присутствующее в генерическом лекарственном средстве, является допустимым и не оказывает влияния на моторику ЖКТ или иные процессы, воздействующие на всасывание, являются следующие документально установленные факты:

(i) вспомогательное вещество присутствует в препарате сравнения, или оно присутствует в целом ряде других продуктов, содержащих тот же самый АФИ, как и в генерическом лекарственном средстве и лекарственных средствах, зарегистрированных в государствах-членах Международной конференции по гармонизации (МКГ, *ICH*) или ассоциированных государствах;

(ii) вспомогательное вещество имеется в генерическом лекарственном средстве в том же количестве, как и в компараторе, либо оно присутствует в генерическом лекарственном средстве в количестве, стандартно применяемом для данного вида лекарственных форм¹⁵.

¹⁵ Сведения о составе зарегистрированных лекарственных средств находятся на Интернет-сайтах некоторых национальных органов по регулированию лекарственных средств. Примеры вспомогательных веществ, достоверно вызывающих бионервнозначность, которую невозможно предсказать на основании испытаний на растворение, включают: все поверхностно-активные вещества, маннитол и сорбитол.

Как правило, чем ближе состав генерического лекарственного средства к составу препарата сравнения в части вспомогательных веществ, тем ниже риск ложного заключения о равнозначности при использовании процедуры «биовейвера», основанной на БСК.

Препараты с недостаточной и избыточной биодоступностью

В отношении оценки потенциальных рисков для здоровья населения и конкретного пациента при вынесении ошибочного заключения относительно биоэквивалентности существует два возможных отрицательных следствия.

Первое возникает, если генерическое лекарственное средство является недостаточно биодоступным. В таком случае замещение компаратора генерическим лекарственным средством может привести к сниженной терапевтической эффективности. АФИ, которым необходимо достигнуть определенной концентрации для эффективного воздействия (например, антибиотики), проявляют наибольшую уязвимость в отношении недостаточной биодоступности.

Второе следствие возникает, если генерическое лекарственное средство является сверхбиодоступным. В данном случае замещение компаратора генерическим лекарственным средством может привести к токсичности. АФИ, обладающие токсическим действием при концентрациях, близких к терапевтическому диапазону, чаще всего подвержены риску чрезмерной биодоступности. По этим причинам важными факторами, которые следует учитывать, определяя возможность применения процедуры «биовейвера», основанной на БСК, являются показания к применению препарата и терапевтический индекс.

Сравнение профилей растворения

Оценка возможности государственной регистрации генерических лекарственных средств с помощью исследований растворения *in vitro* должна основываться на составлении сравнительных профилей растворения, а не на одноточечном тесте «Растворение». При сопоставлении генерического лекарственного средства и компараторного препарата профили растворения можно сравнивать посредством коэффициента подобия (f_2). В данной ситуации для соотнесения профилей растворения двух продуктов применяется модельно-независимый математический метод. Профили растворения обоих средств – генерического (испытуемого) и компараторного (референтного) – или профили растворения лекарственных средств двух дозировок данного производителя следует сопоставлять при одинаковом режиме тестирования. Профили растворения генерического и компараторного лекарственных средств количественно определяются при аналогичном режиме тестирования при помощи прибора, который соответствует техническим условиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, либо, используя прибор с лопастной

мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или прибор с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин при температуре (37±0,5) °С при значении рН 1,2, 4,5 и 6,8 (рекомендуется использовать буферные растворы, описанные в Государственной фармакопее Республики Беларусь; однако допускается выбор альтернативных фармакопейных буферов с тем же уровнем рН и буферной емкостью). Следует отбирать пробы с достаточным числом интервалов, чтобы в полной мере описать профиль растворения лекарственного средства, например, через 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут. Для каждого лекарства (генерического и компараторного) необходимо изучить как минимум 12 единиц лекарственной формы.

Профили растворения генерического и компараторного препаратов можно сравнивать с помощью коэффициента подобия (f_2). Для расчета f_2 можно использовать только данные, удовлетворяющие следующим условиям:

– дисперсия не более 20 % в первой временной точке и дисперсия не более 10 % в последующих моментах времени;

– максимальное значение высвобождения АФИ более 85 % достигается только в 1 из временных точек;

– для вычисления f_2 требуется не менее трех временных точек (исключая нулевой момент), для препаратов с контролируемым высвобождением действующего вещества – не менее 5.

Величина f_2 от 50 до 100 свидетельствует о тождественности или эквивалентности двух кривых, а следовательно о равнозначности характеристик *in vitro* обоих препаратов. Коэффициент подобия (f_2) должен рассчитываться с помощью формулы:

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\},$$

где R_i и T_i составляют общий процент АФИ, перешедшего в раствор в каждый выбранный момент времени n для компараторного (референтного) и генерического (испытуемого) препаратов соответственно.

Если компаратор и генерическое лекарственное средство являются очень быстрорастворимыми, а именно не менее 85 % АФИ переходит в раствор через 15 минут и раньше во всех трех средах при использовании рекомендуемого метода тестирования, то нет необходимости в сравнении профилей.

Можно использовать иные подходящие статистические методы сравнения профилей растворения при условии, что используются одинаковые границы эквивалентности (максимальное различие между профилями в 10 %), например, с помощью анализа линейной регрессии количества вещества (в процентах), растворенного к определенным моментам времени, с помощью статистического сравнения параметров функции Вейбулла (*Weibull function*).

9.2.1. Критерии растворения для применения процедуры «биовейвера», основанной на БСК, в соответствии со свойствами АФИ, для полной замены испытаний фармакокинетической биоэквивалентности

Процедуру «биовейвера» в отношении твердых пероральных лекарственных форм с немедленным высвобождением можно допустить при следующих условиях.

1. Лекарственные формы с АФИ, являющимися хорошо растворимыми, хорошо проникающими (Класс I БСК) и быстрорастворимыми, могут проходить процедуру «биовейвера», основанную на БСК, при условии, что:

(i) лекарственное средство является доказано быстрорастворимым (как определено в 9.1.2.2), а профиль растворения генерического средства является подобным с профилем компараторного препарата при значениях рН 1,2, 4,5 и 6,8 при использовании прибора с лопастной мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или прибора с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин (как определено в разделе 9.2), а также соответствует критерию подобия профиля растворения $f_2 \geq 50$ (или равнозначной статистической оценке);

(ii) если и компараторные, и генерические лекарственные средства признаются очень быстрорастворимыми (как определено в 9.1.2.1), то они рассматриваются как равнозначные без необходимости в сравнении профилей.

2. Лекарственные средства, содержащие АФИ, относящиеся к Классу III БСК, если генерическое и компараторное лекарственные средства являются очень быстрорастворимыми (не менее 85 % растворения через 15 минут при значении pH 1,2, 4,5 и 6,8) при использовании прибора с лопастью мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или прибора с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин (как определено в разделе 9.2).

3. Лекарственные формы с АФИ, являющимися хорошо растворимыми и плохо проникающими (Класс III БСК), могут проходить процедуру «биоэвивера», если выполняются все критерии (а–г), перечисленные в разделе 9.2, и дополнительно документально подтвержден факт изучения корреляции «риск/польза» относительно степени, места и механизма всасывания для данного состава лекарственного средства.

Риски получения ошибочного вывода о процедуре «биоэвивера» требуют критического изучения, если степень абсорбции низкая (особенно при значениях $f_2 < 50\%$), если места всасывания ограничены верхним отделом ЖКТ и/или если механизм абсорбции связан с участием переносчиков или является конкурентным процессом. Когда применимы эти варианты, потребуется также тщательно проверить использованные вспомогательные вещества в части их качественного и количественного состава: чем больше отклонение от состава компаратора, тем выше риск неправомерного применения заключения о процедуре «биоэвивера».

Если предполагается, что риск принятия ошибочного решения о процедуре «биоэвивера» и ассоциированные с ним риски для здоровья населения и для конкретных пациентов являются приемлемыми, то генерическое лекарственное средство проходит процедуру «биоэвивера», основанную на БСК, при условии, что компаратор и генерическое лекарственное средство являются очень быстрорастворимыми (не менее 85 % растворения через 15 минут, как определено в 9.1.2.1).

4. Лекарственные формы с АФИ с хорошей растворимостью при значении pH 6,8, но не при pH 1,2 или 4,5, и с хорошей проницаемостью (данному условию удовлетворяют некоторые соединения из класса слабых органических кислот, относящиеся к Классу II БСК) считаются пригодными для процедуры «биоэвивера», основанной на БСК, при условии, что:

- (i) выполняются описанные в разделе 9.2 критерии (б–г);
- (ii) АФИ обладает хорошей проницаемостью (т.е. абсорбированная доля составляет 85 % и больше) и соотношением «доза/растворимость» 250 мл и менее при значении pH 6,8;
- (iii) генерическое лекарственное средство является быстрорастворимым (85 % через 30 минут и меньше) в буфере с pH 6,8 при использовании процедуры тестирования, согласующейся с разделом 9.2;
- (iv) демонстрирует при трех значениях pH (1,2, 4,5 и 6,8) подобие профилей растворения, исходя из количественного определения f_2 или равнозначной статистической оценки, профилям препарата сравнения.

В отношении генерических лекарственных средств, содержащих АФИ Класса II с соотношением «доза/растворимость» 250 мл и меньше при pH 6,8, следует дополнительно критически изучить вспомогательные вещества в части их качественного и количественного состава, например, поверхностно-активных веществ, в рецептуре. Если C_{max} имеет критическое для терапевтической эффективности АФИ значение, может признаваться недопустимым риск получить ошибочный вывод о применении процедуры «биоэвивера» и ассоциированные с ним угрозы здоровью населения и конкретного пациента.

9.3. ПРОЦЕДУРЫ «БИОЭВИВЕРА», ОСНОВАННЫЕ НА ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ ДОЗИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

При проведении испытаний фармакокинетической биоэвивалентности на человеке для одной дозировки лекарственного средства, регистрация других дозировок генерического лекарственного средства может рассматриваться на основании оценки

профилей кинетики растворения, если лекарственные средства имеют пропорционально близкие составы.

9.3.1. Пропорционально близкие лекарственные средства

Пропорционально близким лекарственным средствам можно дать два определения, исходя из величины дозировки.

– Все активные и неактивные компоненты присутствуют в точно таких же пропорциях в различных дозировках (например, таблетка с дозировкой 50 мг содержит ровно половину от всех активных и неактивных компонентов таблетки с дозировкой 100 мг, и их в два раза больше, чем в таблетке с дозировкой 25 мг).

– В случае высокоактивных АФИ, если количество АФИ в единице лекарственной формы относительно мало (до 10 мг на единицу дозирования) и общая масса единицы лекарственной формы для всех дозировок остается практически одинаковой (отклонение в пределах $\pm 10\%$ от всей массы), те же самые неактивные вспомогательные вещества используются для всех дозировок в одинаковых количествах, а изменение в активности лекарственного средства достигается по существу путем изменения только объема АФИ.

9.3.2. Процесс отбора для процедуры «биовейвера», основанной на пропорциональности дозировки препарата

Можно применить процедуру регистрации «биовейвер» для линейки дозировок лекарственной формы данного генерического лекарственного средства при выполнении всех следующих условий:

– в исследованиях *in vivo* на человеке подтверждено, что данное генерическое лекарственное средство с данной одной из дозировок биоэквивалентно препарату сравнения с соответствующей дозировкой;

– прочие последующие дозировки генерического лекарственного средства являются пропорционально подобными по составу изученной дозировке;

– профили растворения прочих последующих дозировок проявляют, исходя из взаимосвязи «процент высвобождения – время», сходство с профилями растворения дозировки, изученной в испытаниях биоэквивалентности на человеке.

Как и в случае процедуры «биовейвера», основанной на БСК, процедура, основанная на пропорциональности дозировки препарата, должна применяться только тогда, когда есть допустимое равновесие соотношения «польза/риск» в том, что касается здоровья населения и опасности для конкретного пациента, как указано в разделе 9.2.

9.3.3. Сравнение профилей растворения для процедур «биовейвера», основанных на пропорциональности дозировки препарата

Так же, как и для процедуры «биовейвера», основанной на БСК, для сравнения профилей растворения двух лекарственных средств можно использовать модельно-независимый математический подход (например, определение f_2). Профиль растворения двух лекарственных средств, генерического (испытуемого) и компараторного (референтного), необходимо измерять в одинаковом режиме тестирования.

Моменты отбора образцов растворения для профилей генерического и компараторного лекарственных средств должны быть теми же самыми:

– для лекарственных средств с немедленным высвобождением – 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут;

– для лекарственных средств с продленным на 12 часов высвобождением – 1, 2, 4, 6 и 8 часов;

– для лекарственных средств с продленным на 24 часа высвобождением – 1, 2, 4, 6, 8 и 16 часов.

После растворения 85 % компараторного препарата следует учитывать только один момент отбора проб. Величина f_2 , равная от 50 до 100, свидетельствует об эквивалентности двух кривых (отклонение не более 10 %) и, следовательно, о равнозначности характеристик обоих препаратов *in vitro*. При этом можно использовать средние показатели, если коэффициент вариации не превышает 20 % в самой ранней временной точке и 10 % в остальных временных точках.

9.3.3.1. Таблетки с немедленным высвобождением

Процедура применима для различных дозировок генерического лекарственного средства, если они изготавливаются одним производителем на одних и тех же производственных площадях, где:

(i) все дозировки являются пропорционально одинаковыми по составу;

(ii) с хотя бы одной концентрацией лекарственного средства было проведено соответствующее исследование биоэквивалентности (обычно с самой высокой дозировкой, если только из соображений безопасности не выбирается более низкая концентрация);

(iii) профили растворения для различных концентраций признаны подобными.

Так же, как и в случае процедуры «биовейвера», основанной на БСК, если во всех дозировках при использовании всех сред растворения через 15 минут высвобождается 85 % и более заявленного содержания АФИ, как рекомендуется в разделе 9.2, сравнение профилей посредством определения величины f_2 не является необходимым.

9.3.3.2. Таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением

Для таблеток с модифицированным высвобождением при условии, что генерическое лекарственное средство представлено в той же самой лекарственной форме, но в отличной дозировке, а также является пропорционально подобным по его активным и неактивным ингредиентам и обладает тем же самым механизмом модифицированного высвобождения, к процедуре «биовейвера» может допускаться более низкая дозировка при условии, что она демонстрирует подобный профиль растворения, значение $f_2 \geq 50$, в рекомендуемом для препарата с модифицированным высвобождением режиме тестирования: тест изучения кинетики растворения в кислотной среде (рН 1,2) в течение 2 часов со сменой среды при рН 6,8. В отношении капсул с модифицированным высвобождением, где различные дозировки получаются исключительно путем регулирования количества пеллет (гранул), содержащих АФИ, достаточным условием для процедуры «биовейвера» является подобие профиля растворения новой (более низкой) дозировки профилю зарегистрированной дозировки (величина $f_2 \geq 50$) в рекомендуемом для препарата с модифицированным высвобождением режиме тестирования (см. выше).

9.3.3.3. Капсулы с пеллетами (гранулами) с продленным высвобождением

Для капсул с пеллетами с продленным высвобождением, если различные концентрации получаются исключительно путем регулирования количества пеллет, содержащих АФИ, достаточным для применения процедуры «биовейвера», основанной на пропорциональности дозировки препарата, является сравнение профиля растворения (величина $f_2 \geq 50$) при одном из рекомендуемых условий тестирования.

9.3.3.4. Таблетки с продленным высвобождением

Для таблеток с продленным высвобождением, если генерическое лекарственное средство представлено в той же самой лекарственной форме, но в отличной дозировке, а также является пропорционально подобным по его активным и неактивным ингредиентам и обладает тем же самым механизмом высвобождения лекарственного вещества, более низкая дозировка может допускаться к процедуре «биовейвера» при условии, что в рекомендованном способе тестирования она демонстрирует в буферах с тремя уровнями рН (значение рН от 1,2 до 7,5) подобные профили растворения с $f_2 \geq 50$.

9.4. ПРОЦЕДУРЫ «БИОВЕЙВЕРА» В ОТНОШЕНИИ МАСШТАБИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

В настоящих правилах в первую очередь сформулированы требования для регистрации генерических лекарственных средств. Следует отметить, что для подтверждения подобия качества препарата и характеристик эффективности в определенных условиях, исходя из незначительных изменений в технологии изготовления или производственных процессах, произошедших после государственной регистрации лекарственного средства, может использоваться тестирование на растворение *in vitro*.

10. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КОЛЕБАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТКАЗ В РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Новое лекарственное средство, биологическая доступность которого находится за пределами допустимых границ колебаний при сопоставлении с существующим

лекарственным средством, не является взаимозаменяемым. Регистрация такого средства с более низкой биодоступностью не может быть произведена по соображениям эффективности. Напротив, регистрация лекарственного средства с более высокой биодоступностью (сверхбиодоступность) не может быть разрешена из соображений безопасности. В этом случае возможны два варианта решения проблемы:

1. Если состав лекарственного средства со сверхвысокой доступностью изменен таким образом, что он стал биоэквивалентным существующему лекарственному средству, он может считаться взаимозаменяемым препаратом. Однако это решение может оказаться неидеальным, поскольку действенность лекарственных форм с более низкой биодоступностью имеет склонность к изменениям.

2. Лекарственная форма с повышенной биодоступностью, в которой содержание действующего вещества снижено, может рассматриваться как новая (усовершенствованная) лекарственная форма, но это решение обычно требует подтверждения данными клинических испытаний. Такое лекарственное средство не должно считаться взаимозаменяемым с существующим препаратом, и обычно оно становится эталонным продуктом для будущих взаимозаменяемых лекарственных средств.

11. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Обозначения и сокращения

C_{\max} – наблюдаемый максимум или пик концентрации лекарственного средства (или метаболита) в плазме, сыворотке или крови;

C_{\min} – минимальная концентрация в плазме;

C_{ss} – концентрация лекарственного вещества при стационарных (равновесных) условиях;

AUC – площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства (или метаболита) в плазме (или сыворотке) или в цельной крови от времени. Величина AUC может быть отнесена к конкретному промежутку времени, например, AUC для периода от 0 до 12 ч изображается как AUC_{12} ;

AUC_t – AUC от нуля до последней количественно оцениваемой концентрации;

AUC_{∞} – AUC от нуля до бесконечности, определяется экстраполяцией;

$AUC_{\tau,ss}$ – AUC для интервала между приемами лекарственного средства (τ) в стационарном состоянии;

Ae – степень кумулятивного извлечения исходного лекарственного средства (или метаболита) из мочи. Величина Ae может быть определена для конкретного промежутка времени, например, Ae от 0 до 12 ч может быть выражена как Ae_{12} ;

Ae_t – Ae от нуля до последней количественно оцениваемой концентрации;

Ae_{∞} – Ae от нуля до бесконечности, определяется экстраполяцией;

$Ae_{\tau,ss}$ – Ae для интервала между приемами лекарственного средства в стационарном состоянии;

t – время от момента приема (введения) лекарственного средства;

t_{\max} – время после введения лекарственного средства, в которое отмечается C_{\max} ;

$t_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного вещества из плазмы (сыворотки, цельной крови);

MRT – среднее время удержания;

f – относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного вещества, определяемая отношением $AUC_{t,T}/AUC_{t,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R);

f' – относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением $AUC_{\infty,T}/AUC_{\infty,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R);

f'' – относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением $C_{\max,T}/C_{\max,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R);

P – уровень вероятности, при котором статистическая гипотеза верна;
 T – длительность наблюдения за концентрацией лекарственного вещества;
 τ – интервал дозирования при многократном приеме (введении) лекарственного средства.

Приложение 2

Перечень лекарственных средств, для которых допускается проведение исследований биоэквивалентности на крупных лабораторных животных

№	Фармакотерапевтическая группа	МНН	Доза _{min} , мг	Доза _{max} , мг	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч
1.	Нейрорептики	хлорпромазин*	25	75	2–4	61 сут
		левомепромазин	25	50	1–3	15–78
		галоперидол	1,5	4,5	2–6	13–40
		сульпирид	200	600	4,5	7
2.	Антиконвульсанты	этосуксимид	250	200	1–4	60
		карбамазепин*	100		4–8	15
		вальпроевая кислота	150		2–3	8–20
3.	Снотворные	фенобарбитал	100	10	1–2	2–10
		нитразепам*	5	15	1–4	26
		зопиклон	7,5	15	1–3	3,5–6
		мидазолам	7,5	100	0,5	1,5–2,5
4.	Миорелаксанты	толперизон	50	25	0,5–1,0	1,5
		баклофен	10	25	2–3	4
5.	Антидепрессанты	амитриптилин*	10	25	2–7,7	9–25
		мапротилин*	10	20	8	43–45
6.	Транквилизаторы	феназепам	10			10–18

Примечание: средства, помеченные знаком (*), исследуются также по активному метаболиту.

*Образец формы информированного согласия добровольца на участие в испытаниях
биоэквивалентности/биодоступности*

Я, _____
паспорт: серия _____ № _____ выдан « _____ » _____ г.

_____ проживающий по адресу _____
внимательно ознакомился с информацией о целях и правилах проведения исследования и добровольно соглашаюсь участвовать в исследовании биоэквивалентности лекарственного средства _____,

производства _____, в сравнении с лекарственным средством _____, производства _____

Я получил полное объяснение врача-исследователя _____ относительно целей и продолжительности исследования, а также того, что от меня требуется.

Я информирован о том, что на момент проведения исследования лекарственный препарат не имеет номера государственной регистрации.

Я предупрежден о том, что данное исследование может сопровождаться некоторым дискомфортом, и в его процессе не исключено какое-либо вредное воздействие на мое здоровье или самочувствие.

Я получил возможность задать любые интересующие меня вопросы врачу-исследователю по всем аспектам исследования. Я понял все данные мне рекомендации и в меру моих знаний осознал полученную информацию.

Я согласен, чтобы врач-исследователь обратился к моему лечащему врачу и известил последнего о моем участии в исследовании. Я разрешаю моему лечащему врачу сообщить в конфиденциальном порядке о состоянии моего здоровья, вредных привычках и перенесенных заболеваниях врачу-исследователю.

Я согласен подчиняться инструкциям, получаемым в течение исследования, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего самочувствия и информировать его обо всех неожиданных или необычных симптомах, когда бы они не возникли.

Я согласен, чтобы информация, полученная в ходе исследования, использовалась в полной мере и передавалась в Комиссию по лекарственным средствам и Министерство здравоохранения Республики Беларусь, а также в организацию, по заказу которой проводится исследование.

Я извещен, что имею полное право в любой момент прекратить свое участие в исследовании без необходимости обосновывать свое решение. Мой отказ от участия в исследовании не повлечет за собой изменения отношения ко мне медицинского персонала.

В случае моего решения о прекращении участия в исследовании биоэквивалентности, я обязуюсь информировать об этом врача-исследователя для того, чтобы предоставить ему возможность оценить мое состояние и дать необходимые рекомендации.

Если моему здоровью или благополучию будет причинен ущерб, непосредственно связанный с моим участием в исследовании, спонсор исследования выплатит мне компенсацию. Если виновность заказчика доказана, денежное выражение этой компенсации должно устанавливаться белорусскими судебными органами в соответствии с существующими нормами. Сумма компенсации может быть пересмотрена в случае моей частичной вины в возникновении данного ущерба.

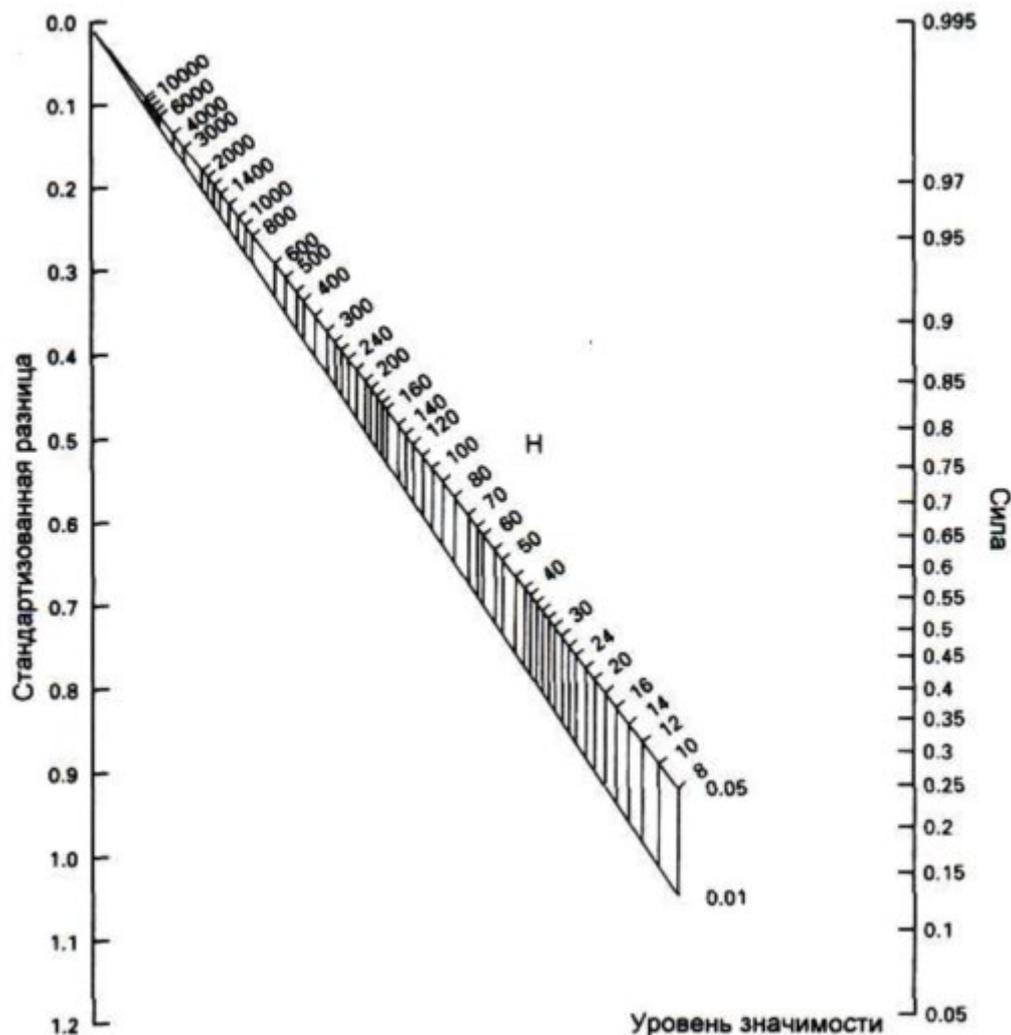
Мне была предоставлена копия данного информированного согласия. Я согласен принять участие в исследовании.

Ф.И.О. добровольца: _____ Подпись _____ Дата _____

Подтверждаю, что подробно объяснил сущность, цель и возможный риск данного исследования добровольцу.

Ф.И.О. врача-исследователя: _____ Подпись _____ Дата _____

Номограмма для определения достаточного числа добровольцев по результатам проведенного исследования*



*По: Gore, Altman Statistics in Practice. – Brit. Med. Assoc. London, – 1982. – P. 7

Пример: При проведении исследования биоэквивалентности на 18 добровольцах показатели AUC_t для испытуемого препарата составили $(288,53 \pm 55,86)$ нг·ч/мл, а для препарата сравнения $(259,93 \pm 40,78)$ нг·ч/мл.

Таким образом, ожидаемое выявляемое отличие составляет:

$$|AUC_{i,R} - AUC_{i,T}| = |259,93 - 288,53| = 28,6$$

стандартное отклонение для этого отличия:

$$\frac{\sigma_R + \sigma_T}{2} = \frac{55,86 + 40,78}{2} = 48,32$$

стандартизованная разница, таким образом, составит:

$$\text{Станд.разница} = \frac{\text{выявл.отличие}}{\text{ст.отклонение}} = \frac{28,6}{48,32} = 0,59$$

Выбирая 0,8 за значение мощности (силы), следует соединить значения 0,59 слева и 0,8 справа. Линия пересечет диагональ для $\alpha=0,05$ на числе 90. Таким образом, 90 – минимальное число пациентов, которое должно быть включено в исследование для выявления данного различия. Для расчета мощности настоящего исследования необходимо соединить линией стандартизированную разницу 0,59 слева и реальное число участников – 18 человек для настоящего исследования – на диагонали. Продолжение линии пересечет шкалу для мощности (силы) в точке 0,22. Таким образом, мощность настоящего исследования – 22 %.

Приложение 5

Дополнительная литература

1) Соловьев, В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филов. – М. : Медицина, 1980. – 423 с.

2) Amidon, G. L. *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability* / H. Lennernas, V. P. Shah, J. R. Crison // *Pharm. Res.* – 1995. – Vol. 12. – P. 413–420.

3) Stagni, G. *Bioavailability assessment from pharmacologic data: Method and clinical evaluation* / G. Stagni, A. M. M. Shepherd, Yanjuan Liu, W. R. Gillespie // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1997. – Vol. 25, № 3. – P. 349–362.

4) Steinijans, V. W. *Bioequivalence Assesment. Methods and Applications* / V. W. Steinijans // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol.* – Vol. 30 (Suppl. 1). – 1992. – P. 1–66.

5) Steinijans, V. W. *Bioequivalence Studies: Single vs Multiple Dose* / V. W. Steinijans, R. Sauter, H. G. Jonkman [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 261–266.

6) Yu, L. X. *Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions* / L. X. Yu, G. L. Amidon, J. E. Polli, [et al.] // *Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 19. – P. 921–925.

7) *Biowaiver monographs references: examples* // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 93, № 8. – P. 1945–1956; *J. Pharm. Sci.* – 2005. – Vol. 94, № 7. – P. 1389–1395; *J. Pharm. Sci.* – 2005. – Vol. 94, № 8. – P. 1611–1617.

8) CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 /Corr *Guidance on the Investigation of Bioequivalence.* – 2010.

9) Diletti, E. *Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals* / E. Diletti, D. Hauschke, V. W. Steinijans // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol.* – 1991. – Vol. 29. – P. 1–8.

10) *Guideline for bioequivalence studies of generic products (Japan).* [http://www.nihs.go.jp/drug/beguide\(e\)/Generic/be97E.html](http://www.nihs.go.jp/drug/beguide(e)/Generic/be97E.html)

11) Hauschke, D. *Distribution-free Procedure for the Statistical Analysis of Bioequivalence Studies* / D. Hauschke, V. W. Steinijans, E. A. Diletti // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 72–78.

12) HHS/FDA *Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.* – Aug. 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

13) Shah, V. P. *In vitro dissolution profile comparison. Statistics and Analysis of the Similarity factor, f_2* / V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J. P. Liu // *Pharm. Res.* – 1998. – Vol. 15. – P. 889–896.

14) Jawien, W. *On continuity of integration methods for AUC: A note* / W. Jawien // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1998. – Vol. 26, № 1. – P. 125–130.

15) Lindenberg, M. *Classification of orally administered drug on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system* / M. Lindenberg, K. S. opp, Dressman J. B. // *Eur. J. Pharmaceutics and Biopharm.* – 2004. – Vol. 58. – P. 265–278.

- 16) Lund, R. E. *Tables for an Approximate Test for Outliers in Linear Models* / R. E. Lund // *Technometrics*. – 1975. – Vol. 17. – P. 473–476.
- 17) Midha, K. K. *Commentary: The Role of Metabolites in Bioequivalence* / K. K. Midha, M. J. Rawson, J. W. Hubbard // *Pharmaceutical Research*. – 2004. – Vol. 21. – P. 1331–1344.
- 18) Kasim, N. A. *Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification* / N. A. Kasim, M. Whitehouse, C. Ramachandran [et al.]. // *Molecular Pharmaceutics*. – 2004. – Vol. 1. – P. 85–96.
- 19) Moore, J. W. *Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles* / J. W. Moore, H. H. Flanner // *Pharm. Tech.* – 1996. – Vol. 20, № 6. – P. 64–74.
- 20) Schuirmann, D. J. *A comparison of the two one-side tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability* / D. J. Schuirmann // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1987. – Vol. 15. – P. 657–680.
- 21) Steinijans, V. W. *Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals* / V. W. Steinijans, E. Diletti // *Eur. J. Clin Pharmacol.* – 1983. – Vol. 24. – P. 127–136.
- 22) Tothfalusi, L. *Limits for scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products* / L. Tothfalusi, L. Endrenyi // *Pharmaceutical Research*. – 2003. – Vol. 20. – P. 382–389.
- 23) Tothfalusi, L. *Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs* / L. Tothfalusi, L. Endrenyi, K. K. Midha, M. J. Rawson, J. W. Hubbard // *Pharmaceutical Research*. – 2001. – Vol. 18. – P. 728–733.
- 24) *Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. – Aug. 2000.

01/2013:2034

СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Corpora ad usum pharmaceuticum

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического использования (субстанции) – это органические или неорганические вещества, которые используются как активные субстанции (действующие вещества, фармацевтические субстанции) или вспомогательные вещества при производстве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения. Они могут быть природного происхождения или получены путем экстракции, ферментации или синтеза.

Эта общая статья не распространяется на лекарственное растительное сырье, лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств, экстракты, матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств, на которые распространяются отдельные общие статьи (*Лекарственное растительное сырье*, *Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств*, *Экстракты*, *Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств*). Общая статья не распространяется на сырье для гомеопатических лекарственных средств, за исключением тех субстанций, которые описаны в негемеопатической части Фармакопей.

Если субстанция, на которую в Фармакопее отсутствует частная статья, используется в составе лекарственного средства, изготавливаемого для специальных нужд отдельных пациентов, необходимость ее соответствия данной общей статье принимается на основании оценки рисков, при которой учитывают качество доступной субстанции и ее предполагаемое применение.

Если лекарственные средства производят с использованием субстанции человеческого или животного происхождения, должны выдерживаться требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Субстанции могут применяться в том виде, в котором они находятся, или как исходные материалы для производства лекарственных средств. В зависимости от состава лекарственных средств, некоторые субстанции могут использоваться как действующее или вспомогательное вещество. Твердые субстанции могут быть уплотненные, покрытые оболочкой, в виде гранул, измельченные до необходимого размера или обработанные другим способом. Частная статья применима для субстанции, обработанной с использованием вспомогательных веществ, только в том случае, когда такая обработка указана в разделе «Определение» частной статьи.

Субстанции специальной квалификации. Если нет других указаний в частной статье, субстанции для фармацевтического использования предназначены для использования людьми и имеют соответствующее качество для производства всех лекарственных форм, для которых они могут быть использованы.

Полиморфизм. В частных статьях обычно не указывают кристаллическую или аморфную форму, если только это не влияет на биодоступность. Если нет других указаний в частной статье, все формы субстанций для фармацевтического использования должны выдерживать требования частных статей.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанции производят в условиях, которые обеспечивают качество и соответствие требованиям частной статьи или утвержденной нормативной документации.

При контроле примесей в субстанциях для фармацевтического использования применяют положения общей статьи 5.10.

Независимо от того, указано или не указано в частной статье, в приведенных ниже случаях субстанции для фармацевтического использования должны отвечать соответствующим требованиям:

– рекомбинантные белки или другие субстанции, полученные при помощи генной модификации, должны соответствовать требованиям общей статьи *Продукты технологии рекомбинантной ДНК*;

– субстанции, полученные из животных, восприимчивых к инфекционному губчатому энцефалиту, за исключением экспериментально вызванных случаев, должны соответствовать требованиям общей статьи *Продукты, которые могут быть переносчиками губчатой энцефалопатии животного происхождения*;

– субстанции, полученные в результате процесса ферментации, независимо от того, модифицируются или не модифицируются использованные микроорганизмы обычным способом или технологией рекомбинантной ДНК (р-ДНК), должны соответствовать требованиям общей статьи *Продукты ферментации*.

Растворители, используемые в производстве субстанций, должны быть соответствующего качества. Также следует принять во внимание токсичность растворителей и их остаточные количества (5.4). Вода, используемая в производстве субстанций, должна быть соответствующего качества.

Субстанции, изготовленные или обработанные с целью получения необходимой формы или качества, должны выдерживать требования частных статей. Для контроля показателей, которые могут влиять на пригодность субстанции и таким образом на показатели приготовленных из них лекарственных форм, должны быть описаны необходимые функционально-обусловленные характеристики.

Измельченные субстанции могут обрабатываться для получения необходимой степени измельчения (2.9.35).

Уплотненные субстанции получают для увеличения размера частиц или для получения частиц специфической формы и/или получения субстанций с более высокой насыпной плотностью.

Покрытые оболочкой активные субстанции состоят из частиц действующего вещества, покрытых одним или несколькими вспомогательными веществами.

Гранулированные активные субстанции представляют собой частицы специфического размера и/или формы, изготовленные из действующего вещества путем прямой грануляции или грануляцией с использованием одного или нескольких вспомогательных веществ.

Если субстанции обрабатывают вспомогательными веществами, последние должны выдерживать требования соответствующей частной статьи или, если частная статья отсутствует, соответствующей утвержденной нормативной документации (спецификации).

Если субстанции обрабатывают вспомогательными веществами для получения, например, покрытых оболочкой или гранулированных субстанций, процесс должен выполняться в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики и обработанные субстанции рассматриваются как промежуточные продукты производства лекарственного средства.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Положения, приведенные в данном разделе (например, растворимость или температура разложения), не являются обязательными требованиями. Они носят информационный характер.

Если субстанция обладает полиморфизмом, это должно быть указано в разделе «Описание (свойства)» с целью учета обозначенной характеристики при производстве лекарственных средств.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

В некоторых частных статьях есть подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Испытания, описанные в подразделе «Первая идентификация», могут быть использованы во всех случаях. Испытания, описанные в подразделе «Вторая идентификация», могут быть использованы в аптеках, если есть доказательства того, что данная серия субстанции была сертифицирована на соответствие всем другим требованиям частной фармакопейной статьи.

В некоторых частных статьях для первой идентификации приводятся два или более вида испытаний, которые являются эквивалентными и могут использоваться независимо друг от друга. Один или более из этих рядов обычно содержат перекрестные ссылки на испытания, приведенные в разделе «Испытания» частной статьи. Это может быть использовано для облегчения работы аналитика, проводящего идентификацию и предписанные испытания. Например, один ряд испытаний для идентификации имеет ссылку на определение энантиомерной чистоты, в то время как в другом ряду проводится определение удельного вращения: оба ряда преследуют одну и ту же цель – подтвердить присутствие необходимого энантиомера.

ИСПЫТАНИЯ

Полиморфизм (5.9). Если кристаллическая или аморфная форма субстанции накладывает ограничения на ее использование в лекарственных средствах, то природу специфической кристаллической или аморфной формы идентифицируют, ее морфологию тщательно контролируют и обозначение указывают на этикетке.

Сопутствующие примеси. Если нет других указаний в частной статье или не обосновано и не утверждено иное, органические примеси в активных субстанциях должны учитываться, где это возможно, идентифицироваться и квалифицироваться, как указано в таблице 2034.-1 и таблице 2034.-2 (для пептидов, полученных с помощью химического синтеза).

Для примесей, которые характеризуются сильной токсичностью или непредвиденным фармакологическим действием, устанавливают индивидуальные предельные значения.

Если в частной статье отсутствует методика определения новой примеси, необходимое испытание должно быть разработано и включено в нормативную документацию.

Эти требования не распространяются на биологические и биотехнологические продукты, олигонуклеотиды, радиофармацевтические препараты, продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты или на сырье животного или растительного происхождения.

Учитывание, идентификация и квалификация органических примесей в активных субстанциях.

Применение	Максимальная дневная доза	Учитываемый предел	Предел для идентификации	Предел для квалификации
Для медицинского применения	< 2 г/сут	> 0,05 %	> 0,10 % или суточная доза > 1,0 мг (в зависимости от того, что ниже)	> 0,15 % или суточная доза > 1,0 мг (в зависимости от того, что ниже)
Для медицинского применения	> 2 г/сут	> 0,03 %	> 0,05 %	> 0,05 %

Таблица 2034.-2

Учитывание, идентификация и квалификация органических примесей в пептидах, полученных с помощью химического синтеза

Учитываемый предел	Предел для идентификации	Предел для квалификации
> 0,1 %	> 0,5 %	> 1,0 %

Остаточные количества органических растворителей. Содержание регламентируют в соответствии с требованиями статьи 5.4, используя общий метод статьи 2.4.24 или другие подходящие методы. Если проводят количественное определение остаточных количеств органических растворителей и не проводят испытание «Потеря в массе при высушивании», содержание остаточных количеств органических растворителей принимают во внимание при расчете количественного содержания субстанции, удельного вращения и удельного поглощения.

Микробиологическая чистота. При необходимости контроля микробиологической чистоты, критерии приемлемости приводятся в частной статье. В таблице 5.1.4.-2. Критерии приемлемости для микробиологической чистоты нестерильных субстанций для фармацевтического использования статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций* приведены рекомендации по микробиологической чистоте субстанций, подверженных микробиологическому заражению. В зависимости от природы субстанции и предполагаемого использования могут быть установлены другие нормы.

Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются дальнейшей стерилизации, или субстанция обозначена «стерильно», она должна выдерживать испытание на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Если субстанция обозначена как свободная от бактериальных эндотоксинов, она должна выдерживать требования на бактериальные эндотоксины. Предельная концентрация эндотоксинов и метод испытания (если это не метод гелеобразования А) указывают в частной статье. Предельную концентрацию рассчитывают в соответствии с разделом «Испытание на бактериальные эндотоксины. Рекомендации» общей статьи 2.6.14. *Бактериальные эндотоксины*, если меньшая концентрация не установлена на основании результатов анализа промышленных серий или требований уполномоченного органа. Если проводят испытание на бактериальные эндотоксины, испытание на пирогенность не требуется.

Пирогенность (2.6.8). Если испытание на пирогенность более необходимо, чем испытание на бактериальные эндотоксины, или если субстанция обозначена как «апиrogenная», она должна выдерживать испытание на пирогенность. Критерии определения и метод испытания указывают в частной статье. На основании соответствующей валидации испытаний на бактериальные эндотоксины и на пирогенность испытание на бактериальные эндотоксины может заменить испытание на пирогенность.

Дополнительные определения. Контроль дополнительных определений (например, физические характеристики, функционально-обусловленные характеристики) может быть необходим для конкретного производственного процесса или конкретного состава лекарственного средства. При производстве лекарственных средств для парентерального

применения или других лекарственных форм могут использовать субстанции разных квалификаций (таких как «стерильно», «не содержит бактериальных эндотоксинов», «апирогенно»), и соответствующие требования должны быть конкретизированы в частных статьях.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В субстанциях проводят количественное определение подходящим аналитическим методом, если нет других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

[#]Как правило, требования к маркировке устанавливаются уполномоченным органом.[#] Таким образом, требования, приведенные в разделе

«Маркировка», не являются полными. Они ориентированы в первую очередь на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия продукта требованиям статьи. Вся другая информация носит рекомендательный характер. В случае, когда в Фармакопее используется термин «этикетка», соответствующая информация может быть обозначена на контейнере, на упаковке, в листке-вкладыше, утвержденном уполномоченным органом, или сертификате анализа, сопровождающем продукт.

Где это необходимо, на этикетке указывают, что субстанция:

- предназначена для специфического использования;
- имеет определенную кристаллическую форму;
- имеет специальную степень измельчения;
- уплотненная;
- покрыта оболочкой;
- гранулированная;
- стерильная;
- не содержит бактериальных эндотоксинов;
- апирогенна;
- содержит скользящие вещества.

Где применимо, на этикетке дополнительно указывают:

- степень гидратации;
- наименование и концентрацию всех вспомогательных веществ.

01/2013:0765

ЭКСТРАКТЫ

Extracta

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экстракты – продукты жидкой (жидкие экстракты и настойки), мягкой (густые экстракты) или твердой (сухие экстракты) консистенции, получаемые из лекарственного растительного сырья или животного материала, которые обычно используются в высушенном виде.

Лекарственные средства, в производстве которых использовались экстракты животного происхождения, должны выдерживать требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Известно несколько разных типов экстрактов. Стандартизованные экстракты – это экстракты, в которых содержание компонентов с известной терапевтической активностью регулируется в определенных пределах. Стандартизация достигается смешиванием экстракта с инертным материалом или другими сериями экстракта. Количественные экстракты – это экстракты, имеющие определенный состав. Их стандартизацию проводят смешением разных серий экстракта. Другие экстракты характеризуются процессом их производства (в зависимости от вида используемого лекарственного растительного сырья или животного материала, растворителя, условий экстракции) и их спецификациями.

ПРОИЗВОДСТВО

Экстракты изготавливают соответствующими методами, используя спирт или другой подходящий растворитель. Разные серии лекарственного растительного сырья или животного материала перед экстракцией могут быть смешаны. Материал, который подвергается экстрагированию, может быть предварительно обработан путем, например, инактивации ферментов, измельчения или обезжиривания. После экстракции ненужные вещества, если необходимо, могут быть удалены.

Лекарственное растительное сырье, животные материалы и органические растворители, используемые при изготовлении экстрактов, должны выдерживать требования соответствующих статей Фармакопеи. Для густых и сухих экстрактов, в которых растворители удаляют выпариванием, можно использовать перегнанные или рецркулированные растворители при условии, что процесс перегонки контролируется и растворитель проверяют на соответствие стандартам перед повторным использованием или смешиванием с другими согласованными материалами. Вода, которую используют при экстрагировании, должна быть соответствующего качества. Подходящей считается вода, которая выдерживает требования частной статьи *Вода очищенная*, за исключением испытания на содержание бактериальных эндотоксинов. Питьевую воду можно использовать при условии, что она выдерживает требования соответствующей спецификации, обеспечивающие надлежащее качество воды для производства соответствующего экстракта.

При необходимости проводят концентрирование до желаемой консистенции, используя подходящие методы, обычно под пониженным давлением и с использованием температуры, при которой разрушение компонентов сводится к минимуму. Эфирные масла, выделенные в процессе обработки, могут быть добавлены в экстракт на определенной стадии производственного процесса. На разных стадиях производственного процесса могут быть добавлены вспомогательные вещества, например, для обеспечения гомогенности или консистенции. Также могут быть добавлены стабилизаторы и антимикробные консерванты.

Экстрагирование определенным растворителем проводят до стандартных соотношений характерных компонентов в материале, который экстрагируется; однако в процессе производства стандартизованных или количественных экстрактов могут применяться процедуры очистки, что приводит к увеличению этих пропорций по сравнению с предполагаемыми значениями. Такие экстракты называют «очищенными».

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Идентификацию экстрактов проводят, используя подходящие методы.

ИСПЫТАНИЯ

С учетом анализа лекарственного растительного сырья или животного материала, который используют в производстве, и оценки процесса производства для экстрактов могут быть проведены испытания на микробиологическую чистоту (5.1.4), тяжелые металлы, афлатоксины, содержание пестицидов (2.8.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Где возможно, определяют количественное содержание компонентов экстрактов соответствующими методами.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- использованное растительное сырье или животный материал;
- является ли данный экстракт жидким, густым или сухим, либо это настойка;
- для стандартизованных экстрактов – содержание компонентов с известной терапевтической активностью;
- для количественных экстрактов – содержание компонентов (маркеров), которые определяют количественно;
- соотношение исходного материала и полученного экстракта (экстракта без вспомогательных веществ) (DER);

- использованный при экстракции растворитель или растворители;
- если необходимо, указывают, что использовалось свежее растительные сырье или животный материал;
- если необходимо, указывают, что экстракт «очищенный»;
- наименование и количество всех вспомогательных веществ, в том числе стабилизаторов и антимикробных консервантов;
- если необходимо, содержание сухого остатка в процентах.

Жидкие экстракты – *extracta fluida*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие экстракты – это жидкие продукты, в которых обычно одна часть по массе или объему эквивалентна одной части по массе исходного высушенного лекарственного растительного сырья или животного материала. При необходимости их стандартизируют таким образом, чтобы они соответствовали требованиям по содержанию растворителя и, где возможно, действующих веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

Жидкие экстракты могут быть изготовлены экстракцией лекарственного растительного сырья или животного материала спиртом этиловым определенной концентрации, или водой, или растворением густого или сухого экстракта, полученного путем использования тех же растворителей в тех же концентрациях, что и при изготовлении жидкого экстракта, изготовленного путем прямой экстракции. При необходимости жидкие экстракты фильтруют.

При хранении может образовываться небольшой осадок при условии отсутствия существенного изменения состава.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). При необходимости, экстракт должен выдерживать требования, указанные в частной статье.

Содержание этанола (2.9.10). Для спиртосодержащих жидких экстрактов проводят определение содержания этанола. Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол (2.9.11). В спиртосодержащих жидких экстрактах допускается содержание не более 0,05 % (об/об) метанола и не более 0,05 % (об/об) 2-пропанола, если нет других указаний в частной статье.

Сухой остаток (2.8.16). При необходимости, экстракт должен выдерживать требования, указанные в частной статье, учитывая, если необходимо, содержание вспомогательных веществ.

#Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,01 % (100 ppm).

К 1,0 мл жидкого экстракта прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л *аммония ацетата Р*, фильтруют через обеззоленный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата *водой Р* до 100 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

В лекарственных средствах, содержащих железо в количестве 0,05 % и более, определение тяжелых металлов проводят после отделения железа согласно указаниям в частной статье.

#Количественное определение. Содержание определяемых веществ для жидких экстрактов выражают в процентах (*м/об*).

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно к вышперечисленным требованиям указывают:
– где применимо, содержание этанола в процентах (об/об) в готовом экстракте.

Настойки – *tincturae*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойки – это жидкие продукты, которые обычно изготавливают, используя одну часть лекарственного растительного сырья или животного материала и десять частей экстрагента либо одну часть лекарственного растительного сырья или животного материала и пять частей экстрагента.

ПРОИЗВОДСТВО

Настойки изготавливают мацерацией или перколяцией, [#]или другими валидированными методами (например, реперколяцией, противоточной экстракцией)[#], используя только спирт этиловый соответствующей концентрации для экстракции лекарственного растительного сырья или животного материала, или разведением в спирте этиловом соответствующей концентрации густых или сухих экстрактов, при изготовлении которых использовали те же растворители и в тех же концентрациях, что и при изготовлении жидкого экстракта, изготовленного путем прямой экстракции. При необходимости настойки фильтруют.

[#]Полученные извлечения обычно отстаивают не менее 2 суток при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости и фильтруют.[#]

Настойки обычно прозрачные. При хранении может образовываться небольшой осадок при условии отсутствия существенного изменения состава.

Метод мацерации. Если нет других указаний, экстрагируемое лекарственное растительное сырье или животный материал измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с указанным экстрагентом и выдерживают в закрытом контейнере необходимое время. Остаток отделяют от экстрагента и, если необходимо, отжимают. В последнем случае обе жидкости объединяют.

Метод перколяции. Если необходимо, экстрагируемое лекарственное растительное сырье или животный материал измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с порцией указанного экстрагента и оставляют на необходимое время. Затем переносят смесь в перколятор и медленно перколируют при комнатной температуре, следя за тем, чтобы сырье все время было полностью покрыто слоем экстрагента. Остаток может быть отжат, а полученную жидкость объединяют с перколятом.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). При необходимости, настойка должна выдерживать требования, указанные в частной статье.

Содержание этанола (2.9.10). Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол (2.9.11). В настойках допускается содержание не более 0,05 % (об/об) метанола и не более 0,05 % (об/об) 2-пропанола, если нет других указаний в частной статье.

Сухой остаток (2.8.16). При необходимости настойка должна выдерживать требования, указанные в частной статье, учитывая, если необходимо, содержание вспомогательных веществ.

#Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm), если нет других указаний в частной статье.

5,0 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л *аммония ацетата Р*, фильтруют через обеззоленный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата *водой Р* до 50 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

#Количественное определение. Содержание определяемых веществ в настойках выражают в процентах (*м/об*).

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно к вышеперечисленным требованиям указывают:

- для настоек, за исключением стандартизованных и количественных, – соотношение исходного сырья и экстрагента или исходного материала и готовой настойки;
- концентрацию спирта этилового в процентах (*об/об*) в готовой настойке.

Густые экстракты – *extracta spissa*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Густые экстракты – это мягкие продукты, изготовленные путем упаривания или частичного упаривания растворителя, использованного для экстракции.

ИСПЫТАНИЯ

Сухой остаток (2.8.16). Густой экстракт должен выдерживать требования, указанные в частной статье.

Растворители. Остаточные количества органических растворителей контролируют в соответствии с требованиями статьи 5.4, если не обоснованы и не утверждены иные требования.

#Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,01 % (100 ppm).

К 1,00 г густого экстракта прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л *аммония ацетата Р*, фильтруют через обеззоленный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата *водой Р* до 100 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Рb) Р*.

В лекарственных средствах, содержащих железо в количестве 0,05 % и более, определение тяжелых металлов проводят после отделения железа согласно указаниям в частной статье.

#Количественное определение. Содержание определяемых веществ для густых экстрактов выражают в процентах (*м/м*).

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

Смолы – *oleoresina*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смолы – это густые экстракты, состоящие из камеди, находящейся в растворе в эфирном масле и/или в жирном масле, получаемые путем испарения растворителя (растворителей), используемого в процессе производства.

Данная статья распространяется на смолы, получаемые путем экстракции, и не распространяется на природные смолы.

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.2.13). Бальзам должен выдерживать требования, указанные в частной статье.

Растворители. Остаточные количества органических растворителей контролируют в соответствии с требованиями статьи 5.4, если не обоснованы и не утверждены иные требования.

ХРАНЕНИЕ

В воздушнонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Сухие экстракты – *extracta sicca*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сухие экстракты – это твердые продукты, получаемые удалением растворителя, использованного для их приготовления. Потеря в массе при высушивании сухого экстракта не должна превышать 5 % (м/м), если в частной статье не указаны другие требования или если не указано определение содержания воды.

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.2.13). Если необходимо, содержание воды должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Потеря в массе при высушивании (2.8.17). Если необходимо, потеря в массе при высушивании должна соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Растворители. Остаточные количества органических растворителей контролируют в соответствии с требованиями главы 5.4, если не обоснованы и не утверждены иные требования.

#Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,01 % (100 ppm).

К 1,00 г сухого экстракта прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л *аммония ацетата Р*, фильтруют через обеззоленный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата *водой Р* до 100 мл.

12 мл полученного раствора должно выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

В лекарственных средствах, содержащих железо в количестве 0,05 % и более, определение тяжелых металлов проводят после отделения железа согласно указаниям в частной статье.

#Количественное определение. Содержание определяемых веществ для сухих экстрактов выражают в процентах (м/м).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

01/2013:2098

ЭФИРНЫЕ МАСЛА

Aetherolea

Данную статью необходимо читать вместе с частными статьями на эфирные масла. Решение о применении данной статьи к неописанным в Фармакопее эфирным маслам может быть вынесено уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пахучий продукт, обычно сложного состава, получаемый из определенного растительного сырья путем перегонки с водяным паром, сухой перегонки или подходящего механического процесса без нагревания. Эфирные масла обычно отделяются от водной фазы с помощью физического процесса, который не влияет в значительной степени на их состав.

Эфирные масла могут впоследствии быть подвергнуты дальнейшей обработке. Коммерчески доступные эфирные масла могут быть детерпенированными, десесквитерпенированными, ректифицированными или «х»-свободными.

– *Детерпенированное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены монотерпеновые углеводороды.

– *Детерпенированное и десесквитерпенированное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены монотерпеновые и сесквитерпеновые углеводороды.

– *Ректифицированное эфирное масло* – это эфирное масло, подвергшееся фракционной перегонке с целью удалить определенные составляющие или с целью модифицировать состав.

– *«х»-свободное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены одна или несколько составляющих.

ПРОИЗВОДСТВО

В зависимости от фармакопейной статьи, растительное сырье может быть свежим, подвявшим, сухим, цельным, ломаным или молотым.

Перегонка с водяным паром. Эфирное масло получают путем пропуска пара через растительное сырье в подходящем приборе. Пар может быть подведен от внешнего источника или может быть генерирован кипячением воды, расположенной ниже растительного сырья, или кипячением воды с погруженным в нее растительным сырьем. Пар и эфирное масло конденсируют. Воду и эфирное масло отделяют с помощью декантации.

Сухая перегонка. Эфирное масло получают путем нагревания до высокой температуры стеблей или коры в подходящем приборе без использования воды или пара.

Механический процесс. Эфирное масло, обычно называемое холоднотрессованным, получают с помощью механического процесса без использования подогревания. Этот метод обычно используют при получении эфирного масла из фруктов *Citrus*. Он включает в себя выделение масла из перикарпия и частичное разделение физическим способом.

В некоторых случаях к эфирному маслу может быть добавлен антиоксидант.

ОПИСАНИЕ

Определяют внешний вид и запах эфирного масла.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Эфирные масла идентифицируют с использованием их газохроматографического профиля или, за неимением этого, с применением других методов, которые могут потребоваться (например, тонкослойная хроматография).

ИСПЫТАНИЯ

ОБЩИЕ ИСПЫТАНИЯ

Эфирные масла должны выдерживать требования следующих испытаний.

Относительная плотность (2.2.5).

Коэффициент преломления (2.2.6).

Оптическое вращение (2.2.7).

Жирные масла и минеральные масла в эфирных маслах (2.8.7).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

При необходимости эфирные масла должны выдерживать требования следующих испытаний.

Температура затвердевания (2.2.18).

Кислотное число (2.5.1).

Перекисное число (2.5.5).

Посторонние эфиры (2.8.6).

Остаток после выпаривания (2.8.9).

Вода (2.8.5).

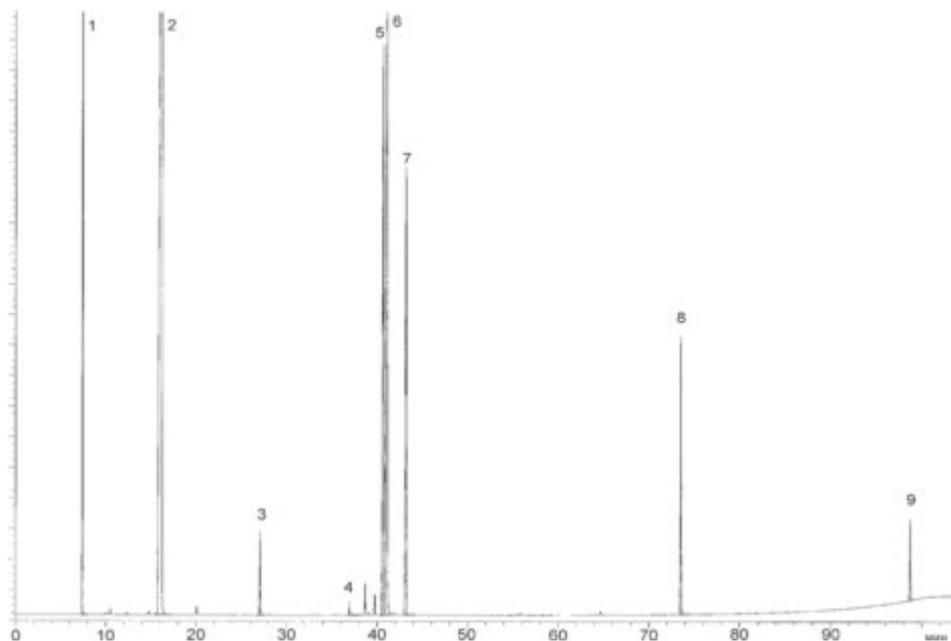
Растворимость в спирте (2.8.10).

Фальсификация. При необходимости может быть проведено испытание на один или более фальсификатов с помощью тонкослойной хроматографии (2.2.27), газовой хроматографии (2.2.28) с использованием хиральных колонок, при необходимости, или с помощью любого другого подходящего метода.

Хроматографический профиль. Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

Кроме условий пригодности хроматографической системы, указанных в частной фармакопейной статье, пригодность системы необходимо проверять с использованием следующего испытания, которое периодически проводят по схеме квалификации пригодности метода.

Хроматограмма на рисунке 2098-1 приведена в качестве примера.



1 – α -пинен; 2 – цинеол; 3 – гексанол;
 4 – деканаль; 5 – линалол; 6 – линалилцетат;
 7 – β -кариофиллен; 8 – эвгенол; 9 – бензилсалицилат.

Рисунок 2098-1. Хроматографический профиль эфирного масла

Раствор сравнения: ФСО эфирного масла. При необходимости раствор сравнения может быть разведен гептаном Р.

Условия хроматографирования:

- колонка: кварцевая капиллярная длиной 60 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем макрогола 20 000 Р (толщина слоя 0,25 мкм);
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость потока: 1,5 мл/мин;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- объем вводимой пробы: 1 мкл;
- деление потока: 1:500; деление потока может быть отрегулировано в зависимости от используемого прибора при условии, что нагрузка на колонку останется без изменений;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–15	70
	15–100	70 → 240
	100–105	240
Блок ввода проб		250
Детектор		270

Идентификация компонентов: компоненты идентифицируют, используя хроматограмму, прилагаемую к ФСО эфирного масла.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

- разрешение: не менее 1,5 между пиками линалола и линалилцетата;
- отношение сигнал/шум: не менее 100 для пика деканала;
- предельное содержание: процентное содержание каждого из 9 компонентов должно находиться в пределах, указанных в сопроводительных документах ФСО эфирного масла.

ХРАНЕНИЕ

В полностью наполненных плотноуккупоренных контейнерах в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- научное наименование использованного растительного сырья;
- при необходимости, тип и/или хемотип эфирного масла;
- при необходимости, способ получения;
- при необходимости, наименование и концентрацию всех добавленных антиоксидантов;
- при необходимости, дополнительные стадии процесса, не указанные в разделе «Определение».

ДОЗИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

01/2013:1502

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Glossa

Данная статья содержит определения и/или объяснения терминов, которые встречаются в тексте или используются в общих статьях на дозированные формы и соответствующих статьях с фармацевтикотехнологическими испытаниями (2.9). При необходимости дается ссылка на другие равнозначные термины, которые используются в других публикациях или контекстах.

Данная статья предназначена для справки.

Действующее вещество

Синонимы: активный ингредиент, активное вещество, активная субстанция, фармацевтическая субстанция, лекарственное вещество, активный фармацевтический ингредиент.

Дозированные формы с обычным высвобождением

Дозированные формы с обычным высвобождением – лекарственные средства с высвобождением действующего вещества/веществ, которое не меняется преднамеренно с помощью создания специального состава и/или способа производства лекарственного средства. Для твердого лекарственного средства характеристики растворения действующего вещества зависят, главным образом, от его внутренних свойств. Синоним: дозированная форма с моментальным высвобождением.

Дозированные формы с модифицированным высвобождением

Дозированные формы с модифицированным высвобождением – лекарственные средства, у которых скорость и/или место высвобождения действующего вещества/веществ отличаются от скорости высвобождения в дозированных формах с обычным высвобождением, назначаемых тем же способом. Такое преднамеренное изменение достигается при помощи специально разработанного состава и/или способа производства лекарственного средства. Дозированные формы с модифицированным высвобождением включают дозированные формы с пролонгированным высвобождением, замедленным высвобождением и прерывистым высвобождением.

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением – лекарственные средства с модифицированным высвобождением с более медленным высвобождением действующего вещества/веществ по сравнению с дозированными формами с обычным высвобождением, назначаемыми тем же способом. Пролонгированное высвобождение достигается при помощи специально разработанного состава и/или способа производства лекарственного средства. Синонимы: дозированные формы с длительным высвобождением.

Дозированные формы с замедленным высвобождением

Дозированные формы с замедленным высвобождением – лекарственные средства с модифицированным высвобождением, в которых высвобождение действующего вещества/веществ происходит с задержкой. Замедленное высвобождение достигается при помощи специально разработанного состава и/или способа производства лекарственного средства. К дозированным формам с замедленным высвобождением относятся кишечнорастворимые лекарственные средства, описанные в общих статьях на твердые дозированные лекарственные формы.

Дозированные формы с прерывистым высвобождением

Дозированные формы с прерывистым высвобождением – лекарственные средства с модифицированным высвобождением с последовательным высвобождением действующего вещества/веществ. Последовательное высвобождение достигается при помощи специально разработанного состава и/или способа производства лекарственного средства.

Коллоидная дисперсия

Коллоидная дисперсия – это система, в которой частицы коллоидного размера (примерно от 1 нм до 500 нм) любой природы (твердые, жидкие или газообразные) диспергированы в непрерывной фазе различного состава и/или состояния.

Лекарственные средства для парентерального применения большого объема

Растворы для инфузий и инъекций, выпускаемые в контейнерах с номинальным содержанием более 100 мл.

Лекарственные средства для парентерального применения малого объема

Растворы для инфузий и инъекций, выпускаемые в контейнерах с номинальным содержанием 100 мл или менее.

Носитель

Носитель – одно или более вспомогательных веществ, которые доставляют действующее вещество/вещества в жидком лекарственном средстве.

Основа

Основа – одно или более вспомогательных веществ, которые доставляют действующее вещество/вещества в мягком и твердом лекарственных средствах.

Раствор

Раствор – это смесь, образующая единую фазу, содержащую одно или более растворенных веществ, то есть веществ, диспергированных в молекулярном состоянии в растворителе или в смешивающихся растворителях.

Стандартный термин

Стандартный термин, который используется для описания лекарственной формы лекарственного средства, способов приема и контейнеров, устанавливается Фармакопеей и приводится в отдельной публикации по стандартным терминам.

Суспензия

Суспензия – это дисперсная система, содержащая твердые частицы, диспергированные в жидкой или мягкой непрерывной фазе, в которой твердые частицы практически нерастворимы.

Сфероиды

Сфероиды – это сферические или практически сферические гранулы, обычно с более высокой механической прочностью по сравнению с традиционными гранулами (как описано в соответствующей общей статье на дозированную форму). Они имеют гладкую ровную поверхность и размер, лежащий обычно в диапазоне от 200 мкм до 2,8 мм. Сфероиды получают любым подходящим методом.

Эмульсия

Эмульсия – это дисперсная система, представляющая собой смесь по крайней мере двух несмешивающихся друг с другом жидкостей. Одна из жидкостей диспергирована во второй в виде капелек.

01/2013:1163

Ophthalmica

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные лекарственные средства – стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и/или конъюнктиву или для введения в конъюнктивальный мешок.

Если это применимо, контейнеры для глазных лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Глазные лекарственные средства можно классифицировать как:

- глазные капли;
- глазные примочки;
- порошки для приготовления глазных капель и примочек;
- глазные мягкие лекарственные средства;

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке глазных лекарственных средств, в состав которых входят antimicrobные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в статье *5.1.3. Эффективность antimicrobных консервантов*.

Глазные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи *5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов*.

При производстве глазных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и их контроль.

При разработке глазных лекарственных средств должно быть доказано, что из однодозового контейнера, содержащего жидкое или мягкое лекарственное средство, может быть извлечено номинальное его содержимое. #В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного лекарственного средства испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта. #

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Глазные лекарственные средства должны выдерживать испытание на стерильность. Аппликаторы, прилагаемые отдельно, также должны выдерживать испытание на стерильность. Их извлекают из контейнера в асептических условиях и помещают в емкость с питательной средой до полного погружения. Инкубацию посевов и оценку результатов проводят в соответствии с требованиями испытания на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если иное не обосновано и не утверждено, хранят в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают названия всех добавленных antimicrobных консервантов.

Глазные капли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные капли – стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ и предназначенные для инстилляции в глаз.

Глазные капли могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимого осмотического давления, вязкости, создания или стабилизации необходимого значения рН, увеличения растворимости действующих веществ, обеспечения стабильности лекарственного средства. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на основное терапевтическое действие лекарственного средства и оказывать нежелательного местного раздражения.

Водные лекарственные средства, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать подходящие антимиикробные консерванты в необходимых концентрациях, за исключением тех случаев, когда само лекарственное средство обладает достаточным антимиикробным действием. Выбранные антимиикробные консерванты должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственного средства и сохранять эффективность в течение всего периода использования глазных капель.

Если глазные капли не содержат антимиикробных консервантов, они должны быть упакованы в однодозовые контейнеры либо в многодозовые контейнеры, предотвращающие микробное загрязнение после их вскрытия.

Глазные капли, предназначенные для использования при хирургических процедурах, не должны содержать антимиикробных консервантов и должны выпускаться в однодозовых контейнерах.

Глазные капли, представляющие собой растворы, в соответствующих условиях наблюдения должны быть практически прозрачными и практически свободными от частиц.

Глазные капли в виде суспензий могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, которая должна быть достаточно стабильной и обеспечивать необходимую дозу при введении.

Многодозовые лекарственные средства выпускают в таких контейнерах, которые позволяют дозировать по каплям. Если иное не обосновано и не утверждено, контейнер должен содержать не более 10 мл лекарственного средства.

ИСПЫТАНИЯ

Размер частиц. Если иное не обосновано и не утверждено, глазные капли в виде суспензий должны выдерживать следующее испытание: определенное количество суспензии вносят в счетную камеру или с помощью микропипетки наносят на предметное стекло и просматривают под микроскопом площадь, соответствующую 10 мкг твердого действующего вещества. Исходя из практических соображений, сначала образец просматривают при малом увеличении (например, $\times 50$), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем производят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от $\times 200$ до $\times 500$). Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого действующего вещества, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, и из них не более двух частиц с максимальным размером более 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

– для лекарственных средств в многодозовых контейнерах: срок хранения после вскрытия. Если иное не обосновано и не утверждено, этот срок не должен превышать 4 недели.

Глазные примочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные примочки – стерильные водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаза.

Глазные примочки могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимого осмотического давления, вязкости, создания или стабилизации необходимого значения рН. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства и не должны оказывать нежелательное местное раздражение. Водные растворы глазных лекарственных средств,

выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать подходящие антимикробные консерванты в необходимых концентрациях, за исключением тех случаев, когда само лекарственное средство обладает достаточным антимикробным действием. Выбранные антимикробные консерванты должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственного средства и сохранять эффективность в течение всего периода использования глазных примочек.

Если глазные примочки не содержат антимикробных консервантов, они должны быть упакованы в однодозовые контейнеры. Глазные примочки, предназначенные для использования при хирургических процедурах и для оказания первой медицинской помощи, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться только в однодозовых контейнерах.

Глазные примочки в соответствующих условиях наблюдения должны быть практически прозрачными и практически свободными от частиц. Если иное не обосновано и не утверждено, многодозовый контейнер должен содержать не более 200 мл глазной примочки.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

– для однодозовых контейнеров указывают, что содержимое должно использоваться только один раз;

– для лекарственных средств в многодозовых контейнерах: срок хранения после вскрытия. Если иное не обосновано и не утверждено, этот срок не должен превышать 4 недели.

Порошки для приготовления глазных капель и примочек

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления глазных капель и примочек – это сухие стерильные лекарственные средства, которые перед применением растворяют или суспендируют в предписанной стерильной жидкости. Они могут содержать вспомогательные вещества, которые облегчают растворение или диспергирование и предотвращают агрегацию частиц, обеспечивают необходимое осмотическое давление, создают или стабилизируют необходимое значение pH или обеспечивают стабильность лекарственного средства.

После растворения или диспергирования они должны соответствовать требованиям для глазных капель или примочек соответственно.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Однодозовые порошки для приготовления глазных капель и примочек должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Порошки для приготовления глазных капель и примочек в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Порошки для приготовления глазных капель и примочек в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Глазные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные мягкие лекарственные средства – это однородные стерильные мази, кремы или гели, предназначенные для нанесения на конъюнктиву или веки. Они содержат одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе.

Глазные мягкие лекарственные средства должны соответствовать требованиям статьи *Мягкие лекарственные средства для наружного применения*. Основа не должна раздражать конъюнктиву.

Глазные мягкие лекарственные средства упаковывают в стерильные необратимо сжимаемые мелкоемкие тубы со встроенным или приложенным стерильным наконечником. Если иное не обосновано и не утверждено, содержимое тубы должно быть не более 10 г. Тубы должны быть плотно закупорены, чтобы предотвращать микробное загрязнение. Глазные мягкие лекарственные средства также можно выпускать в специально предназначенных однодозовых контейнерах. Контейнеры или наконечники туб должны быть такой формы, чтобы обеспечить введение без загрязнения.

ИСПЫТАНИЯ

Размер частиц. Глазные мягкие лекарственные средства, содержащие диспергированные твердые частицы, должны выдерживать следующее испытание: пробу, содержащую не менее 10 мкг твердого действующего вещества, осторожно наносят тонким слоем и просматривают под микроскопом всю площадь образца. Исходя из практических соображений, сначала образец просматривают при малом увеличении (например, $\times 50$), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем производят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от $\times 200$ до $\times 500$). Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого действующего вещества, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, и из них не более двух частиц с максимальным размером более 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

– для лекарственных средств в многодозовых контейнерах: срок хранения после вскрытия. Если иное не обосновано и не утверждено, этот срок не должен превышать 4 недели.

Глазные вставки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные вставки – стерильные твердые или мягкие лекарственные средства соответствующего размера и формы, предназначенные для введения в конъюнктивальный мешок для создания окулярного эффекта. Они обычно состоят из матрицы, в которую включено действующее вещество, или действующее вещество окружено мембраной, контролирующей скорость высвобождения. Действующее вещество должно иметь достаточную растворимость в физиологической жидкости и высвободиться за определенный период времени.

Каждая глазная вставка выпускается в индивидуальном стерильном контейнере.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство глазных вставок должно обеспечивать необходимое высвобождение действующего вещества.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Глазные вставки должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Глазные вставки должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А).

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- если это необходимо, общее количество действующего вещества в одной вставке;
- при необходимости, дозу, высвобождаемую за единицу времени.

01/2013:0499

ГРАНУЛЫ

Granulata

Требования к гранулам, используемым для приготовления растворов или суспензий для внутреннего (орального) применения, приведены в статье Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы – лекарственные средства, состоящие из твердых сухих, достаточно прочных агрегатов частиц порошка. Гранулы предназначены для приема внутрь. Некоторые из них предназначены для глотания в целом виде, некоторые подлежат разжевыванию, некоторые растворяют или диспергируют перед применением в воде или другой подходящей жидкости.

Гранулы содержат одно или более действующих веществ с или без наполнителей и, при необходимости, могут содержать красители и ароматизаторы, разрешенные к применению уполномоченным органом.

Гранулы выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах. Каждую дозу гранул из многодозового контейнера извлекают при помощи соответствующего приспособления для отмеривания предписанного количества. Каждая доза однодозового лекарственного средства должна быть упакована в отдельный контейнер, например, пакетик или флакон.

Если это применимо, контейнеры для гранул должны соответствовать требованиям статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*.

Гранулы можно классифицировать как:

- гранулы «шипучие»;
- гранулы, покрытые оболочкой;
- гранулы кишечнорастворимые;
- гранулы с модифицированным высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации гранул предпринимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые гранулы должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как

указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Гранулы в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Гранулы в однодозовых контейнерах, за исключением гранул, покрытых оболочкой, должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера (2.9.27). Гранулы в многодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера.

ХРАНЕНИЕ

Если лекарственное средство содержит летучие вещества или содержимое должно быть защищено, хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гранулы «шипучие»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы «шипучие» – гранулы, не покрытые оболочкой, главным образом содержащие кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, которые при наличии воды быстро вступают в реакцию с выделением углекислого газа. Они предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Одну дозу гранул «шипучих» помещают в лабораторный стакан, содержащий 200 мл воды *P* при температуре от 15 °С до 25 °С; выделяются многочисленные пузырьки газа. Когда выделение газа вокруг отдельных частиц прекращается, гранула считается распавшейся в результате растворения или диспергирования в воде. Повторяют процедуру на пяти других дозах. Гранулы выдерживают испытание, если каждая из шести доз распадается в течение не более 5 мин.

ХРАНЕНИЕ

Хранят в воздухонепроницаемых контейнерах.

Гранулы, покрытые оболочкой

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы, покрытые оболочкой – лекарственные средства в многодозовых контейнерах, обычно состоящие из гранул, покрытых одним или несколькими слоями смеси из различных вспомогательных веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

Вещества, используемые для получения оболочки, обычно наносят в виде раствора или суспензии в условиях, в которых происходит испарение растворителя.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Гранулы с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы с модифицированным высвобождением – гранулы, покрытые оболочкой или без оболочки, полученные с использованием специальных вспомогательных веществ или специальных способов, которые, отдельно или вместе, предназначены для изменения скорости, места или времени высвобождения действующего вещества.

К гранулам с модифицированным высвобождением относятся гранулы с пролонгированным и замедленным высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Гранулы кишечнорастворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы кишечнорастворимые – гранулы с модифицированным высвобождением, которые устойчивы к действию желудочного сока и способны высвободить действующее вещество или вещества в кишечном соке. Это достигается покрытием гранул материалом, устойчивым к желудочному соку, или другими подходящими способами.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, которое подтверждает, что технология обеспечивает необходимое высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

01/2013:РБ0006

#ДРАЖЕ

Dragee

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Драже – твердые дозированные лекарственные средства, содержащие одно или более действующих веществ, полученные путем многократного наслаивания действующих и вспомогательных веществ и предназначенные для орального применения.

ПРОИЗВОДСТВО

Драже обычно получают путем многократного наслаивания (дражирования) действующих и вспомогательных веществ на сахарную крупку или другой подходящий носитель.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (2.9.6). Драже должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А) независимо от содержания в них действующего вещества

или веществ, если нет других указаний в частной статье. Данное испытание не проводится для поливитаминных лекарственных средств и для лекарственных средств, содержащих микроэлементы, если нет других указаний в частной статье.

Однородность массы. Испытание проводят по методике, указанной в статье 2.9.5. *Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства.* Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы более чем на $\pm 15\%$, если нет других указаний в частной статье. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы более чем на $\pm 30\%$ или на величину, в два раза превышающую установленную в частной статье норму отклонения.

Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ или если нет других указаний в частной статье.

Распадаемость. Драже должны выдерживать испытание, описанное в общей статье 2.9.1. *Распадаемость таблеток и капсул.* В качестве жидкой среды используют воду Р. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 60 мин, если нет других указаний в частной статье, и исследуют состояние драже. Если драже не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих шести драже без дисков. Лекарственное средство выдерживает испытание, если все шесть драже распались.

Драже для разжевывания испытанию на распадеемость не подлежат.

Растворение (2.9.3). Драже должны выдерживать испытание, если нет других указаний в частной статье. Испытание проводят для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание по показателю «Распадаемость» не требуется.

01/2013:1239

ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ РЕЗИНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

Masticabilia gummis medicata

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные жевательные резинки – твердые дозированные лекарственные средства с основой, состоящей главным образом из резины, предназначенные для жевания, но не глотания.

Лекарственные жевательные резинки содержат одно или несколько действующих веществ, которые высвобождаются при жевании. В результате растворения или диспергирования действующих веществ в слюне, жевательные резинки используют:

- для местного лечения заболеваний полости рта;
- для системного лечения после всасывания через слизистую щек или желудочно-кишечного тракта.

ПРОИЗВОДСТВО

Лекарственные жевательные резинки изготавливают из основы – безвкусной жевательной резины, которая состоит из натуральных или синтетических эластомеров. Они могут содержать вспомогательные вещества, такие как наполнители, смягчители, подсластители, вкусовые добавки, стабилизаторы, пластификаторы и красители, разрешенные к применению уполномоченным органом.

Лекарственные жевательные резинки изготавливают путем или прессования, или размягчения, или сплавления основы резины с другими веществами, которые добавляют последовательно. В последнем случае жевательные резинки обрабатывают для придания резинке товарного вида. Жевательные лекарственные резинки могут быть покрыты, например, если необходима защита от влаги и света.

Если иное не обосновано и не утверждено, проводят испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ. Для этого может быть использован

метод 2.9.25. *Высвобождение действующего вещества из лекарственных жевательных резинок.*

В процессе производства, упаковки, хранения и реализации лекарственных жевательных резинок предпринимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Лекарственные жевательные резинки должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственные жевательные резинки с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А). Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Непокрытые оболочкой жевательные резинки и, если нет других указаний в частной статье, покрытые оболочкой жевательные резинки должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

ХРАНЕНИЕ

Непокрытые оболочкой лекарственные жевательные резинки хранят в защищенном от воздействия влаги и света месте, если нет других указаний в частной статье.

01/2013:0672

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Praeparationes liquidae ad usum peroraliae

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие лекарственные средства для внутреннего (орального) применения представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем носителе; они могут также состоять только из жидких действующих веществ (жидкости для внутреннего применения).

Некоторые лекарственные средства для внутреннего применения изготавливают разведением жидких концентратов, порошков или гранул для приготовления растворов или суспензий для внутреннего применения, капель для внутреннего применения или сиропов, используя соответствующий растворитель.

Растворитель для всех лекарственных средств для внутреннего применения выбирают исходя из природы действующего вещества или веществ: он должен обеспечивать органолептические свойства лекарственному средству в зависимости от его предназначения.

Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения могут содержать подходящие antimicrobные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества, которые обеспечивают диспергирование, суспендирование, а также загустители, эмульгаторы, вещества, предназначенные для создания или стабилизации рН, для обеспечения смачивания и растворимости, стабилизаторы, ароматизаторы, вкусовые добавки и красители, разрешенные к применению уполномоченным органом.

Эмульсии могут расслаиваться, однако быстро восстанавливаются при взбалтывании. Суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Если это применимо, контейнеры для жидких лекарственных средств для внутреннего применения должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения можно классифицировать как:

- растворы, эмульсии и суспензии для внутреннего применения;
- порошки и гранулы для приготовления растворов и суспензий для внутреннего применения;
- капли для внутреннего применения;
- порошки для приготовления капель для внутреннего применения;
- сиропы;
- порошки и гранулы для приготовления сиропов.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке жидких лекарственных средств для внутреннего применения, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов описаны в статье *5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов*.

При разработке жидких лекарственных средств для внутреннего применения должно быть доказано, что из однодозового контейнера, содержащего лекарственное средство, может быть извлечено номинальное его содержимое.[#] В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного жидкого лекарственного средства для внутреннего применения испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта.[#]

При производстве, упаковке, хранении и реализации жидких лекарственных средств для внутреннего применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

При производстве лекарственных средств для внутреннего применения, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Растворы, суспензии и эмульсии в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (*2.9.40*) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (*2.9.6*). Если нет других указаний в частной статье, жидкие лекарственные средства в виде суспензий в однодозовых контейнерах должны выдерживать следующее испытание: после взбалтывания освобождают каждый контейнер как можно полнее и проводят испытание на определение содержания действующего вещества в каждом контейнере. Лекарственное средство должно выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В).

Однородность массы. Жидкие лекарственные средства в виде растворов или эмульсий в однодозовых контейнерах должны выдерживать следующее испытание: освобождают каждый из 20 контейнеров как можно полнее, взвешивают содержимое каждого контейнера и определяют среднюю массу содержимого. Масса содержимого не

более чем двух контейнеров может отклоняться более чем на 10 % от средней массы, масса содержимого ни одного контейнера не должна отклоняться более чем на 20 %.

Доза и однородность дозирования капель для внутреннего применения. Количество капель, соответствующее одной дозе, с помощью капающего или дозирующего устройства помещают в мерный цилиндр. Скорость капания не должна превышать 2 капли в секунду. Жидкость взвешивают, прибавляют еще одну дозу и вновь взвешивают; повторное прибавление с последующим взвешиванием проводят до тех пор, пока не будет взвешено 10 доз. Определяют среднюю массу дозы. Масса ни одной дозы не должна отклоняться более чем на 10 % от средней массы. Суммарная масса 10 доз не должна отличаться более чем на 15 % от номинальной массы 10 доз. Если необходимо, измеряют общий объем 10 доз. Объем не должен отличаться более чем на 15 % от номинального объема 10 доз.

Однородность массы доз в многодозовых контейнерах (2.9.27). Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения в многодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера. Данный раздел не распространяется на капли для внутреннего применения.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают названия всех добавленных антимикробных консервантов.

Растворы, эмульсии и суспензии для внутреннего применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы, эмульсии и суспензии для внутреннего применения выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах. Каждая доза из многодозового контейнера применяется с помощью подходящего дозирующего приспособления, предназначенного для измерения предписанного объема. Приспособление обычно представляет собой мерную ложку или стаканчик вместимостью 5 мл или кратной обозначенному объему, либо оральная шприц для другого объема.

Порошки и гранулы для приготовления растворов и суспензий для внутреннего применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и гранулы для приготовления растворов и суспензий для внутреннего применения в основном соответствуют определениям статьи *Порошки для внутреннего применения* или статьи *Гранулы соответственно*. Они могут содержать также вспомогательные вещества, которые способствуют диспергированию или растворению или предотвращают агрегацию частиц.

После растворения или суспендирования они должны соответствовать требованиям, которые предъявляют к растворам или суспензиям для внутреннего применения соответственно.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые порошки и однодозовые гранулы должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Порошки или гранулы в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного

действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Порошки и гранулы в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- способ приготовления раствора или суспензии;
- условия и срок хранения после приготовления.

Капли для внутреннего применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капли для внутреннего применения – это растворы, эмульсии или суспензии, которые принимают малыми объемами (каплями) с помощью подходящего дозирующего устройства.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают количество капель в одном миллилитре или грамме лекарственного средства, если доза измеряется в каплях.

Порошки для приготовления капель для внутреннего применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления капель для внутреннего применения в основном соответствуют определениям статьи *Порошки для внутреннего применения*. Они могут содержать вспомогательные вещества, облегчающие растворение или диспергирование в соответствующем растворителе или предотвращающие агрегацию частиц.

После растворения или суспендирования они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к каплям для внутреннего применения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые порошки для приготовления капель для внутреннего применения должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Порошки для приготовления капель для внутреннего применения в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Порошки для приготовления капель для внутреннего применения в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сиропы – это жидкие густоватые лекарственные средства, характеризующиеся сладким вкусом. Они могут содержать сахарозу в концентрации не менее 45 % (м/м). Сладкий вкус может быть достигнут использованием других полиолов или подсластителей. Сиропы обычно содержат ароматизаторы или другие вкусовые добавки. Каждая доза из многодозового контейнера применяется при помощи подходящего дозирующего приспособления, предназначенного для измерения предписанного объема. Приспособление обычно представляет собой мерную ложку или стаканчик вместимостью 5 мл или кратной обозначенному объему.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают наименование и концентрацию полиола или подсластителя.

Порошки и гранулы для приготовления сиропов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и гранулы для приготовления сиропов в основном соответствуют определениям статьи Порошки для внутреннего применения или статьи Гранулы соответственно. Они могут содержать вспомогательные вещества, облегчающие растворение.

После растворения они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к сиропам.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые порошки и гранулы для приготовления сиропа должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Однодозовые порошки и гранулы для приготовления сиропа с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Однодозовые порошки и гранулы для приготовления сиропа должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

01/2013:0927

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Praeparationes liquidae ad usum dermicum

Требования данной статьи не распространяются на лекарственные средства, предназначенные для системного действия, если не обосновано и не утверждено иначе.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие лекарственные средства для наружного применения – это различные по вязкости лекарственные средства, предназначенные для местного или трансдермального высвобождения действующих веществ. Это растворы, эмульсии или суспензии, которые

содержат одно или более действующих веществ в соответствующем носителе. Они могут содержать соответствующие антимиикробные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества, такие как стабилизаторы, эмульгаторы и загустители.

Эмульсии могут расслаиваться, но легко восстанавливаются при взбалтывании. Суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Если это применимо, контейнеры для жидких лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Жидкие лекарственные средства, выпускаемые в контейнерах под давлением, должны соответствовать требованиям статьи *Лекарственные средства, находящиеся под давлением*.

Лекарственные средства, предназначенные для применения на сильно поврежденных кожных покровах, должны быть стерильными.

Лекарственные средства для наружного применения можно классифицировать как:

- шампуни;
- пены для кожи.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке жидких лекарственных средств для наружного применения, в состав которых входят антимиикробные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в статье *5.1.3. Эффективность антимиикробных консервантов*.

При разработке жидких лекарственных средств для наружного применения должно быть доказано, что из однодозового контейнера, содержащего лекарственное средство, может быть извлечено номинальное его содержимое. #В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного жидкого лекарственного средства для наружного применения испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта.#

При производстве, упаковке, хранении и реализации жидких лекарственных средств для наружного применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Стерильные жидкие лекарственные средства для наружного применения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи *5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов*.

При производстве жидких лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если лекарственное средство стерильно, его хранят в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- названия всех добавленных антимиикробных консервантов;
- «стерильно», если необходимо.

Шампуни

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Шампуни – это жидкие или иногда мягкие лекарственные средства, предназначенные для применения на коже головы и последующего смывания их водой. При растирании с водой они обычно образуют пену.

Шампуни являются эмульсиями, суспензиями или растворами. Они обычно содержат поверхностно-активные вещества.

Пены для кожи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пены для кожи должны соответствовать требованиям статьи *Пены медицинские*.

01/2013:0016

КАПСУЛЫ

Capsulae

Требования данной статьи необязательны для лекарственных средств, изготовленных в виде капсул, предназначенных к применению не оральным, а другим способом. Требования к таким лекарственным средствам приведены в других общих статьях, например Лекарственные средства для ректального применения или Лекарственные средства для вагинального применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы – твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости. Капсула содержит одну дозу действующего вещества или веществ и предназначена для орального применения.

Оболочки капсул изготавливают из желатина или других веществ, консистенция оболочки может быть обеспечена путем добавления таких веществ, как глицерин или сорбит. В состав оболочки могут входить такие вспомогательные вещества, как поверхностно-активные вещества, непрозрачные наполнители, антимикробные консерванты, подсластители, красители, разрешенные к применению уполномоченным органом, ароматизаторы и др. Поверхность капсул может быть маркирована.

Содержимое капсул может быть твердым, жидким или пастообразным. Оно состоит из одного или более действующих веществ и вспомогательных веществ, таких как растворители, разбавители, смазывающие, разрыхляющие вещества и др., или без вспомогательных веществ. Содержимое капсул не должно разрушать оболочку. Однако под воздействием пищеварительных соков оболочка, напротив, должна высвободить содержимое капсул.

Контейнеры для капсул должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*, если нет других указаний в частной статье.

Капсулы могут быть классифицированы как:

- капсулы твердые;
- капсулы мягкие;
- капсулы кишечнорастворимые;
- капсулы с модифицированным высвобождением;
- облатки.

ПРОИЗВОДСТВО

В процессе производства, упаковки, хранения и реализации капсул принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Капсулы должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Капсулы с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Капсулы должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение. Испытание проводят для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Если проводится испытание по показателю «Растворение», испытание по показателю «Распадаемость» не требуется.

ХРАНЕНИЕ

Хранят при температуре не выше 30 °С.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают названия всех добавленных антимикробных консервантов.

Капсулы твердые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы твердые имеют оболочку, состоящую из двух предварительно изготовленных частей цилиндрической формы, один конец которых закруглен и закрыт, а другой конец открыт.

ПРОИЗВОДСТВО

Действующее вещество или вещества, обычно в твердом состоянии (в виде порошка или гранул), засыпают в одну из частей оболочки и закрывают второй частью. Надежность закрытия капсулы может быть усилена соответствующими способами.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Капсулы твердые должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток и капсул (2.9.1). В качестве жидкой среды используют воду Р. Если указано в частной статье, в качестве жидкой среды может быть использована 0,1 М кислота хлористоводородная или искусственный желудочный сок Р. Если капсула всплывает на поверхность воды, следует использовать диск. Прибор включают на 30 мин, если нет других указаний в частной статье.

Капсулы мягкие

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы мягкие обычно имеют более толстую оболочку, чем капсулы твердые. Оболочка цельная и имеет различные формы.

ПРОИЗВОДСТВО

Капсулы мягкие обычно формируют, заполняют и запечатывают в одной операции, но для экстемпорального изготовления могут быть использованы предварительно изготовленные оболочки. Оболочка может содержать действующее вещество.

Жидкости могут быть заключены в капсулу непосредственно; твердые вещества обычно растворяют или диспергируют в подходящем растворителе для получения раствора или суспензии пастообразной консистенции.

Возможна частичная миграция компонентов содержимого капсулы в оболочку и наоборот, обусловленная природой контактирующих материалов и поверхностей.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Капсулы мягкие должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток и капсул (2.9.1). В качестве жидкой среды используют воду Р. Если указано в частной статье, в качестве жидкой среды может быть использована 0,1 М кислота хлористоводородная или искусственный желудочный сок Р. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Жидкие действующие вещества, распределенные в мягкой капсуле, могут обволакивать диск; в таких случаях или если указано в частной статье, диск не используют. Прибор включают на 30 мин, если нет других указаний в частной статье, и исследуют состояние капсул. Если капсулы не полностью распались из-за прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих шести капсулах без дисков.

Капсулы с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы с модифицированным высвобождением – твердые или мягкие капсулы, которые имеют в составе содержимого или оболочки, или в том и другом одновременно специальные вспомогательные вещества или изготовлены специальным методом, предназначенные для изменения скорости, места или времени высвобождения действующего вещества или веществ. К капсулам с модифицированным высвобождением относятся капсулы с пролонгированным и замедленным высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

Капсулы кишечнорастворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы кишечнорастворимые – капсулы с замедленным высвобождением, которые должны быть устойчивыми к действию желудочного сока и высвобождать действующее вещество или вещества в кишечном соке. Как правило, они изготовлены путем заполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой или, в некоторых случаях, путем покрытия твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой (кишечные капсулы).

ПРОИЗВОДСТВО

Для капсул, заполненных гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой, проводят испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Для капсул с кислотоустойчивой оболочкой проводят испытание на распадаемость (2.9.1) со следующими изменениями: в качестве жидкой среды используют 0,1 М кислоту хлористоводородную и прибор включают на 2 ч, если нет других указаний в частной статье, без дисков. Исследуют состояние капсул. Время устойчивости в кислой среде колеблется в зависимости от состава. Обычно оно составляет от 2 ч до 3 ч, но в любом

случае оно должно быть не менее 1 ч. Ни одна из капсул не должна обнаруживать признаков распада или разрывов, через которые возможен выход содержимого. Кислоту заменяют *фосфатным буферным раствором рН 6,8 Р*. Если указано в частной статье, может быть использован буферный раствор рН 6,8 с добавлением *порошка панкреатина Р* (например, 0,35 г *порошка панкреатина Р* на 100 мл буферного раствора). В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 60 мин и исследуют капсулы. Если капсулы не выдержали испытание из-за прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих шести капсулах без дисков.

Растворение. Для капсул, заполненных гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой, проводят испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанным в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Облатки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Облатки – твердые лекарственные средства с твердой оболочкой, содержащие одну дозу действующего вещества или веществ. Оболочка облатки изготавливается из пресного хлеба, изготовленного обычно из рисовой муки, и состоит из двух предварительно изготовленных плоских цилиндрических частей. Перед применением облатку погружают в воду на несколько секунд, затем проглатывают, запивая водой.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают способ применения облатки.

01/2013:1164

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Vaginalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для вагинального применения – это жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для применения во влагалище обычно с целью обеспечения местного действия. Они содержат одно или более действующих веществ в подходящей основе.

Где это применимо, контейнеры для лекарственных средств для вагинального применения должны соответствовать требованиям статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*.

Лекарственные средства для вагинального применения можно классифицировать как:

- пессарии;
- вагинальные таблетки;
- вагинальные капсулы;
- вагинальные растворы, эмульсии и суспензии;
- таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий;
- мягкие лекарственные средства для вагинального применения;
- вагинальные пены;
- вагинальные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке должно быть доказано, что из однодозового контейнера, содержащего жидкое или мягкое лекарственное средство, может быть извлечено номинальное его содержимое. [#]В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного лекарственного средства для вагинального применения испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта.[#]

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для вагинального применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Жидкие и мягкие лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц. Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность массы или на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А для вагинальных таблеток или тест В для пессариев и вагинальных капсул), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержания которых соответствуют указанным выше условиям.

Однородность массы (2.9.5). Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение. Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества (веществ) из однодозовых твердых лекарственных средств проводят испытание, например, одним из способов, описанных в статьях 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм* или 2.9.42. *Тест «Растворение» для липофильных твердых дозированных форм*.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание по показателю «Распадаемость» не требуется.

Пессарии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пессарии – это твердые однодозовые лекарственные средства. Пессарии могут быть различной формы, обычно яйцевидной; по объему и консистенции должны соответствовать вагинальному применению.

Пессарии содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе, которая растворяется или диспергируется в воде или расплавляется при температуре тела. В состав пессариев, при необходимости, могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смачивающие вещества, антимикробные консерванты, а также красители, разрешенные к применению уполномоченным органом.

ПРОИЗВОДСТВО

Пессарии обычно изготавливают методом выливания. При производстве пессариев принимают меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц. При необходимости действующее вещество (вещества) предварительно измельчают и просеивают через подходящее сито.

Если пессарии изготавливают методом выливания, приготовленную массу предварительно расплавляют при нагревании и разливают в соответствующие формы. Пессарии затвердевают при охлаждении. Чтобы обеспечить процесс затвердевания, вводят

такие вспомогательные вещества, как твердый жир, макроголы, масло какао, различные гелеобразующие смеси, например, состоящие из желатина, воды и глицерина.

Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из пессариев, предназначенных для пролонгированного местного действия, проводят подходящее испытание.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.2). Если пессарии не предназначены для местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание. Если иное не согласовано и не утверждено, состояние пессариев исследуют через 60 мин.

Вагинальные таблетки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные таблетки – это твердые однодозовые лекарственные средства, в общем сходные определением таблеток без оболочки или таблеток, покрытых оболочкой, приведенным в статье *Таблетки*.

ПРОИЗВОДСТВО

Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из вагинальных таблеток, предназначенных для пролонгированного местного действия, проводят подходящее испытание.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.2). Если вагинальные таблетки не предназначены для местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание (специальный метод для вагинальных таблеток). Если иное не обосновано и не утверждено, состояние вагинальных таблеток исследуют через 30 мин.

Вагинальные капсулы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные капсулы (пессарии с оболочкой) – это твердые однодозовые лекарственные средства, в общем сходные с мягкими капсулами, описанными в статье *Капсулы*, отличающиеся только формой и размером. Вагинальные капсулы могут иметь различную форму, обычно яйцевидную. Они должны быть гладкими и иметь однородный внешний вид.

ПРОИЗВОДСТВО

Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из вагинальных капсул, предназначенных для пролонгированного местного действия, проводят подходящее испытание.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.2). Если вагинальные капсулы не предназначены для местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание. Если иное не согласовано и не утверждено, состояние вагинальных капсул исследуют через 30 мин.

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии – это жидкие лекарственные средства, предназначенные для местного действия, орошения или для применения с диагностической целью. Они могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимой вязкости, создания или стабилизации необходимого значения pH, повышения растворимости действующего вещества или веществ или обеспечения стабильности

лекарственного средства. Вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на основное действие лекарственного средства или, в используемых концентрациях, оказывать нежелательного местного раздражающего действия.

Вагинальные эмульсии могут расслаиваться, однако должны быстро восстанавливаться при взбалтывании. Вагинальные суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при введении.

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии обычно выпускают в однодозовых контейнерах, которые приспособлены для введения лекарственного средства во влагалище или снабжены подходящей насадкой.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве вагинальных суспензий принимают меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц, с учетом способа применения лекарственного средства.

Таблетки для приготовления вагинальных растворов или суспензий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий – это однодозовые лекарственные средства, которые растворяют или диспергируют в воде непосредственно перед применением. Они могут содержать вспомогательные вещества, которые способствуют растворению или диспергированию или предотвращают агрегацию частиц.

За исключением испытания на распадаемость, таблетки для приготовления растворов или суспензий для вагинального применения должны соответствовать определению, приведенному в статье Таблетки.

После растворения или диспергирования они должны выдерживать требования, которые предъявляют к вагинальным растворам или суспензиям соответственно.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки для приготовления вагинальных растворов или суспензий должны выдерживать испытание, при этом используют воду *P* при температуре от 15 °C до 25 °C и 6 таблеток. Состояние таблеток исследуют через 3 мин. Должны распасться все 6 таблеток.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- способ приготовления вагинальных растворов или суспензий;
- условия и срок хранения раствора или суспензии после приготовления.

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К мягким лекарственным средствам для вагинального применения относятся мази, крема или гели.

Они обычно представляют собой однодозовые лекарственные средства в контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения должны выдерживать требования статьи *Мягкие лекарственные средства для наружного применения*.

Вагинальные пены

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные пены должны соответствовать требованиям статьи *Пены медицинские*.

Вагинальные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные тампоны – это твердые однодозовые лекарственные средства, предназначенные для введения во влагалище на определенное время.

Они должны соответствовать требованиям статьи *Тампоны медицинские*.

01/2013:0671

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

Inhalanda

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для ингаляций – это жидкие или твердые лекарственные средства в виде паров или аэрозолей, предназначенные для получения местного или системного эффекта при поступлении в дыхательные пути. Лекарственные средства для ингаляции содержат одно или более активных веществ, которые растворяют или диспергируют в соответствующем носителе.

Лекарственные средства для ингаляций, в зависимости от типа лекарственного средства, содержат пропелленты, вспомогательные растворители, разбавители, antimicrobные консерванты, солюбилизующие и стабилизирующие агенты и др. Эти наполнители не должны оказывать неблагоприятное воздействие на функции слизистой дыхательных путей и ее ресничек.

Суспензии и эмульсии должны быстро восстанавливаться при встряхивании и оставаться достаточно стабильными, чтобы обеспечить однородность дозирования.

Лекарственные средства для ингаляций выпускают в многодозовых или однодозовых контейнерах. Лекарственные средства для ингаляций, выпускаемые в контейнерах под давлением, должны соответствовать требованиям статьи *Лекарственные средства, находящиеся под давлением*.

Лекарственные средства для ингаляций в виде аэрозолей (дисперсии твердых или жидких частиц в газовой среде) применяют при помощи одного из специальных приспособлений:

- распылителя (небулайзера);
- ингалятора (дозированного ингалятора, находящегося под давлением, дозированного ингалятора, находящегося без давления, сухопорошкового ингалятора).

Лекарственные средства для ингаляций могут быть классифицированы как:

- лекарственные средства, которые переводятся в парообразное состояние;
- жидкие лекарственные средства для распыления;
- дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся под давлением;
- дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления;
- порошковые ингаляции.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке лекарственных средств для ингаляций, в состав которых входят antimicrobные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям статьи *5.1.3. Эффективность antimicrobных консервантов*.

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для ингаляций принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

При оценке однородности высвобождаемой дозы из многодозового ингалятора недостаточно оценить только один ингалятор. Производители должны предоставить методику оценки однородности высвобождаемых доз из разных ингаляторов (межингаляторная однородность доз) и методику оценки однородности высвобождаемых доз из одного ингалятора (внутриингаляторная однородность доз). Процедура для

внутриингаляторного испытания должна оценивать 10 специфицированных доз, собранных в начале, середине и конце количества доз, указанных на маркировке ингалятора.

МАРКИРОВКА

На этикетке дозированных ингаляторов должно быть указано:

- высвобождаемая доза; если доза является отмеренной или предварительно выделенной, на этикетке указывают отмеренную или предварительно выделенную дозу;
- при необходимости, количество нажатий на ингалятор для получения минимальной рекомендованной дозы;
- число доз в ингаляторе.

Если это применимо, на этикетке также указывают названия всех входящих в состав лекарственного средства антимикробных консервантов.

Лекарственные средства, которые переводятся в парообразное состояние

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства, которые переводятся в парообразное состояние, представляют собой растворы, дисперсии или твердые лекарственные средства. Обычно в них добавляют горячую воду и образующийся пар вдыхают.

Жидкие лекарственные средства для распыления

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие лекарственные средства для распыления преобразуются в аэрозоли при помощи распылителей или дозированных распылителей для растворов, суспензий и эмульсий.

Жидкие лекарственные средства для распыления, которые представляют собой концентрат, перед применением разводят в предписанном объеме указанной жидкости. Жидкие лекарственные средства для распыления могут также быть приготовлены из порошков.

Значение рН жидких лекарственных средств в распылителях непрерывного действия должно быть не менее 3 и не более 10.

Жидкие лекарственные средства для распыления, которые выпускают в многодозовых контейнерах, могут содержать антимикробные консерванты, за исключением лекарственных средств, которые сами обладают антимикробными свойствами.

Выпускаемые в многодозовых контейнерах жидкие лекарственные средства для распыления, которые не содержат антимикробные консерванты и которые не обладают антимикробными свойствами, должны быть стерильными и выпускаться в контейнерах, предотвращающих микробное загрязнение содержимого при хранении и использовании.

Если иное не обосновано и не утверждено, жидкие лекарственные средства для распыления, выпускаемые в однодозовых контейнерах, должны быть стерильными и не должны содержать антимикробных консервантов.

Распылители непрерывного действия представляют собой приспособления, преобразующие жидкости в аэрозоли при помощи высокого давления газа, ультразвука или под другим воздействием. Они позволяют вдыхать необходимую дозу лекарственного средства с определенной скоростью. При этом образуются частицы определенного размера, что позволяет распределяться лекарственному средству в легких.

Распылители могут быть инициализироваться вдохом или могут включать в состав приспособления для синхронизации или модификации действий распылителя с дыханием пациента.

ПРОИЗВОДСТВО

Скорость высвобождения действующего вещества и общее количество высвобожденного вещества определяют с использованием методов, описанных в общей статье 2.9.44. *Лекарственные средства для распыления: определение параметров.* Если обосновано и утверждено, могут использоваться иные прибор и методика.

Для жидких лекарственных средств для распыления, которые представляют собой растворы или суспензии, устанавливают распределение частиц по размеру, используя прибор и методику, описанные в общем разделе 2.9.44. *Лекарственные средства для распыления: определение параметров.* Если обосновано и утверждено, могут использоваться иные прибор и методика.

ИСПЫТАНИЯ

Жидкие лекарственные средства для распыления подготавливают, как указано в инструкции по применению.

Аэродинамическая оценка распыленных аэрозолей. Для жидких лекарственных средств для распыления, которые представляют собой суспензии, устанавливают массу мелких частиц, используя прибор и методику, описанные в общем разделе 2.9.44. *Лекарственные средства для распыления: определение параметров.* Если обосновано и утверждено, могут использоваться иные прибор и методика.

Дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся под давлением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся под давлением, представляют собой растворы, суспензии или эмульсии, которые выпускают в специальных контейнерах, снабженных дозирующим клапаном, и которые находятся под давлением с подходящими пропеллентами или подходящими смесями растворенных пропеллентов, которые могут выступать в роли растворителей.

Высвобождаемая доза – это доза, высвобожденная из ингалятора. Для некоторых лекарственных средств устанавливается доза, отмеренная дозатором. Доза, отмеренная дозатором, определяется путем прибавления количества, отложившегося в ингаляторе, к высвобожденной дозе. Она также может быть установлена непосредственно.

ПРОИЗВОДСТВО

Размер частиц вдыхаемого аэрозоля контролируют таким образом, чтобы постоянная их часть откладывалась в легких. Характеристики мелких частиц дозированного лекарственного средства для ингаляций, находящегося под давлением, устанавливают, используя метод, описанный в общем разделе 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц.*

Дозированные ингаляторы, находящиеся под давлением, испытывают на герметичность.

ИСПЫТАНИЯ

Для дозированных лекарственных средств для ингаляций, находящихся под давлением, инициализируемых вдохом, описанные ниже условия могут потребовать модификации.

Ингалятор подготавливают, как указано в инструкции по применению.

Однородность высвобождаемой дозы. Контейнеры, как правило, используют в перевернутом виде (клапаном вниз). Для контейнеров, которые применяются вертикально (клапаном вверх), используют методы испытания, позволяющие определять высвобожденную дозу.

Прибор для сбора дозы должен обеспечивать ее количественный сбор.

С этой целью может быть использован следующий прибор (рисунок 0671-1) и методика.

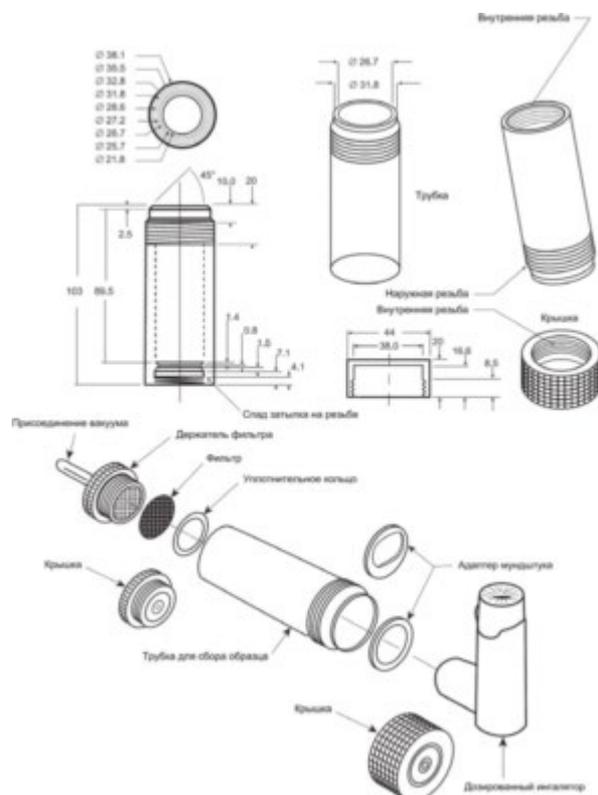


Рисунок 0671-1. Прибор для сбора дозы в дозированных лекарственных средствах, находящихся под давлением (размеры указаны в миллиметрах)

Прибор состоит из держателя фильтра в виде стального экрана, трубки для сбора образца, которая прижата или прикручена к держателю фильтра, и адаптера мундштука, который герметично соединяет трубку и мундштук. Используют адаптер мундштука, позволяющий лицевой стороне мундштука ингалятора находиться на одном уровне с лицевой стороной трубки для сбора образцов или на 2,5 мм ее нарезной части, в зависимости от ингалятора. Вакуумный ниппель соединяет систему, включающую в себя источник вакуума и регулятор потока. Источник должен быть отрегулирован таким образом, чтобы воздух проходил через всю конструкцию, включая фильтр и ингалятор, со скоростью 28,3 л/мин ($\pm 5\%$). Во избежание потерь действующего вещества в атмосферу воздух должен проходить через прибор постоянно. Основание держателя фильтра предназначено для фильтров диаметром 25 мм. Фильтр и другие составляющие части конструкции должны быть совместимы с действующим веществом и растворителями, которые используются для извлечения действующего вещества из фильтра. Один конец соединительной трубки сделан таким образом, чтобы прочно прижимать фильтр к держателю фильтра. В собранном виде соединения компонентов прибора должны быть герметичны, чтобы при воздействии вакуума на держатель фильтра весь воздух проходил через собирательную трубку ингалятора.

Если нет особых указаний в инструкции по применению, перед использованием ингалятор встряхивают в течение 5 с и выпускают и отбрасывают одну дозу. Перевернутый ингалятор разряжают в прибор, нажимая клапан на некоторое время, чтобы полностью выпустить порцию лекарственного средства. Повторяют процедуру необходимое количество раз, которое бы обеспечило отбор минимальной рекомендованной дозы. Количественно собирают содержимое прибора и определяют содержание действующего вещества.

Процедуру повторяют для двух других доз.

Сбрасывают несколько доз с интервалом не менее 5 с до тех пор, пока не останется $(n/2) + 1$ доз, где n – количество доз, указанное на этикетке, и собирают 4 дозы по описанной выше методике.

Опять сбрасывают несколько доз с интервалами не менее 5 с, пока не останется 3 дозы. Собирают три последние дозы по описанной выше методике.

Для лекарственных средств, содержащих более одного действующего вещества, испытание на однородность высвобождаемой дозы выполняют для каждого.

Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 % до 125 % среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 % до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75–125 %, испытание повторяют с использованием двух других ингаляторов. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75–125 % и все значения должны быть в пределах 65–135 %.

Размер частиц. Используют прибор и методику, описанные в общей статье 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц* (прибор С, D или E), рассчитывают дозу мелких частиц.

Число доз в ингаляторе. Берут один ингалятор и выпускают его содержимое. Клапан нажимают с интервалом не менее 5 с. Полученное количество доз должно быть не меньше значения, указанного на этикетке (это испытание можно выполнять параллельно с испытанием на однородность высвобожденной дозы).

Дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления

Дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления представляют собой растворы, суспензии или эмульсии для использования в ингаляторах, которые превращают жидкости в аэрозоли с использованием одной или нескольких форсунок, ультразвуковых колебаний или иных методов. Предварительно отмеренный или отмериваемый ингалятором объем жидкости, превращаемой в аэрозоль, имеет такой размер, что доза, высвобождаемая из ингалятора, может быть поглощена за один или более вдохов.

Дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления, которые выпускают в многодозовых контейнерах, могут содержать антимиикробные консерванты, за исключением лекарственных средств, которые сами обладают антимиикробными свойствами.

Выпускаемые в многодозовых контейнерах дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления, которые не содержат антимиикробные консерванты и которые не обладают антимиикробными свойствами, должны быть стерильными и выпускаться в контейнерах, предотвращающих микробное загрязнение содержимого при хранении и использовании.

Если иное не обосновано и не утверждено, дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся без давления, выпускаемые в однодозовых контейнерах, должны быть стерильными и не должны содержать антимиикробных консервантов.

ПРОИЗВОДСТВО

Размер частиц вдыхаемого аэрозоля контролируют таким образом, чтобы значительная их часть откладывалась в легких. Характеристики мелких частиц дозированного лекарственного средства для ингаляций, находящегося без давления, устанавливают, используя метод, описанный в общей статье 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц*. В качестве альтернативы может быть использован метод лазерной дифракции при условии, что он надлежащим образом валидирован по сравнению с методом 2.9.18 (прибор С, D или E).

ИСПЫТАНИЯ

Для дозированных лекарственных средств для ингаляций, находящихся без давления, инициализируемых вдохом, описанные ниже условия могут потребовать модификации.

Ингалятор готовят, как указано в инструкции по применению.

Однородность высвобождаемой дозы. Прибор для сбора дозы должен обеспечивать ее количественный сбор. Может использоваться прибор, описанный в испытании на однородность высвобождаемой дозы дозированных ингаляторов, находящихся под давлением.

Ингалятор разряжают в прибор. Повторяют процедуру необходимое количество раз, которое бы обеспечило отбор минимальной рекомендованной дозы. Количественно собирают содержимое прибора и определяют содержание действующего вещества.

Процедуру повторяют для двух других доз.

Сбрасывают несколько доз до тех пор, пока не останется $(n/2) + 1$ доз, где n – количество доз, указанное на этикетке, и собирают 4 дозы по описанной выше методике.

Опять сбрасывают несколько доз, пока не останется 3 дозы. Собирают три последние дозы по описанной выше методике.

Для лекарственных средств, содержащих более одного действующего вещества, испытание на однородность высвобождаемой дозы выполняют для каждого.

Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 % до 125 % среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 % до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75–125 %, испытание повторяют с использованием двух других ингаляторов. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75–125 % и все значения должны быть в пределах 65–135 %.

Если обосновано и утверждено, могут быть использованы иные прибор и методика.

Размер частиц. Используют прибор и методику, описанные в общей статье 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц* (прибор С, D или E), рассчитывают дозу мелких частиц. Испытание проводят по методике, описанной для дозированных лекарственных средств для ингаляций, находящихся под давлением, с соответствующей адаптацией для ингаляторов, находящихся без давления. В зависимости от характеристик дозированных лекарственных средств для ингаляций, находящихся без давления, может потребоваться контроль относительной влажности и/или температуры.

Число доз в ингаляторе. Выпускают содержимое одного ингалятора. Полученное количество доз должно быть не меньше значения, указанного на этикетке (это испытание можно выполнять параллельно с испытанием на однородность высвобожденной дозы).

Порошки для ингаляций

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для ингаляций выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах. Для более эффективного их использования действующие вещества могут быть в смеси с носителями. Порошки вводят с помощью порошковых ингаляторов. В системах, имеющих дозаторы, порошок используется в капсулах или в других удобных дозированных формах. В приспособлениях, содержащих резервуар для порошка, доза лекарственного средства отмеряется автоматически.

Высвобождаемая доза – это доза, высвобожденная из ингалятора. Для некоторых лекарственных средств указанная на этикетке доза представляет собой дозу, отмеренную дозатором, или предварительно диспергированную дозу. Доза, отмеренная дозатором, определяется путем прибавления части дозы, отложившейся на ингаляторе, к высвобожденной дозе. Она также может быть установлена непосредственно.

ПРОИЗВОДСТВО

Размер частиц вдыхаемого аэрозоля контролируют таким образом, чтобы постоянная их часть откладывалась в легких. Характеристики мелких частиц дозированного лекарственного средства для ингаляций, находящегося без давления, устанавливают, используя метод, описанный в общей статье 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц*.

ИСПЫТАНИЯ

Ингалятор подготавливают, как указано в инструкции по применению.

Однородность высвобождаемой дозы. Прибор для сбора дозы должен обеспечивать ее количественный сбор. Может использоваться прибор, описанный в испытании на однородность высвобождаемой дозы дозированных ингаляторов, находящихся под

давлением, при условии, что размеры трубки и фильтра позволят обеспечить измеренную скорость потока. Подходящая трубка описана в таблице 0671-1. Трубку присоединяют к системе в соответствии со схемой, указанной на рисунке 0671-2 и в таблице 0671-1.

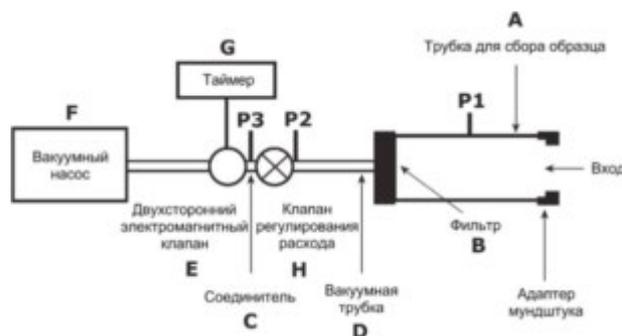


Рисунок 0671-2. Прибор для определения однородности дозы в порошковых ингаляторах

Таблица 0671-1

Спецификации прибора, используемого для порошковых ингаляторов и описанного на рисунке 0672-2

Код	Приспособление	Описание
A	Трубка для сбора образца	Приспособлена для количественного захвата высвобождаемой дозы, например, подобная трубке, описанной на рисунке 0671-1 с размерами 34,85 мм (внутренний диаметр) × 12 см (длина) (например, продукт номер XX40 047 00, Millipore Corporation, Bedford, MA 01732, США, с модифицированной отводящей трубкой с внутренним диаметром не менее 8 мм, снабженной продуктом Gelman, номер 61631), или аналогичная
B	Фильтр	47 мм фильтр, например, A/E фильтр из стекловолокна (Gelman Sciences, Ann Arbor, MI 48106, США, или аналогичный)
C	Соединитель	Внутренний диаметр не менее 8 мм, например, короткая металлическая муфта с короткой отводной трубкой к P3
D	Вакуумная трубка	Трубка подходящей длины с внутренним диаметром не менее 8 мм и внутренним объемом (25±5) мл
E	Двухсторонний электромагнитный клапан	Двухсторонний электромагнитный клапан с двумя выходами, с отверстием с минимальной сопротивляемостью воздуху, внутренний диаметр не менее 8 мм, время открытия не более 100 мс (например, тип 256-A08, Bürkert GmbH, 74653 Ingelfingen или аналогичный)
F	Вакуумный насос	Насос должен быть способен поддерживать необходимый поток воздуха через собранный прибор с порошковым ингалятором (например, тип 1023, 1423 или 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022, США или аналогичный). Соединение насоса и электромагнитного клапана осуществляется с помощью короткого и/или широкого (внутренний диаметр не менее 10 мм) вакуумного шланга и соединителей для уменьшения требований к емкости насоса
G	Таймер	Таймер, способный управлять электромагнитным клапаном в течение необходимого времени (например, тип G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, Великобритания, или аналогичный)
P1	Регулятор давления	Внутренний диаметр 2,2 мм, внешний диаметр 3,1 мм, находящийся на одном уровне с внутренней стороной трубки для сбора образца,

		отцентрированный, без неровностей, находящийся на расстоянии 59 мм от входного отверстия. Регулятор давления P1 никогда не должен открываться в атмосферу. Давление относительно атмосферного измеряется P1
P2 P3	Манометры	Абсолютное давление
H	Контрольный клапан	Настраиваемый регулирующий клапан с максимальным $C_v \geq 1$ (например, тип 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., EX31 1NP, Великобритания, или аналогичный)

Если нет других указаний в частной статье, следует определить скорость потока и продолжительность с помощью собирательной трубки, присоединенной к системе, подходящего дифференциального манометра и подходящего волюметрического измерителя потока, калиброванного для измерения выходного потока, в соответствии со следующей методикой.

Ингалятор готовят, как указано в инструкции по применению, и соединяют его с прибором при помощи адаптера, убедившись в герметичности соединения. Используют адаптер мундштука, который позволяет лицевой стороне мундштука ингалятора находиться на одном уровне с лицевой стороной собирающей трубки. Соединяют одно отверстие манометра со шкалой давления P1 (рисунок 0671-2), а второе оставляют открытым. Включают насос, открывают двухсторонний электромагнитный клапан. С помощью контрольного клапана устанавливается давление ингалятора на уровне 4,0 кПа (40,8 см H₂O). Отсоединяют ингалятор от адаптера мундштука и, не нажимая контрольный клапан, присоединяют измеритель расхода к выходному отверстию прибора. Используют объемный счетчик, откалиброванный для измерения выходного потока, либо рассчитывают выходной поток (Q_{out}), используя закон для идеального газа. Для измерительных приборов, калиброванных на входной поток (Q_{in}), используют следующее выражение:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P}$$

где:

P_0 – атмосферное давление;

ΔP – падение давления на измерительном приборе.

Если скорость потока составляет более 100 л/мин, с помощью контрольного клапана регулируют этот показатель в пределах 100 л/мин ($\pm 5\%$). Замечают объемную скорость потока воздуха (тестируемая скорость потока, Q_{out} , л/мин). Замеряют продолжительность потока T в секундах – время, в течение которого 4 л воздуха проходят через ингалятор.

Следует проверить критическую скорость потока. При скорости потока Q_{out} измеряют абсолютное давление с обеих сторон контрольного клапана (точки замера давления P2 и P3 представлены на рисунке 0671-2). Если отношение $P3/P2 \leq 0,5$ – это критическая скорость потока. Если критическая скорость не достигнута, следует переключиться на более мощный насос и повторить измерение скорости потока.

Системы предварительного диспергирования. Ингалятор присоединяют к прибору, используя адаптер для герметичного соединения. Используя ранее установленные параметры, пропускают воздух через ингалятор. Повторяют процедуру необходимое количество раз, которое бы обеспечило отбор минимальной рекомендованной дозы. Количественно собирают содержимое прибора и определяют содержание действующего вещества.

Процедуру повторяют для следующих девяти доз.

Системы с резервуаром. Ингалятор присоединяют к прибору, используя адаптер для герметичного соединения. Используя ранее установленные параметры, пропускают воздух через ингалятор. Повторяют процедуру необходимое количество раз, которое бы обеспечило отбор минимальной рекомендованной дозы. Количественно собирают содержимое прибора и определяют содержание действующего вещества.

Процедуру повторяют для следующих двух доз.

Сбрасывают несколько доз до тех пор, пока не останется $(n/2) + 1$ доз, где n – количество доз, указанное на этикетке и, при необходимости, оставляют контейнер для снятия электростатического заряда. Собирают 4 дозы по описанной выше методике.

Опять сбрасывают несколько доз, пока не останется 3 дозы. При необходимости, оставляют контейнер для снятия электростатического заряда. Собирают три последние дозы по описанной выше методике.

Для лекарственных средств, содержащих более одного действующего вещества, испытание на однородность высвобождаемой дозы выполняют для каждого.

Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 % до 125 % среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 % до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75–125 %, испытание повторяют с использованием двух других ингаляторов. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75–125 % и все значения должны быть в пределах 65–135 %.

При соответствующем обосновании и утверждении границы могут быть расширены, но не должны превышать 150 % и быть менее 50 % среднего значения.

Размер частиц. Используют прибор и методику, описанные в общей статье 2.9.18. *Лекарственные средства для ингаляций: аэродинамическое испытание мелких частиц* (прибор С, D или E), рассчитывают дозу мелких частиц.

Число доз в многодозовом ингаляторе. Высвобождают дозы в предварительно установленных условиях до полного опустошения ингалятора. Полученное количество высвобожденных доз должно быть не менее значения, указанного на этикетке (это испытание можно выполнять параллельно с испытанием на однородность высвобожденной дозы).

01/2013:1116

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОРОШЕНИЯ

Praeparationes ad irrigationem

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для орошения – стерильные водные лекарственные средства большого объема, предназначенные для орошения пораженных участков тела, ран и поверхностей, например, во время хирургического вмешательства.

Лекарственными средствами для орошения являются или растворы, приготовленные растворением одного или более действующих веществ, электролитов или осмотически активных веществ в воде, которая соответствует требованиям статьи «Вода для инъекций», или лекарственные средства, состоящие только из такой воды. В последнем случае лекарственные средства должны быть промаркированы «вода для орошений». Обычно лекарственные средства для орошения должны быть изотоничными.

Лекарственные средства для орошения, испытываемые в подходящих условиях, должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Лекарственные средства для орошения выпускают в однодозовых контейнерах. Контейнеры и укупорочные средства должны соответствовать требованиям, предъявляемым к контейнерам для лекарственных средств для парентерального применения (3.2.1 и 3.2.2). Однако приспособление к контейнеру для введения лекарственного средства не может быть совместимо с приспособлением для внутривенных инъекций и не может позволять использование лекарственных средств для орошения для внутривенных инъекций.

ПРОИЗВОДСТВО

Лекарственные средства для орошения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих их стерильность и исключаящих возможность их последующего загрязнения и развития микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов.*

При разработке лекарственного средства необходимо доказать, что из контейнера может быть извлечен его номинальный объем. #В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия GMP, а также данных о валидации процесса производства конкретного лекарственного средства для орошения испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта.#

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Лекарственные средства для орошений должны выдерживать испытание на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,5 МЕ/мл.

Пирогенность (2.6.8). Лекарственные средства для орошения, для которых невозможно провести валидированное испытание на бактериальные эндотоксины, должны выдерживать испытание на пирогенность. Если иное не доказано и не утверждено, вводят 10 мл лекарственного средства на 1 кг массы кролика.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- лекарственное средство не может быть использовано для инъекций;
- лекарственное средство должно быть использовано за один раз, а любая неиспользованная часть – уничтожена.

01/2013:1145

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Rectalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для ректального применения предназначены для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного эффекта. Они могут быть также использованы для диагностических целей.

Где это применимо, контейнеры для ректальных лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*.

Ректальные лекарственные средства можно классифицировать как:

- суппозитории;
- ректальные капсулы;
- ректальные растворы, суспензии и эмульсии;
- порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий;
- мягкие лекарственные средства для ректального применения;
- ректальные пены;
- ректальные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке лекарственных средств для ректального применения, в состав которых входят антимиикробные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям статьи 5.1.3. *Эффективность антимиикробных консервантов*.

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для ректального применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

При производстве мягких и жидких лекарственных средств для ректального применения, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Жидкие и мягкие лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц. Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это утверждено уполномоченным органом, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Если нет других указаний в частной статье или если не доказано и не утверждено иное, твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А – ректальные таблетки или тест В – суппозитории, ректальные капсулы). Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение. Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из твердых однодозовых лекарственных средств проводят соответствующее испытание, например, 2.9.42. *Тест «Растворение» для липофильных твердых дозированных форм.*

Если проводят испытание по показателю «Растворение», проведение испытания по показателю «Распадаемость» не требуется.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают названия всех добавленных антимицробных консервантов.

Суппозитории

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Суппозитории – твердые однодозовые лекарственные средства. Форма, объем и консистенция должны соответствовать ректальному применению.

Они содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе, которая растворяется или диспергируется в воде или плавится при температуре тела. При согласовании с уполномоченным органом в состав суппозитория, если необходимо, могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смазывающие вещества, антимицробные консерванты, а также красители.

ПРОИЗВОДСТВО

Суппозитории изготавливают прессованием или методом выливания.

[#]В условиях аптеки наряду с вышеуказанными методами может использоваться метод ручного формования.[#]

Если необходимо, действующее вещество или вещества предварительно измельчают и просеивают через соответствующие сита. Если суппозитории изготавливают методом выливания, приготовленную массу предварительно расплавляют при нагревании и разливают в соответствующие формы. Суппозитории затвердевают при охлаждении. Чтобы обеспечить процесс затвердевания, вводят такие вспомогательные вещества, как твердый жир, макроголы, масло какао, различные гелеобразующие смеси, которые содержат,

например, желатин, воду и глицерин. Проводят определение времени деформации липофильных суппозиториев (2.9.22).

Проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из суппозиториев, предназначенных для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия.

При производстве суппозиториев, содержащих диспергированные частицы действующих веществ, принимают меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.2). Если суппозитории не предназначены для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия, они должны выдерживать испытание. Если иное не обосновано и не утверждено, состояние суппозиториев на гидрофобной основе исследуют через 30 мин, а суппозиториев на гидрофильной основе – через 60 мин.

Ректальные капсулы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные капсулы (суппозитории с оболочкой) – это твердые однодозовые лекарственные средства, в основном сходные с мягкими капсулами, описанными в статье *Капсулы*, за исключением того, что они могут иметь скользящую оболочку. Они должны быть гладкими, однородными по внешнему виду и иметь удлиненную форму.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из ректальных капсул, предназначенных для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.2). Если ректальные капсулы не предназначены для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия, они должны выдерживать испытание. Если иное не обосновано и не утверждено, состояние капсул исследуют через 30 мин.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии – это жидкие лекарственные средства, предназначенные для введения в прямую кишку с целью оказания системного или местного действия. Они могут быть также использованы для диагностических целей.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии выпускаются в однодозовых контейнерах и содержат одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в воде, глицерине, макроголах или в других подходящих растворителях. Ректальные эмульсии могут расслаиваться, однако быстро восстанавливаются при взбалтывании. Ректальные суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии могут содержать вещества, предназначенные для обеспечения необходимой вязкости, создания или стабилизации необходимого значения рН, для улучшения растворимости действующего вещества или веществ либо для стабилизации лекарственного средства. Они не должны отрицательно влиять на основное действие лекарственного средства или, в используемых концентрациях, не должны оказывать нежелательное местное раздражающее действие.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии выпускают в контейнерах объемом от 2,5 мл до 2000 мл. Контейнер должен быть приспособлен для введения лекарственного средства в прямую кишку или снабжен подходящей насадкой.

Порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов и суспензий – это однодозовые лекарственные средства, которые растворяют или диспергируют в воде непосредственно перед применением. Они могут содержать вспомогательные вещества, способствующие растворению или диспергированию либо предотвращающие агрегацию частиц.

После растворения или диспергирования они должны выдерживать требования, которые предъявляют к ректальным растворам или суспензиям соответственно.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий должны выдерживать испытание с использованием *воды Р* при температуре от 15 °С до 25 °С в качестве жидкой среды и 6 таблеток. Состояние таблеток проверяют через 3 мин. Все 6 таблеток должны распасться.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- способ приготовления ректальных растворов или суспензий;
- условия и срок хранения раствора или суспензии после приготовления.

Мягкие лекарственные средства для ректального применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К мягким лекарственным средствам для ректального применения относятся линименты, мази, кремы и гели.

Они обычно представляют собой однодозовые лекарственные средства в контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

Мягкие лекарственные средства для ректального применения должны выдерживать требования статьи *Мягкие лекарственные средства для местного применения*.

Ректальные пены

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные пены должны соответствовать требованиям статьи *Пены медицинские*.

Ректальные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные тампоны – это твердые однодозовые лекарственные средства, предназначенные для введения в нижний отдел прямой кишки на определенное время.

Они должны соответствовать требованиям статьи *Тампоны медицинские*.

01/2013:1807

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Praeparationes buccales

Требования данной статьи не распространяются на лекарственные средства для стоматологии или на жевательные таблетки, лекарственные жевательные резинки, таблетки-лиофилизаты и другие твердые или мягкие лекарственные средства, предназначенные для разжевывания или диспергирования в слюне перед глотанием.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта – это твердые, мягкие или жидкие лекарственные средства, содержащие одно или более действующих веществ и предназначенные для введения в полость рта и/или горло для получения местного или системного эффекта. Лекарственные средства, предназначенные для получения местного эффекта, могут применяться путем нанесения на определенную область внутри полости рта, например, на десну (лекарственные средства для десен) или горла (орофарингиальные лекарственные средства). Лекарственные средства, предназначенные для получения системного эффекта, применяют для всасывания в одной или нескольких областях слизистой оболочки полости рта (например, сублингвальные лекарственные средства). Слизистые адгезивные лекарственные средства предназначены для удержания в полости рта путем адгезии к эпителию слизистой оболочки и могут изменять системную абсорбцию лекарственного средства в месте применения. Для многих лекарственных средств для слизистой оболочки полости рта существует вероятность того, что некоторое количество действующего вещества или веществ будет проглатываться и абсорбироваться желудочно-кишечным трактом.

Лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта могут содержать соответствующие противомикробные консерванты и другие вспомогательные вещества, такие как диспергирующие, суспендирующие вещества, загустители, эмульгаторы, буферы, смачивающие агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы, ароматизаторы и подсластители. Твердые лекарственные средства дополнительно могут содержать вещества для скольжения и смазки, а также наполнители, способные влиять на высвобождение действующего вещества или веществ.

Где это применимо, контейнеры для лекарственных средств для слизистой оболочки полости рта должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта можно классифицировать как:

- растворы для полоскания горла;
- растворы для полоскания полости рта;
- растворы для десен;
- растворы и суспензии для слизистой оболочки полости рта;
- мягкие лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта (включая, например, гель для десен, пасту для десен, гель и пасту для слизистой оболочки полости рта);
- капли для слизистой оболочки полости рта, спреи для слизистой оболочки полости рта и подъязычные спреи (включая орофарингиальные спреи);
- леденцы и пастилки;
- прессованные леденцы;
- таблетки подъязычные и таблетки защечные;
- капсулы для слизистой оболочки полости рта;
- адгезивные лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта;
- пленки, диспергируемые в полости рта.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке лекарственных средств для слизистой оболочки полости рта, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в статье *5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов*.

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для слизистой оболочки полости рта принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

При производстве твердых и мягких лекарственных средств для слизистой оболочки полости рта, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Однодозовые лекарственные средства с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А – прессованные и отлитые лекарственные средства; тест В – капсулы), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Твердые однодозовые лекарственные средства должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают названия всех добавленных антимикробных консервантов.

Растворы для полоскания горла

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы для полоскания горла – это водные растворы, предназначенные для полоскания горла с целью достижения местного эффекта. Эти растворы не предназначены для глотания. Они выпускаются в виде готовых к применению растворов или концентрированных растворов для последующего разбавления; могут изготавливаться из порошков или таблеток, которые перед применением растворяют в воде.

Растворы для полоскания горла могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения уровня рН, который в большинстве случаев является нейтральным.

Растворы для полоскания рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы для полоскания рта – это водные растворы, предназначенные для обработки слизистой оболочки полости рта. Эти растворы не предназначены для глотания. Они выпускаются в виде готовых к применению растворов или концентрированных растворов для последующего разбавления; могут изготавливаться из порошков или таблеток, которые перед применением растворяют в воде.

Растворы для полоскания рта могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения уровня рН, который в большинстве случаев является нейтральным.

Растворы для десен

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы для десен предназначаются для нанесения на десну посредством соответствующего аппликатора.

Растворы и суспензии для слизистой оболочки полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы и суспензии для слизистой оболочки полости рта – это жидкие лекарственные средства, предназначенные для введения в полость рта посредством соответствующего аппликатора.

Суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Мягкие лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта – это гидрофильные мази, гели или пасты, предназначенные для введения в полость рта или нанесения на ее отдельную область, такую как десна (гель для десен, паста для десен). Они могут выпускаться в однодозовых контейнерах.

Мягкие лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта должны соответствовать требованиям, изложенным в статье *Мягкие лекарственные средства для наружного применения*.

Капли и спреи для слизистой оболочки полости рта и подъязычные спреи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капли и спреи для слизистой оболочки полости рта и подъязычные (сублингвальные) спреи – это растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для достижения местного или системного эффекта. Они применяются путем инстилляций или распыления в полость рта или на определенную его область, например, распыления под язык (подъязычный (сублингвальный) спрей) или в горло (орофарингиальный спрей).

Эмульсии могут расслаиваться, но быстро восстанавливаются путем взбалтывания. Суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Жидкие спреи для слизистой оболочки полости рта выпускаются в контейнерах с распылителем или контейнерах, находящихся под давлением и снабженных соответствующим адаптером с или без дозатора, которые должны соответствовать требованиям, изложенным в статье *Лекарственные средства, находящиеся под давлением*.

Размер капелек спрея должен быть таким, чтобы ограничить депонирование их в полости рта или горла в соответствии с предназначением лекарственного средства.

ИСПЫТАНИЯ

Если нет других указаний в частных статьях, капли для слизистой оболочки полости рта, спреи для слизистой оболочки полости рта и сублингвальные спреи, предназначенные для получения системного эффекта, выпускаемые в однодозовых контейнерах, должны выдерживать следующие испытания.

КАПЛИ ДЛЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ОДНОДОЗОВЫХ КОНТЕЙНЕРАХ

Однородность дозированных единиц. Капли для слизистой оболочки полости рта в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность массы или на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность массы. *Капли для слизистой оболочки полости рта, представляющие собой растворы, должны выдерживать следующее испытание.* Освобождают 10 контейнеров как можно полнее и взвешивают содержимое каждого из них, определяют среднюю массу содержимого. Масса содержимого не более чем двух контейнеров может

отклоняться более чем на 10 % от средней массы, и масса содержимого ни одного контейнера не должна отклоняться более чем на 20 % от средней массы.

Однородность содержания (2.9.6). *Капли для слизистой оболочки полости рта, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны выдерживать следующее испытание.* Освобождают каждый контейнер как можно полнее и определяют содержание действующего вещества для каждого контейнера. Лекарственное средство должно выдерживать испытание на однородность содержания (тест В).

ДОЗИРОВАННЫЕ СПРЕИ ДЛЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ СПРЕИ

Однородность дозированных единиц. Дозированные спреи для слизистой оболочки полости рта и сублингвальные спреи должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность массы или на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

В случае дозированных спреев для слизистой оболочки полости рта и сублингвальных спреев, которые являются растворами, поступают следующим образом. Выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Взвешивают контейнер, выпускают и отбрасывают одну дозу и снова взвешивают контейнер. Находят разницу между двумя массами. Повторяют процедуру для следующих 9 контейнеров. Проводят определение расчетно-весовым методом (2.9.40).

В случае дозированных спреев для слизистой оболочки полости рта и сублингвальных спреев, которые являются суспензиями или эмульсиями, поступают следующим образом. Используют прибор, позволяющий количественно удерживать дозу после нажатия распылительного устройства. Встряхивают контейнер в течение 5 с, выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с и выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Через две секунды выпускают одну дозу дозированного спрея в собирающий сосуд путем активации распылительного устройства. Собирают содержимое сосуда достаточным количеством смывов. Определяют содержание действующего вещества в объединенных смывах. Процедуру повторяют для следующих 9 контейнеров. Испытание проводят методом прямого определения (2.9.40).

Однородность массы. *Дозированные спреи для слизистой оболочки полости рта и сублингвальные спреи, которые являются растворами, должны выдерживать следующее испытание.* Выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с и выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Взвешивают контейнер, выпускают и отбрасывают одну дозу и снова взвешивают контейнер. Находят разницу между двух масс. Повторяют процедуру для следующих 9 контейнеров.

Индивидуальные значения не более чем двух контейнеров могут отклоняться более чем на 25 % от среднего значения, и ни одно значение не должно отклоняться более чем на 35 %.

Однородность высвобождаемой дозы. *Дозированные спреи для слизистой оболочки полости рта и сублингвальные спреи, которые являются суспензиями или эмульсиями, должны выдерживать следующее испытание.* Используют прибор, позволяющий количественно удерживать дозу после нажатия распылительного устройства. Встряхивают контейнер в течение 5 с, выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с, выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Через две секунды выпускают одну дозу дозированного спрея в сосуд для сбора путем активации распылительного устройства. Собирают содержимое сосуда достаточным количеством смывов. Определяют содержание активного вещества в объединенных смывах. Процедуру повторяют для следующих 9 контейнеров.

Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство удовлетворяет требованиям, если содержание действующего вещества в дозе не более чем одного

контейнера не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но не выходит за пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Если содержание действующего вещества в дозе двух или трех отдельных контейнеров не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но укладывается в пределы от 65 % до 135 %, повторяют испытание еще для 20 контейнеров. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание действующего вещества в дозе не более чем трех контейнеров не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но не выходит за пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Леденцы и пастилки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Леденцы и пастилки – это твердые однодозовые лекарственные средства, предназначенные для рассасывания с целью достижения обычно местного эффекта в полости рта и горле. Содержат одно или более действующих веществ, обычно на ароматной и сладкой основе, и предназначены для медленного растворения или разрушения во рту в результате рассасывания.

Леденцы – это твердые лекарственные средства, изготавливаемые путем формовки. Пастилки – это мягкие эластичные лекарственные средства, изготавливаемые путем формовки из смесей, содержащих природные или синтетические полимеры или камеди и подсластители.

Прессованные леденцы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прессованные леденцы – это твердые однодозовые лекарственные средства, предназначенные для рассасывания с целью получения местного или системного эффекта. Они изготавливаются путем сжатия, часто имеют форму ромба.

Прессованные леденцы соответствуют общему определению таблеток.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве прессованных леденцов следует принять меры, гарантирующие, что леденцы обладают соответствующей механической прочностью, не крошатся при разламывании рукой. Такие характеристики определяют, как указано в статье 2.9.7. *Прочность таблеток без оболочки на истирание* и статье 2.9.8. *Прочность таблеток на сжатие*.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Для прессованных леденцов, предназначенных для получения системного эффекта, проводят испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ.

Таблетки подъязычные и таблетки защечные

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки подъязычные и таблетки защечные – это твердые однодозовые лекарственные средства для введения под язык или в полость рта соответственно с целью получения системного эффекта. Они изготавливаются путем прессования из смеси порошков или гранул в таблетки подходящей для их использования формы.

Таблетки подъязычные и таблетки защечные соответствуют общему определению таблеток.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве таблеток подъязычных и таблеток защечных принимают меры, гарантирующие, что таблетки обладают соответствующей механической прочностью, чтобы не крошиться или не разламываться при транспортировке. Это может быть

подтверждено путем проведения испытаний, как указано в статье 2.9.7. *Прочность таблеток без оболочки на истирание* и статье 2.9.8. *Прочность таблеток на сжатие*.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Если иное не обосновано и не утверждено, проводят испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ.

Капсулы для слизистой оболочки полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы для слизистой оболочки полости рта – это мягкие капсулы, предназначенные для жевания или рассасывания.

Адгезивные лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Адгезивные лекарственные средства – это лекарственные средства, содержащие одно или более действующих веществ и предназначенные для системной абсорбции через слизистую оболочку щеки в течение длительного периода времени. Они могут выпускаться в виде адгезивных защечных таблеток, защечных пленок или других адгезивных твердых или мягких лекарственных средств. Обычно такие лекарственные средства содержат гидрофильные полимеры, которые при увлажнении слюной образуют гель, прилипающий к слизистой оболочке щечного кармана; кроме этого, защечные пленки могут растворяться.

Адгезивные защечные таблетки изготавливают путем прессования моно- или мультислойных таблеток.

Защечные пленки представляют собой одно- и многослойные пластинки из подходящего материала.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве адгезивных защечных таблеток и пленок принимают меры, гарантирующие их соответствующую механическую прочность, чтобы не крошиться и не ломаться при транспортировке. Для адгезивных защечных таблеток это может быть подтверждено путем проведения испытаний, как указано в статье 2.9.7. *Прочность таблеток без оболочки на истирание* и статье 2.9.8. *Прочность таблеток на сжатие*.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Если иное не обосновано и не утверждено, проводят испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ.

Пленки, диспергируемые в полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пленки, диспергируемые в полости рта представляют собой одно- и многослойные пластинки из подходящего материала, которые при помещении в ротовую полость быстро диспергируются.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве пленок, диспергируемых в полости рта, принимают меры, гарантирующие соответствующую механическую прочность для возможности транспортировки без повреждений.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Если иное не обосновано и не утверждено, проводят испытание для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu

К лекарственным средствам, находящимся под давлением, предъявляют дополнительные требования, указанные в других статьях, например, Лекарственные средства для ингаляций, Жидкие лекарственные средства для наружного применения, Порошки для наружного применения, Назальные лекарственные средства и Ушные лекарственные средства, если нет других указаний в частных статьях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства, находящиеся под давлением, – это лекарственные средства, находящиеся в специальных контейнерах под давлением газа и содержащие одно или более действующих веществ. Данные лекарственные средства при выходе из контейнера при нажатии на клапан представляют собой аэрозоль (дисперсию твердых или жидких частиц в газе, размер которых зависит от назначения лекарственного средства), жидкость или мягкую пену. Давление, необходимое для выхода лекарственного средства из контейнера, обеспечивают соответствующие пропелленты.

Лекарственные средства, находящиеся под давлением, представляют собой раствор, эмульсию или суспензию. Они предназначены для местного нанесения на кожу, на слизистые оболочки или для ингаляции. В состав лекарственных средств могут входить такие вспомогательные вещества, как эмульгаторы, суспендирующие вещества, растворители, а также скользящие вещества, предотвращающие засорение клапана.

Пропелленты. Пропелленты представляют собой сжиженные под давлением газы, сжатые газы или низкокипящие жидкости. Сжиженными газами являются, например, фторированные углеводороды и углеводороды с низкой молекулярной массой, такие как пропан или бутан. Сжатые газы – это углерода диоксид, азот или азота (I) оксид.

Для получения лекарственного средства с оптимальными свойствами и заданными характеристиками давления, дозы и распыления могут быть использованы смеси этих пропеллентов.

Контейнеры. Контейнеры должны быть прочными и устойчивыми по отношению к внутреннему давлению. Они могут быть изготовлены из металла, стекла, пластика или комбинации этих материалов и не должны взаимодействовать с содержимым. Стекланные контейнеры должны иметь защитное пластиковое покрытие.

Распыляющее устройство. Клапан должен герметично закрывать контейнер в нерабочем положении и обеспечивать необходимую дозу лекарственного средства в процессе использования. На характеристику распыления влияют размеры, количество и расположение отверстий, а также тип распыляющего устройства. Клапаны обеспечивают непрерывный выход (клапан непрерывного действия) или выдают отмеренное количество лекарственного средства при каждом нажатии (клапан дозирующего действия).

Материалы, используемые для производства клапанов, не должны взаимодействовать с содержимым контейнера.

Требования, предъявляемые к лекарственным средствам, находящимся под давлением. Лекарственные средства, находящиеся под давлением, должны быть оснащены соответствующим распыляющим устройством согласно его назначению.

Специальные требования могут предъявляться к выбору пропеллентов, размеру частиц, дозе, получаемой при одном нажатии на дозирующий клапан.

МАРКИРОВКА:

На этикетке указывают:

- способ применения;
- меры предосторожности;
- для лекарственных средств, находящихся в контейнере с клапаном дозирующего действия, указывают количество действующего вещества в одной дозе.

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Praeparationes molles ad usum dermicum

Требования данной статьи распространяются на все мягкие лекарственные средства для наружного применения. К мягким лекарственным средствам, предназначенным для применения на определенных поверхностях тела или слизистых оболочках, должны быть предъявлены дополнительные требования в соответствующих статьях (*Ушные лекарственные средства, Назальные лекарственные средства, Лекарственные средства для ректального применения, Глазные лекарственные средства и Лекарственные средства для вагинального применения*).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для наружного применения предназначены для местного или трансдермального высвобождения действующих веществ или для смягчающего или защитного действия. По внешнему виду они однородны.

Мягкие лекарственные средства для наружного применения состоят из простой или сложной основы, в которой растворены или диспергированы действующие вещества. В зависимости от состава основа может влиять на активность лекарственного средства.

Основа может состоять из природных или синтетических веществ и представлять собой однофазную или многофазную систему. В зависимости от природы основы лекарственное средство может обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. В их состав могут входить подходящие вспомогательные вещества, такие как antimicrobные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители и агенты, усиливающие проникновение действующего вещества.

Мягкие лекарственные средства для наружного применения, предназначенные для нанесения на раневую поверхность, должны быть стерильными.

Где это применимо, контейнеры для мягких лекарственных средств для наружного применения должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Мягкие лекарственные средства для наружного применения можно классифицировать как:

- мази;
- кремы;
- гели;
- пасты;
- припарки;
- пластыри медицинские;
- пластыри кожные;
- # – линименты#;
- # – гидрогелевые пластины#.

В зависимости от структуры, мази, кремы и гели обычно обладают вязкоупругими свойствами и являются неньютоновскими по своему характеру, например, с пластическим, псевдопластическим или тиксотропным типом потока при высокой скорости сдвига. Пасты обладают способностью к расширению.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке мягких лекарственных средств для наружного применения, в состав которых входят antimicrobные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в статье *5.1.3. Эффективность antimicrobных консервантов*. При производстве, упаковке, хранении и реализации мягких лекарственных средств для наружного применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных*

лекарственных средств и фармацевтических субстанций. Стерильные мягкие лекарственные средства для наружного применения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов.

При разработке лекарственного средства должно быть доказано, что из контейнера может быть извлечено номинальное количество однодозового мягкого лекарственного средства для наружного применения. # В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия GMP, а также данных о валидации процесса производства конкретного мягкого лекарственного средства для наружного применения испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта. #

В процессе производства мягких лекарственных средств для наружного применения принимают меры, обеспечивающие определенные реологические свойства. При необходимости выполняют следующие испытания: измерение консистенции методом пенетрометрии (2.9.9), определение вязкости (кажущейся вязкости) (2.2.10) и подходящее испытание, позволяющее оценить высвобождение действующего вещества или веществ.

В процессе производства мягких лекарственных средств для наружного применения, содержащих действующее вещество или вещества, которые не растворяются в основе (например, эмульсии или суспензии), принимают меры, обеспечивающие однородность лекарственного средства.

При производстве мягких лекарственных средств для наружного применения, содержащих диспергированные частицы, принимают меры по обеспечению и контролю необходимого размера частиц в соответствии с назначением данного лекарственного средства.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Мягкие лекарственные средства, выпускаемые либо в однодозовых контейнерах, либо в дозирующих контейнерах, и которые предназначены для трансдермальной доставки действующего вещества или веществ с целью получения системного эффекта, должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40). Мягкие лекарственные средства, содержащие действующее вещество или вещества в растворенном виде, должны выдерживать испытание расчетно-весовым методом; мягкие лекарственные средства, содержащие действующее вещество или вещества в суспензии, должны выдерживать испытание методом прямого определения. Испытание проводят согласно процедуре, указанной для жидких дозированных форм. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Мягкие лекарственные средства, выпускаемые в дозирующих контейнерах, содержащие действующее вещество или вещества в растворенном виде, испытывают следующим образом. Выпускают и отбрасывают одну дозу. Не менее чем через 5 с при необходимости встряхивают в течение 5 с, снова выпускают и отбрасывают одну дозу. Эти действия повторяют еще 3 раза. Взвешивают контейнер, выпускают и отбрасывают одну дозу и снова взвешивают контейнер. Находят разницу между полученными значениями масс. Повторяют описанную процедуру для следующих 9 контейнеров. Определяют однородность дозированных единиц с помощью расчетно-весового метода.

Мягкие лекарственные средства, выпускаемые в дозирующих контейнерах, содержащие действующее вещество или вещества в суспендированном виде, испытывают следующим образом. Используют прибор, позволяющий количественно удерживать отмерянную дозу, выпускаемую из дозирующего контейнера. Встряхивают один контейнер в течение 5 с, выпускают и отбрасывают одну дозу. Не менее чем через 5 с встряхивают в течение 5 с, снова выпускают и отбрасывают одну дозу. Эти действия повторяют еще 3 раза. Через 2 с выпускают из дозирующего контейнера одну дозу в собирающий сосуд. Собирают содержимое собирающего сосуда с помощью ополаскиваний. В полученном смыве определяют содержание действующего вещества. Повторяют описанную процедуру для

следующих 9 контейнеров. Определяют однородность дозированных единиц с помощью метода прямого определения.

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если в состав лекарственного средства входит вода или другие испаряющиеся вещества, его хранят в воздухонепроницаемых контейнерах. Если лекарственное средство стерильно, его хранят в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке должно быть:

- названия всех добавленных вспомогательных веществ;
- для стерильных лекарственных средств – указание о стерильности.

Мази

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мазь состоит из однофазной основы, в которой диспергированы твердые вещества или жидкости.

Гидрофобные мази

Гидрофобные мази могут абсорбировать лишь небольшое количество воды. Основы, которые используют для приготовления таких мазей, представляют собой твердые, жидкие и легкие жидкие парафины, растительные масла, животные жиры, синтетические глицериды, воски и жидкие полиалкилсилоксаны.

Водоэмульсионные мази

Водоэмульсионные мази могут абсорбировать большее количество воды и при гомогенизации образуют эмульсии типа вода/масло или масло/вода в зависимости от природы эмульгатора. Эмульсии вода/масло образуются при использовании таких эмульгаторов, как спирты шерстного воска, эфиры сорбитана, моноглицериды и жирные спирты. Эмульсии масло/вода образуются при использовании таких эмульгаторов, как сульфатные жирные спирты, полисорбаты, цетостеариловый эфир макрогола или сложные эфиры жирных кислот с макроголами. Основа этих мазей такая же, как при приготовлении гидрофобных мазей.

Гидрофильные мази

Гидрофильные мази представляют собой лекарственные средства, имеющие основу, которая смешивается с водой. В качестве основы чаще всего используют смеси жидких и твердых макроголов (полиэтиленгликолей). Эти мази могут содержать некоторое количество воды.

Кремы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кремы представляют собой многофазные лекарственные средства, состоящие из липофильной фазы и водной фазы.

Липофильные кремы

В липофильных кремах в качестве постоянной фазы используют липофильную фазу. Они содержат эмульгаторы типа вода/масло, такие как спирты шерстного воска, эфиры сорбитана и моноглицериды.

Гидрофильные кремы

В гидрофильных кремах в качестве постоянной фазы используют водную фазу. Они содержат эмульгаторы типа масло/вода, такие как натриевые или тропаминовые мыла, сульфатные жирные спирты, полисорбаты и полиоксильные жирные кислоты или эфиры высших жирных спиртов, смешанные при необходимости с водно-жировыми эмульгаторами.

Гели

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гели состоят из жидкостей, превращенных в гели с помощью гелеобразователей.

Липофильные гели

Липофильные гели (олеогели) представляют собой лекарственные средства, состоящие из основы, содержащей вазелиновое масло с полиэтиленом или жирными маслами, и гелеобразователей, таких как кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло.

Гидрофильные гели

Гидрофильные гели (гидрогели) представляют собой лекарственные средства, приготовленные на основах, состоящих из воды, глицерина или пропиленгликоля, и гелеобразователей, таких как крахмал, производные целлюлозы, карбомеры и магний-алюминиевые силикаты.

Пасты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пасты представляют собой мягкие лекарственные средства для наружного применения, содержащие значительное количество твердых веществ [#](обычно более 25 % м/м)[#], диспергированных в основе.

Припарки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Припарки состоят из гидрофильной, сохраняющей высокую температуру основы, в которой диспергированы твердые или жидкие действующие вещества. Как правило, припарки распределяют на подходящем перевязочном материале и нагревают перед наложением на кожу.

Пластыри медицинские

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пластыри медицинские – это гибкая лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ и предназначенная для нанесения на кожу. Пластыри медицинские предназначены для того, чтобы удерживать действующее вещество или вещества в непосредственном контакте с кожей, в результате чего они могли бы медленно абсорбироваться или действовать как защитные или кератолитические вещества.

Пластыри медицинские состоят из клеевой основы, которая может быть окрашена, и содержат одно или более действующих веществ, нанесенных однородным слоем на подложку, изготовленную из природного или синтетического материала. Материал не должен раздражать кожу или вызывать аллергическую реакцию. Клеевой слой должен быть защищен лайнером, который удаляется перед нанесением пластыря на кожу. Защитный лайнер при удалении не должен отделять лекарственное средство от поддерживающего слоя.

Пластыри медицинские выпускают различных размеров, в зависимости от предназначения, или в виде больших листов, которые перед применением разрезаются. Пластыри медицинские при нанесении на кожу должны плотно прилегать к ней при легком надавливании, а при удалении не должны повреждать кожу и не должны отделять лекарственное средство от поддерживающего слоя.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ, например, одним из испытаний, описанным в статье 2.9.4. *Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей.*

Пластыри кожные

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кожные пластыри – это гибкая лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ и предназначенная для нанесения на кожу. Пластыри предназначены для того, чтобы удерживать действующее вещество или вещества в непосредственном контакте с кожей, в результате чего они могли бы оказывать местное действие.

Кожные пластыри состоят из клеевой основы, которая может быть окрашена, и содержат одно или более действующих веществ, нанесенных однородным слоем на подложку, изготовленную из природного или синтетического материала. Материал не должен раздражать кожу или вызывать аллергическую реакцию. Клеевой слой должен быть защищен лайнером, который удаляется перед нанесением пластыря на кожу. Защитный лайнер при удалении не должен отделять лекарственное средство от поддерживающего слоя.

Кожные пластыри выпускают различных размеров, в зависимости от предназначения, или в виде больших листов, которые перед применением разрезаются. Кожные пластыри при нанесении на кожу должны плотно прилегать к ней при легком надавливании, а при удалении не должны повреждать кожу и не должны отделять лекарственное средство от поддерживающего слоя.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение. Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ, например, одним из испытаний, описанным в статье 2.9.4. *Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей.*

#Линименты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Линименты – мягкие лекарственные средства для наружного применения, плавящиеся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, характеризующиеся этим признаком.

#Гидрогелевые пластины

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидрогелевые пластины – стерильная эластичная лекарственная форма для наружного применения, имеющая фиксированные геометрические размеры. Гидрогелевые пластины содержат одно или более действующих веществ и предназначаются для аппликации на пораженные кожные покровы с целью создания защитного барьера и высвобождения действующего вещества для наружного применения.

ПРОИЗВОДСТВО

Гидрогелевые пластины получают путем специальной обработки водных растворов полимеров, содержащих одно или более действующих веществ. Стерилизация гидрогелевых пластин осуществляется гамма-лучами.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Гидрогелевые пластины должны выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- количественное содержание действующего вещества;
- «стерильно».

ХРАНЕНИЕ

Хранят в стерильном воздухонепроницаемом неповрежденном контейнере при температуре от 15 °С до 25 °С, если нет других указаний в частной статье.

01/2013:0676

НАЗАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Nasalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные лекарственные средства – жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для введения в носовую полость с целью получения системного или местного действия. Они содержат одно или более действующих веществ. Назальные лекарственные средства не должны оказывать раздражающего и другого неблагоприятного воздействия на слизистую носа и ее волоски. Водные назальные лекарственные средства обычно изотоничны и могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения вязкости, создания или стабилизации рН, повышения растворимости действующего вещества или обеспечения стабильности лекарственного средства.

Назальные лекарственные средства выпускают в контейнерах, содержащих одну или несколько доз лекарственного средства и снабженных, если необходимо, приспособлением, которое обеспечивает удобство применения и предотвращает загрязнение.

Если иное не обосновано и не утверждено, водные назальные лекарственные средства в многодозовых контейнерах содержат подходящий антимиicrobial консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных средств, обладающих достаточным антимиicrobial действием.

Если это применимо, контейнеры для назальных лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Назальные лекарственные средства можно классифицировать как:

- назальные капли и жидкие назальные спреи;
- назальные порошки;
- назальные мягкие лекарственные средства;
- назальные промывки;
- назальные палочки.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке назальных лекарственных средств, в состав которых входят антимиicrobial консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в статье *5.1.3. Эффективность антимиicrobial консервантов*.

При производстве, упаковке, хранении и реализации назальных лекарственных средств принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Стерильные назальные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов, в соответствии с требованиями статьи *5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов*.

При производстве назальных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если лекарственное средство стерильно, его хранят в стерильных воздухо непроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- названия всех добавленных antimicrobial консервантов;
- «стерильно», если необходимо.

Назальные капли и жидкие назальные спреи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные капли и жидкие назальные спреи – это растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для закапывания или распыления в носовую полость.

Эмульсии могут расслаиваться, однако быстро восстанавливаются при взбалтывании. Суспензии могут образовывать осадок, который быстро ресуспендируется при взбалтывании, образуя суспензию достаточно стабильную, чтобы обеспечить однородность лекарственного средства при дозировании.

Назальные капли обычно выпускают в многодозовых контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

Жидкие назальные спреи выпускают в контейнерах с дозирующим устройством или в контейнерах под давлением, снабженных подходящей насадкой, а также с дозирующим клапаном или без него. Если спреи выпускают в контейнерах под давлением, они должны выдерживать требования статьи *Лекарственные средства, находящиеся под давлением*.

Размер распыленных капелек должен быть таким, чтобы обеспечивать их осаждение в полости носа.

ИСПЫТАНИЯ

Если нет других указаний в частных статьях или если иное не обосновано и не утверждено, назальные капли в однодозовых контейнерах и отдельные дозы дозированных назальных спреев, предназначенные для системного действия, должны выдерживать следующие испытания.

НАЗАЛЬНЫЕ КАПЛИ В ОДНОДОЗОВЫХ КОНТЕЙНЕРАХ

Однородность дозированных единиц. Назальные капли в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность массы или на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность массы. *Назальные капли, представляющие собой растворы, должны выдерживать следующее испытание.* Освобождают 10 контейнеров как можно полнее и взвешивают содержимое каждого из них, определяют среднюю массу содержимого. Масса содержимого не более чем двух контейнеров может отклоняться более чем на 10 % от средней массы, и масса содержимого ни одного контейнера не должна отклоняться более чем на 20 % от средней массы.

Однородность содержания (2.9.6). *Назальные капли, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны выдерживать следующее испытание.* Освобождают каждый контейнер как можно полнее и определяют содержание действующего вещества для каждого контейнера. Лекарственное средство должно выдерживать испытание на однородность содержания (тест В).

ДОЗИРОВАННЫЕ НАЗАЛЬНЫЕ СПРЕИ

Однородность дозированных единиц. Дозированные назальные спреи должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность массы или на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные

средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

В случае дозированных назальных спреев, которые являются растворами, поступают следующим образом. Выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с, выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Взвешивают контейнер, выпускают и отбрасывают одну дозу, снова взвешивают контейнер. Находят разницу между двумя массами. Повторяют процедуру для следующих 9 контейнеров. Проводят определение расчетно-весовым методом (2.9.40).

В случае дозированных назальных спреев, которые являются суспензиями или эмульсиями, поступают следующим образом. Используют прибор, позволяющий количественно удерживать дозу после нажатия распылительного устройства. Встряхивают контейнер в течение 5 с, выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с, выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Через две секунды выпускают одну дозу дозированного назального спрея в собирающий сосуд путем активации распылительного устройства. Собирают содержимое сосуда достаточным количеством смывов. Определяют содержание действующего вещества в объединенных смывах. Процедуру повторяют для следующих 9 контейнеров. Испытание проводят методом прямого определения (2.9.40).

Однородность массы. *Дозированные назальные спреи, которые являются растворами, должны выдерживать следующее испытание.* Выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с, выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Взвешивают контейнер, выпускают и отбрасывают одну дозу снова взвешивают контейнер. Находят разницу между двумя массами. Повторяют процедуру для следующих 9 контейнеров.

Индивидуальные значения не более чем двух контейнеров могут отклоняться более чем на 25 % от среднего значения, и ни одно значение не должно отклоняться более чем на 35 %.

Однородность высвобождаемой дозы. *Дозированные назальные спреи, которые являются суспензиями или эмульсиями, должны выдерживать следующее испытание.* Используют прибор, позволяющий количественно удерживать дозу после нажатия распылительного устройства. Встряхивают контейнер в течение 5 с, выпускают и отбрасывают одну дозу. Ожидают не менее 5 с, встряхивают в течение 5 с, выпускают и отбрасывают еще одну дозу. Повторяют эту операцию еще 3 раза. Через две секунды выпускают одну дозу дозированного назального спрея в сосуд для сбора путем активации распылительного устройства. Собирают содержимое сосуда достаточным количеством смывов. Определяют содержание действующего вещества в объединенных смывах. Процедуру повторяют для следующих 9 контейнеров.

Если иное не обосновано и не утверждено, лекарственное средство удовлетворяет требованиям, если содержание действующего вещества в дозе не более чем одного контейнера не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но не выходит за пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Если содержание действующего вещества в дозе двух или трех отдельных контейнеров не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но укладывается в пределы от 65 % до 135 %, повторяют испытание еще для 20 контейнеров. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание действующего вещества в дозе не более чем трех контейнеров не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но не выходит за пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Назальные порошки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные порошки – это порошки, предназначенные для введения в носовую полость посредством подходящего приспособления.

Они должны выдерживать требования статьи *Порошки для наружного применения*.

Размер частиц, которые осаждаются в носовых полостях, подтверждают соответствующими методами определения размера частиц.

Назальные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие назальные лекарственные средства должны выдерживать требования статьи *Мягкие лекарственные средства для наружного применения*.

Контейнер должен иметь подходящее приспособление для нанесения лекарственного средства.

Назальные промывки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные промывки обычно представляют собой водные изотонические растворы, предназначенные для очистки носовых полостей.

Назальные промывки, предназначенные для применения на поврежденных участках носа или используемые перед проведением хирургических операций, должны быть стерильными.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке назальных промывок должно быть доказано, что может быть извлечено номинальное содержимое однодозового контейнера, содержащего лекарственное средство. #В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного лекарственного средства испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта. #

Назальные палочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные палочки должны выдерживать требования статьи *Палочки*.

01/2013:0671

ПАЛОЧКИ

Styli

К палочкам могут быть предъявлены дополнительные требования, указанные в других статьях, например Назальные лекарственные средства.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Палочки – твердые лекарственные средства, предназначенные для наружного применения. Они имеют форму конического стержня и состоят из одного или более действующих веществ, распределенных в соответствующей основе, которая распадается или расплавляется при температуре тела. Палочки, которые вставляют в уретру или помещают в раны, должны быть стерильными.

При производстве, упаковке, хранении и реализации палочек принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Стерильные палочки производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов, в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов*.

Производство палочек обеспечивает однородность массы и/или однородность содержания действующего вещества.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (2.6.1). Палочки, которые вставляют в уретру или помещают в раны, должны выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- количество действующего вещества, содержащегося в палочке;
- «стерильно», если необходимо.

01/2013:1105

ПЕНЫ МЕДИЦИНСКИЕ

Musci medicati

К пенам медицинским могут быть предъявлены дополнительные требования, указанные в других статьях, например, Лекарственные средства для ректального применения, Лекарственные средства для вагинального применения и Жидкие лекарственные средства для наружного применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пена медицинская – это лекарственная форма, состоящая из большого объема диспергированного в жидкости газа и содержащая обычно одно или более действующих веществ, поверхностно-активные вещества, обеспечивающие образование пены, а также другие вспомогательные вещества. Пены медицинские обычно предназначаются для нанесения на кожные покровы или слизистые оболочки.

Пены медицинские обычно образуются непосредственно во время применения из жидкого лекарственного средства, находящегося в контейнере под давлением. Контейнер должен быть снабжен устройством, состоящим из клапана и насадки нажимного типа, обеспечивающим высвобождение пены.

Пены медицинские, предназначенные для использования на сильно пораженных участках кожных покровов или на больших открытых ранах, должны быть стерильными.

Пены медицинские, выпускаемые в контейнере под давлением, должны соответствовать требованиям статьи *Лекарственные средства, находящиеся под давлением.*

ПРОИЗВОДСТВО

Стерильные пены медицинские производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих их стерильность и исключающих возможность их последующего загрязнения и развитие микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов.*

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность пены медицинской. Контейнер выдерживают при температуре около 25 °С в течение как минимум 24 ч. Следя за тем, чтобы не нагреть контейнер, устанавливают на насадку нажимного типа жесткую трубку длиной 70–100 мм с внутренним диаметром отверстия около 1 мм. Встряхивают контейнер для получения однородного содержимого, выпускают и отбрасывают 5–10 мл пены. Взвешивают плоскодонную чашу вместимостью около 60 мл и высотой около 35 мм. Помещают конец жесткой трубки, установленной на насадке нажимного типа, в угол емкости, нажимают насадку и равномерно, круговыми движениями, заполняют емкость. После того, как пена расширится, сглаживают ее уровень, удалив излишки пены подходящим плоским предметом, например, предметным стеклом. Взвешивают. Определяют массу такого же объема воды P , наполнив ту же чашу водой P .

Относительную плотность пены медицинской рассчитывают по формуле:

$$\frac{m}{e},$$

где:

m – масса испытуемого образца пены, г;

e – масса такого же объема воды P , г.

Проводят три определения. Ни одно из индивидуальных значений не должно отклоняться от среднего значения более чем на 20 %.

Время расширения. Прибор (рисунок 1105.-1) состоит из бюретки вместимостью 50 мл, внутренним диаметром 15 мм и ценой деления 0,1 мл, снабженной запорным краном с одним отверстием диаметром 4 мм. Отметка, соответствующая 30 мл, должна находиться на расстоянии не менее 210 мм от оси запорного крана. Нижняя часть бюретки соединена при помощи пластмассовой трубки длиной не более 50 мм и внутренним диаметром 4 мм с пенообразующим контейнером, оборудованным подходящей для данного соединения насадкой нажимного типа. Контейнер выдерживают при температуре около 25 °С в течение как минимум 24 ч. Следя за тем, чтобы не нагреть, встряхивают контейнер для получения однородного содержимого, выпускают и отбрасывают 5–10 мл пены. Соединяют насадку и носик бюретки. Открывают запорный кран, нажимают на насадку и выпускают одну дозу пены объемом около 30 мл. Закрывают запорный кран и одновременно включают хронометр. Наблюдают за объемом пены в бюретке, каждые 10 с отмечают увеличение объема пены до тех пор, пока не будет достигнут максимальный объем. Проводят три определения. Время достижения максимального объема в каждом определении не должно превышать 5 мин.

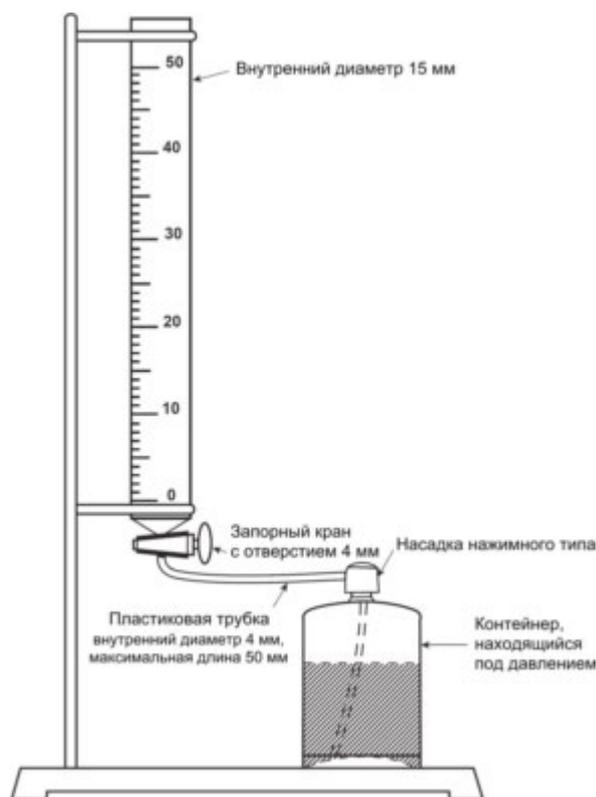


Рисунок 1105.-1. Прибор для определения времени расширения

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке указывают «стерильно».

01/2013:1165

ПОРОШКИ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Pulveres perorales

Требования к порошкам, используемым для приготовления растворов или суспензий для орального применения, приведены в статье Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для внутреннего применения – это лекарственные средства, состоящие из твердых отдельных сухих частиц различной степени измельчения. Они содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них и, если необходимо, красители, разрешенные к применению, и ароматизаторы. Порошки обычно принимают с водой или другой подходящей жидкостью. Их можно также глотать непосредственно. Порошки могут содержать одну или несколько доз лекарственного средства.

Если это применимо, контейнеры для порошков для внутреннего применения должны соответствовать требованиям общих статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*.

Каждую дозу порошка из многодозового контейнера отбирают с помощью соответствующего приспособления для отмеривания предписанного количества. Каждая доза однодозового порошка должна быть упакована в отдельный контейнер, например, в пакетик или флакон.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве порошков для внутреннего применения принимают меры, обеспечивающие получение необходимого размера частиц.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков для внутреннего применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однодозовые порошки для внутреннего применения должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Порошки для внутреннего применения в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Порошки для внутреннего применения в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера (2.9.27). Порошки для внутреннего применения в многодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы дозы, высвобожденной из многодозового контейнера.

ХРАНЕНИЕ

Если лекарственное средство содержит летучие вещества или содержимое должно быть защищено, хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Порошки «шипучие»

Порошки «шипучие» – это однодозовые или многодозовые порошки, содержащие главным образом кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, которые при наличии воды быстро вступают в реакцию с выделением углекислого газа. Они предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ХРАНЕНИЕ

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

01/2013:1166

ПОРОШКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Pulveres ad usum dermicum

Если иное не обосновано и не утверждено, требования данной статьи не распространяются на порошки для наружного применения, используемые в ветеринарии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для наружного применения – это лекарственные средства, состоящие из твердых отдельных сухих частиц различной степени измельчения. Они содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них и, если необходимо, красители, разрешенные к применению уполномоченным органом.

Порошки для наружного применения могут содержать одну или несколько доз лекарственного средства. Они не должны проявлять зернистость. Порошки, предназначенные для наложения на большие открытые раны или на сильно поврежденные участки кожи, должны быть стерильными.

Многодозовые порошки упаковывают в контейнеры, снабженные фильтром, контейнеры, снабженные механическим приспособлением для распыления, или в контейнеры под давлением.

Порошки, выпускаемые в контейнерах под давлением, должны соответствовать требованиям статьи Лекарственные средства, находящиеся под давлением.

Если это применимо, контейнеры для порошков для наружного применения должны соответствовать требованиям общих статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве порошков для наружного применения принимают меры, обеспечивающие получение необходимого размера частиц.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков для наружного применения принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

Стерильные порошки для наружного применения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов, в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов*.

ИСПЫТАНИЯ

Степень измельчения. Степень измельчения порошка определяют аналитическим просеиванием (2.9.35) или другим подходящим методом, указанным в частной статье.

Однородность дозированных единиц. Однодозовые порошки для наружного применения должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания

и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Порошки для наружного применения в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Порошки для наружного применения в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- лекарственное средство предназначено для наружного применения;
- «стерильно», если необходимо.

01/2013:0478

ТАБЛЕТКИ

Compressi

Требования данной статьи не обязательны для таблетированных лекарственных средств, предназначенных к применению не оральным, а другим способом. Требования к таким лекарственным средствам могут быть приведены в других статьях, например, Лекарственные средства для ректального применения, Лекарственные средства для вагинального применения и Лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта. Требования данной статьи не распространяются на леденцы, оральные пасты и жевательные резинки. Требования данной статьи не распространяются на таблетки для применения в ветеринарии, если нет других указаний в частных статьях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки – твердые лекарственные средства, содержащие одну дозу одного или более действующих веществ, полученные обычно прессованием определенного объема частиц или агрегатов частиц или иным подходящим методом производства, например, экструзией, формованием или лиофилизацией, и предназначенные для орального применения. Некоторые таблетки проглатывают целиком, некоторые предварительно разжевывают, другие же растворяют или диспергируют в воде перед применением, оставляют во рту, где действующее вещество высвобождается.

Частицы состоят из одного или более действующих веществ и вспомогательных веществ, таких как разбавляющие, связывающие, разрыхляющие, скользящие, способные изменить поведение лекарственной формы в пищеварительном тракте, красители, разрешенные к применению уполномоченным органом, и ароматизаторы, или без вспомогательных веществ.

Таблетки обычно представляют собой цельные правильные круглые твердые цилиндры, верхняя и нижняя поверхности которых плоская или выпуклая, края поверхностей могут быть скошены. На поверхности таблеток могут быть нанесены риски для деления, надписи и другие обозначения. Таблетки могут быть покрыты оболочкой.

Контейнеры для таблеток должны соответствовать требованиям общих статей разделов 3.1. *Материалы, используемые для производства контейнеров* и 3.2. *Контейнеры*, если нет других указаний в частной статье.

Таблетки для приема внутрь можно классифицировать как:

- таблетки без оболочки;
- таблетки, покрытые оболочкой;
- таблетки «шипучие»;
- таблетки растворимые;
- таблетки диспергируемые;
- таблетки, диспергируемые в полости рта;
- таблетки с модифицированным высвобождением;
- таблетки кишечнорастворимые;
- таблетки для применения в полости рта;
- таблетки-лиофилизаты.

ПРОИЗВОДСТВО

Таблетки обычно получают прессованием определенного объема частиц или агрегатов частиц, полученных методом грануляции. При производстве таблеток предпринимают соответствующие меры, обеспечивающие необходимую механическую прочность и устойчивость таблеток к раздавливанию и истиранию. Это подтверждается испытаниями 2.9.7. *Прочность таблеток без оболочки на истирание* и 2.9.8. *Прочность таблеток на сжатие*. Таблетки жевательные изготавливают, обеспечивая легкое разрушение при жевании.

[#]Если не обосновано и не утверждено иначе, количество твина-80, кислоты стеариновой, кальция или магния стеарата в таблетках не должно превышать 1 %, талька – 3 %, аэросила – 10 % от массы таблетки. [#]

Деление таблеток. Таблетки могут иметь одну или несколько рисок и могут быть разделены на части в целях более удобного приема лекарственного средства, либо для обеспечения принятия определенной дозы. В последнем случае деление таблеток должно быть оценено и утверждено уполномоченным органом. Для того чтобы убедиться в том, что пациент будет получать необходимую дозу, на этапе разработки лекарственного средства должна быть оценена эффективность риски/рисок в отношении однородности массы частей таблетки. Каждая заявленная доза должна быть проверена в соответствии со следующим испытанием.

30 таблеток, выбранных случайным образом, делят вручную, из полученных частей таблетки берут одну для проведения испытания, отбрасывая оставшуюся часть/части. Взвешивают каждую из 30 частей по отдельности и рассчитывают среднюю массу. Таблетки выдерживают испытание, если не более чем одна индивидуальная масса выходит за пределы от 85 % до 115 % от полученной средней массы. Таблетки не выдерживают испытание, если более чем одна индивидуальная масса выходит за установленные пределы либо если хотя бы одна индивидуальная масса выходит за пределы от 75 % до 125 % от полученной средней массы.

В процессе производства, упаковки, хранения и реализации таблеток принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц (2.9.40). Таблетки должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Таблетки с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного

лекарственного средства (тест А), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Таблетки, покрытые оболочкой, за исключением пленочного покрытия, должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А) независимо от содержания в них действующего вещества или веществ, если нет других указаний в частной статье.

Однородность массы (2.9.5). Таблетки без оболочки и, если нет других указаний в частной статье, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ или если нет других указаний в частной статье.

Растворение. Испытание проводят для подтверждения высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание по показателю «Распадаемость» не требуется.

#Тальк и аэросил. Если не обосновано и не утверждено иначе, проводят определение содержания в таблетках талька и аэросила. 1,000 г порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой *воды Р*. Полученную жидкость фильтруют через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают *водой Р*. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой *водой Р* порциями по 10 мл до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетка содержит несгораемые или нерастворимые в теплой *воде Р* вещества, навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Полученный раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей *водой Р* до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Содержание талька и аэросила не должно превышать пределы, указанные в частной статье.

Таблетки без оболочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки без оболочки – однослойные таблетки, полученные однократным прессованием частиц, или многослойные таблетки, состоящие из концентрических или параллельных слоев, полученные последовательным прессованием частиц различного состава. Используемые вспомогательные вещества специально не предназначены для высвобождения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте.

Таблетки без оболочки соответствуют общему определению таблеток. На разломе при рассмотрении под лупой видна та или иная относительно однородная структура (однослойные таблетки) или послойная структура (многослойные таблетки), но не признаки оболочки.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки без оболочки должны выдерживать испытание на распадеемость таблеток и капсул. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 15 мин, если нет других указаний в частной статье, и исследуют состояние таблеток. Если таблетки не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих шести таблетках без дисков.

Таблетки жевательные испытанию на распадеемость не подлежат.

Таблетки, покрытые оболочкой

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, – таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ, таких как натуральные или синтетические смолы, камеди, желатин, неактивные и нерастворимые наполнители, сахара, пластификаторы, полиспирты, воски, красители, разрешенные к применению уполномоченным органом, и иногда ароматизаторы и действующие вещества. Вещества, используемые для покрытия таблеток, обычно наносят в виде растворов или суспензий в условиях, позволяющих растворителю испариться. Когда оболочка представляет собой очень тонкое полимерное покрытие, таблетки определяют как таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой, имеют гладкую поверхность, которая часто окрашена и может быть отполирована; на разломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним или несколькими сплошными слоями различной структуры.

ПРОИЗВОДСТВО

Однородность содержания или однородность массы таблеток, покрытых оболочкой, за исключением таблеток, покрытых пленочной оболочкой, достигается путем контроля ядер таблеток.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки, покрытые оболочкой, за исключением пленочной, должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток и капсул. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 60 мин, если нет других указаний в частной статье, и исследуют состояние таблеток. Если не распалась хотя бы одна из шести таблеток, испытание повторяют на следующих таблетках, заменив *воду Р* в сосуде на *0,1 М кислоту хлористоводородную*.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны выдерживать испытание, как указано выше, при этом прибор включают на 30 мин, если нет других указаний в частной статье.

Если таблетки, покрытые оболочкой, или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих шести таблетках без дисков.

Таблетки жевательные, покрытые оболочкой, испытанию на распадаемость не подлежат.

Таблетки «шипучие»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки «шипучие» – таблетки без оболочки, основную массу которых составляют кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида. Эти таблетки предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Одну таблетку помещают в лабораторный стакан, содержащий 200 мл *воды Р* при температуре от 15 °С до 25 °С; выделяются многочисленные пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся, если после прекращения выделения газа вокруг таблетки или ее фрагментов она растворилась или диспергировалась в воде без агломератов частиц. Повторяют процедуру на пяти других таблетках.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если каждая из шести таблеток распалась в течение 5 мин, если нет других указаний в частной статье.

Таблетки растворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки растворимые – таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Эти таблетки перед применением растворяют в воде. В полученном растворе допускается легкая опалесценция из-за вспомогательных веществ, использованных при изготовлении таблеток.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки растворимые должны распадаться в течение 3 мин. В качестве жидкой среды используют *воду Р* с температурой от 15 °С до 25 °С.

Таблетки диспергируемые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки диспергируемые – таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Перед применением их диспергируют в воде до образования гомогенной суспензии.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки диспергируемые должны распадаться в течение 3 мин. В качестве жидкой среды используют *воду Р* с температурой от 15 °С до 25 °С.

Степень диспергирования. Две таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл *воды Р*, и перемешивают до полного диспергирования. Должна образовываться однородная суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм.

Таблетки, диспергируемые в полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки, диспергируемые в полости рта, – таблетки без оболочки, которые помещают в ротовую полость, где они быстро диспергируются прежде, чем будут проглочены.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Таблетки, диспергируемые в полости рта, должны распадаться в течение 3 мин.

Таблетки с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или изготовленные специальными способами, которые отдельно или вместе предназначены для изменения скорости или места высвобождения действующего вещества или веществ.

К таблеткам с модифицированным высвобождением относятся таблетки с пролонгированным, замедленным и прерывистым высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

Таблетки кишечнорастворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки кишечнорастворимые – таблетки с замедленным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующее вещество или вещества в кишечном соке. Такие таблетки изготавливают, покрывая ядра таблеток оболочкой, устойчивой к желудочному соку (таблетки, покрытые кишечнорастворимой

оболочкой), или изготавливают из гранул или частиц с нанесенной на них ранее оболочкой, устойчивой к желудочному соку.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, относят к группе таблеток, покрытых оболочкой.

ПРОИЗВОДСТВО

Для таблеток, приготовленных из гранул или частиц, предварительно покрытых кишечнорастворимой оболочкой, проводят необходимое испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость (2.9.1). Для таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, проводят испытание на распадеемость со следующими изменениями: в качестве жидкой среды используют *0,1 М кислоту хлористоводородную*. Прибор включают на 2 ч, если нет других указаний в частной статье, без дисков и исследуют состояние таблеток. Время устойчивости таблеток в кислой среде может быть различным и зависит от состава испытуемых таблеток. Обычно оно составляет от 2 ч до 3 ч, но, даже если приведены другие указания в частной статье, время устойчивости в кислой среде должно быть не менее 1 ч. Ни одна из таблеток не должна обнаруживать признаков распада (не считая фрагментов покрытия) и иметь трещины, через которые возможен выход содержимого. Кислоту заменяют *фосфатным буферным раствором рН 6,8 Р* и в каждую стеклянную трубку вносят диск. Прибор включают на 60 мин и исследуют состояние таблеток. Если таблетки не выдержали испытания вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на шести следующих таблетках без дисков.

Растворение (2.9.3). Для таблеток, изготовленных из гранул или частиц, уже покрытых кишечнорастворимой оболочкой, проводят необходимое испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.3. *Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.*

Таблетки для применения в полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки для применения в полости рта – обычно таблетки без оболочки. Состав обеспечивает медленное высвобождение и местное действие действующего вещества или веществ или высвобождение и всасывание действующего вещества или веществ в определенных областях рта. Таблетки для применения в полости рта должны выдерживать требования статьи *Лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта.*

Таблетки-лиофилизаты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки-лиофилизаты – твердые лекарственные средства, предназначенные для помещения в рот или для диспергирования (или растворения) в воде перед применением.

ПРОИЗВОДСТВО

Таблетки-лиофилизаты получают с помощью лиофилизации, включающей в себя разделение на дозы, замораживание, сублимацию и высушивание обычно водных жидких или полужидких лекарственных средств.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Одну таблетку-лиофилизат помещают в лабораторный стакан, содержащий 200 мл воды *Р* при температуре от 15 °С до 25 °С. Таблетка должна распаться в течение 3 мин. Повторяют процедуру на пяти других таблетках-лиофилизатах. Лекарственное средство выдерживает испытание, если распалась каждая из шести таблеток.

Вода (2.5.12). Таблетка-лиофилизат должна выдерживать требование по содержанию воды, указанное в частной статье.

01/2013:1155

ТАМПОНЫ МЕДИЦИНСКИЕ

Tamponae medicatae

К тампонам медицинским могут быть предъявлены дополнительные требования, указанные в других статьях, например, Лекарственные средства для ректального применения, Лекарственные средства для вагинального применения и Ушные лекарственные средства.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тампоны медицинские – это твердые лекарственные средства, содержащие одну дозу лекарственного вещества и предназначенные для введения в полости на ограниченный период времени. Тампоны медицинские состоят из подходящего материала, такого как целлюлоза, коллаген или силикон, пропитанного одним или более действующим веществом.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации тампонов медицинских принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают количество действующего вещества (веществ), содержащегося в тампоне.

01/2013:1011

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ПЛАСТЫРИ

Emplastra transcutanea

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трансдермальные пластыри – это эластичные лекарственные средства различных размеров, содержащие одно или более действующих веществ. Они предназначены для аппликации на неповрежденные кожные покровы с целью высвобождения действующего вещества или веществ в системное кровообращение через кожный барьер.

Трансдермальные пластыри обычно состоят из внешней оболочки, которая удерживает лекарственное средство с действующим веществом или веществами. Трансдермальные пластыри покрыты на участке высвобождения действующего вещества защитным слоем, который удаляют перед аппликацией пластыря на кожу.

Внешней оболочкой является непроницаемая для действующего вещества или веществ и обычно для воды пластинка, предназначенная для удержания и защиты лекарственного средства. Внешняя оболочка может иметь те же размеры, что и само лекарственное средство, или по размерам она может быть больше. В последнем случае выступающий край внешней оболочки покрыт прикрепляющимися путем надавливания клейкими веществами, которые обеспечивают аппликацию пластыря на кожу.

Лекарственное средство содержит действующее вещество или вещества и вспомогательные вещества, такие как стабилизаторы, солюбилизаторы или вещества, изменяющие скорость высвобождения действующего вещества или веществ или увеличивающие трансдермальную абсорбцию. Это может быть однослойная или многослойная твердая или пастообразная матрица, и в этом случае ее состав и структура определяют диффузию действующего вещества или веществ на кожных покровах. Матрица

может содержать прикрепляющиеся путем надавливания клейкие вещества, которые обеспечивают аппликацию лекарственного средства на коже. Лекарственное средство может существовать в виде полутвердой пластинки, одна сторона которой является оболочкой, контролирующей высвобождение и диффузию действующего вещества или веществ из лекарственного средства. В этом случае прикрепляющиеся путем надавливания клейкие вещества могут располагаться на отдельных участках оболочки, или на всей оболочке или только по краю внешней оболочки.

При аппликации на сухую, чистую и неповрежденную кожу пластырь прочно прилипает к коже путем легкого надавливания рукой или пальцами и удаляется, не вызывая ощутимого повреждения кожи или вытеснения препарата из внешней оболочки. Пластырь не должен вызывать раздражения или повышенной чувствительности кожи даже после повторных аппликаций.

Защитный слой обычно изготавливают из пластика или фольги. При его удалении лекарственное средство (матрица или резервуар) или клейкое вещество не должны отделяться от пластыря.

Трансдермальные пластыри обычно выпускают в отдельных запечатанных пакетиках.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации трансдермальных пластырей предпринимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Трансдермальные пластыри должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытание на однородность содержания, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Трансдермальные пластыри должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест С), если нет других указаний в частной статье.

Растворение. Проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в статье 2.9.4. *Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей.* В зависимости от состава, размеров и формы пластыря применяют или метод сборного диска, или метод ячеек, или метод вращающегося цилиндра.

Может использоваться мембрана, изготавливаемая из таких материалов, как инертная пористая целлюлоза или силиконы, она не должна оказывать влияние на кинетику высвобождения действующего вещества или веществ из пластыря. Кроме того, мембрана не должна содержать веществ, которые могут оказывать влияние на ее действие (например, жир). Мембрана может соответствующим образом обрабатываться перед проведением испытания, например, путем выдерживания ее в среде для проведения испытания в течение 24 ч. Мембрану накладывают на выступающий край пластыря, избегая образования пузырьков воздуха.

Условия проведения испытания и требования к нему должны быть указаны в частной статье.

ХРАНЕНИЕ

Хранят при комнатной температуре, если нет других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- общее количество действующего вещества или веществ в одном пластыре;
- дозу, высвобождающуюся за единицу времени;

УШНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Auricularia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные лекарственные средства – это жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или аппликации в слуховое отверстие или для промывания уха.

Ушные лекарственные средства обычно содержат одно или более действующих веществ в подходящем носителе. Они могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимого осмотического давления или вязкости, создания или стабилизации необходимого значения pH, увеличения растворимости действующих веществ, обеспечения стабильности или соответствующих антимикробных свойств. Вспомогательные вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства, не должны оказывать токсичного или нежелательного местного раздражающего действия.

Лекарственные средства, применяемые при повреждениях уха, особенно при перфорации барабанной перепонки, или перед хирургической операцией, должны быть стерильными, и, если иное не обосновано и не утверждено, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться в однодозовых контейнерах.

Ушные лекарственные средства выпускают как в многодозовых, так и в однодозовых контейнерах, которые снабжены, при необходимости, приспособлением, которое обеспечивает удобство применения и предотвращает загрязнение. Если иное не обосновано и не утверждено, водные ушные лекарственные средства выпускают в многодозовых контейнерах, которые содержат подходящий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных средств, обладающих достаточным антимикробным действием.

Где это применимо, контейнеры для ушных лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей разделов *3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и *3.2. Контейнеры*.

Ушные лекарственные средства можно классифицировать как:

- ушные капли, спреи;
- ушные мягкие лекарственные средства;
- ушные порошки;
- ушные промывки;
- ушные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке ушных лекарственных средств, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу представляют данные, подтверждающие необходимость использования и эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов представлены в разделе *5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов*.

При разработке ушных промывок должно быть доказано, что из однодозового контейнера, содержащего лекарственное средство, может быть извлечено номинальное его содержимое.[#] В случае отсутствия у производителя лекарственного средства сертификата соответствия *GMP*, а также данных о валидации процесса производства конкретного ушного лекарственного средства испытание по определению извлекаемого объема должно быть включено в спецификацию готового продукта.[#]

При производстве, упаковке, хранении и реализации ушных лекарственных средств принимают меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с

требованиями статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

Стерильные ушные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, предотвращающих загрязнение лекарственных средств и развитие микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов.*

При производстве ушных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, принимают меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и их контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность дозированных единиц. Однородные ушные лекарственные средства должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц (2.9.40) или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы, как указано ниже. На лекарственное растительное сырье и лекарственные средства из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Однородность содержания (2.9.6). Ушные лекарственные средства в одноразовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест В), если нет других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, это требование распространяется только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (2.9.5). Ушные лекарственные средства в одноразовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание на однородность содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Стерильность (2.6.1). Если на этикетке указано, что лекарственное средство стерильно, оно должно выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если лекарственное средство стерильно, хранят в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия, если нет других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- названия всех добавленных антимицробных консервантов;
- «стерильно», если необходимо;
- для лекарственных средств в многодозовых контейнерах: срок хранения после вскрытия. Если иное не обосновано и не утверждено, этот срок не должен превышать 4 недели.

Ушные капли и спреи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные капли и спреи – растворы, эмульсии или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ в подходящих жидкостях (например, вода, гликоли или жирные масла) и предназначенные для введения в слуховое отверстие без оказания опасного давления на барабанную перепонку. Они также могут быть введены в слуховое отверстие посредством тампона, пропитанного лекарственным средством.

Ушные эмульсии могут расслаиваться, но при взбалтывании легко восстанавливаются. Ушные суспензии могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу введения.

Ушные капли обычно выпускают в многодозовых контейнерах из стекла или подходящего пластикового материала, снабженных встроенной капельницей или закручивающейся крышкой из подходящего материала с капельницей и резиновым или пластмассовым соском. Комплект такой крышки может прилагаться отдельно. Спреи обычно выпускаются в многодозовых контейнерах, снабженных подходящим аппликатором. Если спреи выпускаются в контейнерах под давлением, то они должны выдерживать требования статьи *Лекарственные средства, находящиеся под давлением*.

Ушные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные мягкие лекарственные средства предназначены для введения в наружное слуховое отверстие. Если необходимо, закладывают или вводят тампон, пропитанный лекарственным средством.

Ушные мягкие лекарственные средства должны соответствовать требованиям статьи *Мягкие лекарственные средства для наружного применения*.

Их выпускают в контейнерах, снабженных подходящим аппликатором.

Ушные порошки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные порошки предназначены для аппликации или инсуффляции (вдувания) во внутренний слуховой проход. Они должны соответствовать требованиям статьи *Порошки для наружного применения*.

Их выпускают в контейнерах, снабженных подходящим устройством для аппликации или вдувания.

Ушные промывки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные промывки – лекарственные средства, предназначенные для очистки слухового отверстия. Они обычно представляют собой водные растворы со значением рН, соответствующим физиологическим пределам.

Ушные промывки, применяемые при повреждениях уха или перед хирургическими операциями, должны быть стерильными.

Ушные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные тампоны предназначены для введения в наружное слуховое отверстие. Они должны соответствовать требованиям статьи *Тампоны медицинские*.

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ВВЕДЕНИЕ

Для характеристики гомеопатических лекарственных средств могут использоваться все общие статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь, применимые к гомеопатии.

Глава «Гомеопатические лекарственные средства» содержит общие статьи, описывающие исходные вещества и лекарственные средства, используемые исключительно в гомеопатической медицине. Ссылки на частные фармакопейные статьи для других целей должны быть подтверждены компетентным уполномоченным органом.

01/2013:1038

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гомеопатические лекарственные средства готовят из фармацевтических субстанций, продуктов или лекарственных средств, называемых базисными препаратами, в соответствии с обычной производственной гомеопатической практикой. Гомеопатические лекарственные средства обычно обозначаются латинским названием базисного препарата с дальнейшим указанием степени разведения.

Сырье

Сырье для производства гомеопатических лекарственных средств может быть природного [#](минерального, растительного, животного, человеческого)[#] или синтетического происхождения [#](могут использоваться и аллопатические лекарственные средства)[#].

К сырью животного или человеческого происхождения должны предъявляться соответствующие требования, сводящие к минимуму риск инфицирования, включая вирусного (5.1.7), гомеопатических лекарственных средств. Для этого следует продемонстрировать, что:

– методы производства включают стадию или стадии, которые удаляют либо инактивируют факторы инфицирования;

– в некоторых случаях сырье животного происхождения должно соответствовать требованиям статьи *Продукты, которые могут быть переносчиками губчатой энцефалопатии животного происхождения*;

– в некоторых случаях животные или их ткани, используемые для получения сырья, должны выдерживать требования компетентного уполномоченного органа к здоровью животных, используемых для употребления человеком;

– в ряде материалов человеческого происхождения донор должен соответствовать рекомендациям, предъявляемым к донорам крови человека и донорской крови (см. частную статью *Плазма человеческая для фракционирования*), если иное не обосновано и не утверждено.

Сырье растительного, животного и человеческого происхождения может использоваться в свежем или высушенном виде. В некоторых случаях допускается хранить свежий материал в замороженном виде. Сырье растительного происхождения должно соответствовать требованиям статьи *Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств*.

Если обосновано и утверждено, в целях транспортирования или хранения свежее растительное сырье может храниться в 96 % спирте или этаноле подходящей концентрации при условии, что для дальнейшей переработки будет использован весь материал, включая среду для хранения.

Сырье должно отвечать требованиям соответствующих частных фармакопейных статей.

Разбавители

Разбавители – это вспомогательные вещества, используемые для приготовления первичных базисных препаратов или потенций. Разбавителями могут быть: вода очищенная, спирт необходимой концентрации, глицерин или лактоза.

Разбавители должны отвечать требованиям соответствующих частных фармакопейных статей.

#Вспомогательные вещества

В качестве вспомогательных веществ используют разбавители, указанные в разделе «Разбавители», растительные масла, вазелин, ланолин, масло какао, кальциевый бентонит, твердый жир, мед, магния стеарат, натрия хлорид, крахмал и другие.

Вспомогательные вещества должны отвечать требованиям соответствующих частных фармакопейных статей.

Базисные препараты

Базисные препараты (*stocks*) – это фармацевтические субстанции, продукты или лекарственные средства, используемые в качестве исходного материала для производства гомеопатических лекарственных средств. Базисные препараты обычно представляют

собой: для сырья растительного, животного и человеческого происхождения – матричную настойку или глицериновый мацерат; для сырья химического или минерального происхождения – непосредственно само вещество.

Матричные настойки должны выдерживать требования статьи *Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств*.

Глицериновые мацераты [#](вымачивания)[#] – это жидкие лекарственные средства, полученные из сырья растительного, животного и человеческого происхождения с использованием глицерина или смеси глицерина со спиртом необходимой концентрации или раствором натрия хлорида необходимой концентрации.

Потенцирование

Разведения и тритурации получают из базисного препарата при помощи процесса потенцирования в соответствии с гомеопатической производственной практикой: это означает последовательное разведение и встряхивание, или последующие соответствующие тритурации, или объединение этих двух процессов.

Обычно используют следующие степени потенцирования:

– 1 часть базисного препарата плюс 9 частей растворителя; обозначают как «D», «DH» или «X» (десятичное разведение);

– 1 часть базисного препарата плюс 99 частей растворителя; обозначают как «C» или «CH» (сотенное разведение).

Число степеней потенций определяет меру разведения, например, «D3», «3DH» или «3X» обозначает третью десятичную потенцию, а «C3», «3CH» или «3C» – третью сотенную потенцию [#](таблица #1038.-0)[#].

Таблица #1038.-0

Обозначения гомеопатических разведений

Буквенно-цифровые		Математические (1/10)		Математические(10-n)	
десятичные	сотенные	десятичные	сотенные	десятичные	сотенные
1X, D1, 1DH	–	1/10	–	10-1	–
2X, D2, 2DH	C1, 1CH, 1C	1/100	1/100	10-2	10-1
3X, D3, 3DH	–	1/1000	–	10-3	–
4X, D4, 4DH	C2, 2CH, 2C	1/10 000	1/10 000	10-4	10-2
5X, D5, 5DH	–	1/100 000	–	10-5	–
6X, D6, 6DH	C3, 3CH, 3C	1/1 000 000	1/1 000 000	10-6	10-3
7X, D7, 7DH	–	1/10 000 000	–	10-7	–
8X, D8, 8DH	C4, 4CH, 4C	1/100 000 000	1/100 000 000	10-8	10-4

«LM-» (или «Q-») потенцию готовят в соответствии со специфическими процедурами [#](пятидесяти тысячное разведение 1/50 000 с самой высокой степенью потенцирования LM30)[#].

[#]Низкими разведениями в гомеопатической практике считаются разведения от исходных субстанций или тинктур до C6 разведения, средними – от C6 до C30, высокими – более C30 разведения.[#]

Лекарственные формы

Лекарственная форма гомеопатического лекарственного средства должна выдерживать требования статьи Фармакопеи на соответствующую лекарственную форму со следующими особенностями:

– «активными субстанциями» лекарственных форм для гомеопатического применения являются разведения или тритурации гомеопатических базисных препаратов;

– эти лекарственные формы готовят с использованием соответствующих вспомогательных веществ;

– испытание на однородность содержания (2.9.6) или на однородность дозированных форм (2.9.40) обычно не проводят; однако в некоторых случаях эти показатели могут быть введены в спецификацию по требованию компетентного уполномоченного органа.

Гомеопатическая лекарственная форма «Пилюли»

Пилюли для гомеопатического применения – это твердые лекарственные формы, полученные с использованием сахарозы, лактозы или других необходимых вспомогательных веществ. Они могут быть получены смачиванием предварительно сформированных пилюль, разведением/разведениями гомеопатических базисных препаратов или путем постепенного соединения указанных вспомогательных веществ и разведения/разведений гомеопатических базисных препаратов. Они предназначены для орального или сублингвального применения.

Гомеопатическая лекарственная форма «Таблетки»

Таблетки для гомеопатического применения – это твердые лекарственные формы, полученные с использованием сахарозы, лактозы или других необходимых вспомогательных веществ в соответствии с общей статьей Таблетки. Они могут быть получены прессованием одного или нескольких твердых активных субстанций со вспомогательными веществами или смачиванием предварительно сформированных таблеток разведением/разведениями гомеопатических базисных препаратов. Предварительно сформированные для смачивания таблетки получают из сахарозы, лактозы или других необходимых вспомогательных веществ в соответствии с общей статьей Таблетки. Они предназначены для орального или сублингвального применения.

#Гомеопатическая лекарственная форма «Настои и отвары»

Настои и отвары гомеопатические – это водные извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные в соответствии со статьей «#Настои, отвары и чаи». Их применяют для изготовления гомеопатических лекарственных средств в различных лекарственных формах. Для изготовления настоев и отваров применяют свежее или высушенное лекарственное растительное сырье, разрешенное в гомеопатии и отвечающее требованиям фармакопейной статьи. В гомеопатические водные извлечения и их разведения консерванты, как правило, не добавляют.

#Гомеопатическая лекарственная форма «Растворы и разведения (потенции)»

Растворы и разведения (потенции) гомеопатические – это жидкие лекарственные формы для изготовления гомеопатических тритураций, гранул и других лекарственных форм. Могут использоваться и как лекарственные средства для внутреннего и наружного применения.

Разведения получают:

- разбавлением и потенцированием гомеопатических растворов;
- из тритураций, потенцируя их в соответствующем разбавителе;
- разбавлением и потенцированием матричных настоек.

Растворы и разведения (потенции) гомеопатические представляют собой жидкую однородную систему в соответствующем растворителе (вода очищенная, вода для инъекций, спирт этиловый различной концентрации, глицерин).

Если нет указаний в соответствующей частной фармакопейной статье, растворы не следует нагревать.

Процесс изготовления разведений заключается в последовательном разведении в десятичной или сотенной пропорции в водно-спиртовом растворе исходной субстанции (тинктуры, раствора) со встряхиванием (динаминизацией, потенцированием) после каждого разведения. Разведение может продолжаться до уровня, когда все исходное вещество устраняется из среды, но при этом лекарственная активность отчетливо выражена.

#Гомеопатические лекарственные формы «Растворы для инъекций. Капли глазные. Капли для носа»

Растворы для инъекций, капли глазные и капли для носа гомеопатические изготавливают из свежеприготовленных разведений с использованием воды для инъекций (растворы для инъекций), воды очищенной стерильной (капли глазные) и воды очищенной (капли для носа).

В качестве разбавителей применяют также 0,9 % раствор натрия хлорида *R* или буферные растворы, указанные в частных фармакопейных статьях.

При изготовлении разведений в малых количества (менее 3 г) исходные растворы и препараты дозируют каплями, используя стандартные каплемеры или эмпирический каплемер – пипетку, откалиброванную по массе для данного препарата.

Растворы для инъекций и глазные капли изготавливают в асептических условиях, и они должны быть стерильными, а капли назальные должны выдерживать требования статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

#Гомеопатическая лекарственная форма «Тритурации гомеопатические»

Тритурации гомеопатические – это твердая дозированная лекарственная форма в виде порошка, состоящая из смеси порошков лекарственных веществ, жидких препаратов (настоек, эссенций, растворов) или их разведений со вспомогательным веществом (лактозой (молочным сахаром) или другим индифферентным веществом, разрешенным уполномоченным органом). Тритурации могут быть использованы как готовая лекарственная форма для внутреннего применения, а также для изготовления других гомеопатических лекарственных форм (обычно изготовление тритураций заканчивают СЗ, последующие разведения готовят как жидкие).

Концентрацию лекарственного вещества в тритурации выражают соотношением 1:10 или 1:100.

Порошкообразные субстанции для фармацевтического использования (в том числе металлы) и лактоза должны быть предварительно измельчены до порошка с размером частиц не более 63 мкм, если нет других указаний в частных фармакопейных статьях. Степень измельчения (дисперсность) исходных веществ оценивают ситовым анализом (2.9.12) или определяют размер частиц методом микроскопии (2.9.37) или по величине их удельной площади поверхности (2.9.14).

При изготовлении тритураций вручную используют фарфоровые ступки (применение металлических ступок не допускается).

Гигроскопичные лекарственные вещества следует растирать только в подогретых ступках.

#Гомеопатическая лекарственная форма «Гранулы»

Гранулы гомеопатические – это твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения (пилюли, крупинки, глобули). Гомеопатические тритурации и гранулы обычно применяют сублингвально для обеспечения быстрого всасывания через слизистую оболочку полости рта.

Изготавливают их путем нанесения жидких гомеопатических разведений лекарственных веществ или их смесей на исходные гранулы вспомогательных веществ (сахарозы, лактозы и др.), разрешенных к медицинскому применению.

Получают гомеопатические гранулы, нанося на гранулы сахара жидкие препараты, растворы, лекарственные вещества или их смеси. Количество лекарственного вещества, нанесенного на исходные гранулы сахара, существенно не влияет на их размер и другие физико-химические показатели, поэтому гомеопатические гранулы по размеру, среднему диаметру оценивают по исходным гранулам.

#Гомеопатическая лекарственная форма «Мази»

Мази – это мягкая лекарственная форма для наружного применения, которая состоит из основы с равномерно распределенными гомеопатическими лекарственными средствами.

В качестве основ для мазей используют главным образом вазелин и ланолин. Для изготовления мазей, содержащих более 10 % настоек, применяют основу: 85 % вазелина и 5 % ланолина. В глазных мазях абсорбционная основа – вазелин и ланолин безводный в соотношении 9:1. На мазь определенного состава основа должна быть указана в частной фармакопейной статье.

Из несильнодействующих веществ и тинктур изготавливают 10 % мази. Концентрация ядовитых и сильнодействующих веществ в составах гомеопатических мазей обязательно должна быть указана. Если концентрация сильнодействующих веществ не указана, то изготавливают мази 5 % концентрации.

При изготовлении мазей, содержащих настойки на вазелиновой основе в концентрации более 5 % от массы мази, их предварительно концентрируют, выпаривая до половины взятой массы, или добавляют от 5 % до 10 % безводного ланолина.

В гомеопатические мази обычно не вводят стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Последние добавляют только когда в качестве основы используют гели, содержащие воду или эмульсионные основы типа «масло/вода».

Мази гомеопатические глазные должны быть стерильными.

#Гомеопатическая лекарственная форма на основе масла

Гомеопатическая лекарственная форма на основе масла – это жидкая лекарственная форма для наружного применения, состоящая из гомеопатического средства, растительных масел (персикового, абрикосового, миндального, оливкового, подсолнечного, разрешенных к медицинскому применению уполномоченным органом и указанных в частных фармакопейных статьях) или минерального (вазелинового) масла.

Получают масла или экстракцией (мацерацией), или растворением лекарственных средств в соответствующих маслах в соотношениях 1:10 или 1:20.

#Гомеопатическая лекарственная форма «Жидкий оподельдок»

Жидкий оподельдок – это мягкая лекарственная форма для наружного применения – гомогенная дисперсная система – смесь гомеопатических средств с основой в соотношении по массе, как правило, 1:10. Оподельдок представляет собой этанольный линимент, основа которого состоит из 2-х массовых частей мыльного спирта (раствора калийного (зеленого) мыла в спирте этиловом: мыла калийного – 63,953 г, спирта этилового *P* (86 %, об/об) – 27,836 г, воды *P* – 8,115 г, масла эфирного лавандового – 0,096 г), 1 массовой части воды *P* и 1 части спирта этилового (93,9 %, об/об).

#Гомеопатическая лекарственная форма «Суппозитории»

Суппозитории гомеопатические – это твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела. Они состоят из гомеопатических лекарственных средств, равномерно распределенных в основе (масло какао, твердый жир типов «А» и «В» и другие), разрешенной уполномоченным органом.

Суппозитории изготавливают в соответствии с общими правилами согласно статье *Суппозитории*.

Как правило, в суппозитории не вводят стабилизаторы. Тинктуры (настойки матричные), растворы и тритурации в соответствующих разведениях (потенциях) вводят в суппозиторные массы в соотношении 1:10. Жидкие экстракты и тинктуры предварительно концентрируют выпариванием. Термолабильные лекарственные вещества в случае изготовления способом выливания в формы добавляют к основе непосредственно перед формованием суппозитория.

Методы производства

Гомеопатические лекарственные средства изготавливают с применением ряда методов приготовления и в различных лекарственных формах (как описано в общих статьях на лекарственные формы). Методы изготовления описаны в общей статье *Методы приготовления гомеопатических базисных препаратов и потенцирование*. Использование определенных лекарственных средств, полученных с использованием методов, перечисленных ниже, ограничено определенными лекарственными формами, приведенными в таблице 1038.-1.

Компетентный уполномоченный орган имеет право принять либо отклонить конкретные комбинации метода производства и субстанции.

Таблица 1038.-1

Методы производства	Лекарственная форма
2.1.2	Глазные капли Растворы для инъекций Назальные лекарственные средства
2.2.1, 2.2.2, 2.2.3	Глазные капли Пилюли (<i>globuli velati</i>) Растворы для инъекций Назальные лекарственные средства Мази, крема, гели Порошки для приема внутрь (тритурации) Суппозитории
2.2.4	Растворы для инъекций
3.1.2, 3.2.2	Глазные капли Пилюли (<i>globuli velati</i>) Растворы для инъекций

#Контроль качества

Гомеопатические лекарственные средства отличаются от соответствующих лекарственных форм, описанных в Фармакопее, условиями, предъявляемыми к контролю качества лекарственных средств в зависимости от содержания в них активных веществ. Рекомендуется:

- к лекарственным средствам, содержащим активные вещества ниже разведений С2, предъявлять те же требования, что и к лекарственным средствам, описанным в Фармакопее;
- лекарственные средства, содержащие активные вещества в разведениях от С2 до С3, контролировать после проведения специальных приемов концентрирования (выпаривание, сжигание, плавление веществ, переводение их в нелетучий вид) одним из подходящих методов, исходя из его пригодности;
- лекарственные средства, содержащие активные вещества в разведениях от С4 до С6, контролировать в пробе, соответствующей прописанной дозе, в частном случае – в пробе, соответствующей дозе, прописанной на курс лечения;
- для лекарственных веществ, содержащих активные вещества в разведениях выше С6, качество обеспечивать соблюдением технологического процесса.

01/2013:2371

МЕТОДЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПОТЕНЦИРОВАНИЕ

Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi

Гомеопатические исходные компоненты готовят подходящими методами из исходного сырья, которое должно соответствовать требованиям общей статьи *Гомеопатические лекарственные средства*. Методы, описанные ниже и совмещенные с широко применяющимися методами для потенцирования, приведены в качестве примера; другие методы, описанные в официальных национальных фармакопеех других стран, могут быть использованы как равнозначные.

При использовании сырья животного происхождения обязательно учитывают требования, установленные в общей статье *Гомеопатические лекарственные средства* на использование исходных материалов животного происхождения или от человека. При приготовлении жидких разведений используют этанол в концентрации, указанной в методике, при необходимости, его можно заменить на этанол (36 %, об/об) [этанол (30 %, м/м)] или этанол (18 %, об/об) [этанол (15 %, м/м)].

Когда в частной статье указано, что матричная настойка приготовлена из более чем из одного растения, ее готовят из указанных частей и соответствующих видов растений или из любой их смеси.

Если иное не указано, матричную настойку готовят путем мацерации. Продолжительность мацерации должна составлять не менее 10 дней и не более 30 дней.

Можно проводить более длительную мацерацию (не более 60 дней) или очень длительную мацерацию (не более 180 дней) при условии подтверждения, что качество образующейся матричной настойки сопоставимо с качеством продукта, получаемом при стандартной мацерации.

Если иное не указано, термином «часть (части)» обозначают «массовую часть (массовые части)». Если в методике не указано иначе, то при приготовлении максимальная температура должна составлять 25 °С.

1. МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ

МЕТОД 1.1.

МЕТОД 1.1.1 (СООТВЕТСТВУЕТ НОМÖOPATHISCHES ARZNEIBUCH (HAB) 1a: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.1 используют для свежего лекарственного растительного сырья, содержащего обычно более 70 % выжатого сока, в котором отсутствует эфирное масло или смола, или слизь. Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.1, представляют собой смеси равных частей выжатого сока и этанола (90 %, *об/об*) [этанол (86 %, *м/м*)].

Отжимают измельченное лекарственное растительное сырье. Немедленно смешивают выжатый сок с равной массой этанола (90 %, *об/об*) [этанол (86 %, *м/м*)]. Выдерживают в закрытой емкости при температуре, не превышающей 20 °С, в течение не менее 5 дней, затем фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.16) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

2 части матричной настойки;

8 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2.

Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:

2 части матричной настойки;

98 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения; 99 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для C2.

МЕТОД 1.1.2 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 1b: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.2 используют, когда в процессе производства используется лекарственное растительное сырье, содержащее латекс.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.2, представляют собой смесь свежего растительного латекса с этанолом (36 %, *об/об*) [этанолом (30 %, *м/м*)]. Свежий латекс смешивают с 2 массовыми частями этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)] и фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.16) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

3 части матричной настойки;

7 частей этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (18 %, *об/об*) [этанола (15 %, *м/м*)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2.

МЕТОД 1.1.3 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 2а: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.3 используют для свежего лекарственного растительного сырья, содержащего обычно менее 70 % выжатого сока и имеющего влажность (потерю в массе при высушивании) более 60 %, в котором отсутствует эфирное масло или смола.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.3 (содержание этанола приблизительно 50 % *об/об* или 43 % *м/м*), получают мацерацией, как указано ниже.

Лекарственное растительное сырье измельчают. Отбирают пробу и определяют потерю в массе при высушивании (2.2.32). Если иное не указано, потерю в массе при высушивании определяют с использованием 2,00–5,00 г измельченного исходного сырья, которое помещают в плоскодонный предварительно высушенный (как указано для сырья) и взвешенный сосуд диаметром 45–55 мм. Сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе.

К измельченному лекарственному растительному сырью немедленно прибавляют не менее половины массы этанола (90 %, *об/об*) [этанола (86 %, *м/м*)] и хранят в плотно закупоренных контейнерах при температуре не выше 20 °С.

По следующей формуле рассчитывают количество (A_2), в килограммах, этанола (90 %, *об/об*) [этанола (86 %, *м/м*)], требуемого для массы (m) исходного сырья; затем вычитают количество уже добавленного этанола (90 %, *об/об*) [этанола (86 %, *м/м*)] и прибавляют разницу к смеси.

$$\frac{m \cdot T}{100},$$

где:

m – масса исходного сырья, кг;

T – потеря в массе при высушивании, %.

Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 10 дней при периодическом взбалтывании, отжимают смесь и полученную жидкость фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.16) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

2 части матричной настойки;

8 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2.

Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:

2 части матричной настойки;

98 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения; 99 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для C2.

МЕТОД 1.1.4 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 2b: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.4 используют для свежего лекарственного растительного сырья, содержащего обычно менее 70 % выжатого сока и имеющего влажность (потерю в массе при высушивании) более 60 %, в котором отсутствует эфирное масло или смола.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.4 (содержание этанола приблизительно 36 % *об/об* или 30 % *м/м*), получают мацерацией, как указано ниже.

Лекарственное растительное сырье измельчают. Отбирают пробу и определяют потерю в массе при высушивании (2.2.32). Если иное не указано, потерю в массе при высушивании определяют с использованием 2,00–5,00 г измельченного исходного сырья, которое помещают в плоскодонный предварительно высушенный (как указано для сырья) и взвешенный сосуд диаметром 45–55 мм. Сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе.

К измельченному лекарственному растительному сырью немедленно прибавляют не менее половины массы этанола (70 %, *об/об*) [этанол (62 %, *м/м*)] и хранят в плотно закупоренных контейнерах при температуре не выше 20 °С.

По следующей формуле рассчитывают количество (A_2), в килограммах, этанола (70 %, *об/об*) [этанол (62 %, *м/м*)], требуемого для массы (m) исходного сырья; затем вычитают количество уже добавленного этанола (70 %, *об/об*) [этанол (62 %, *м/м*)] и прибавляют разницу к смеси.

$$\frac{m \cdot T}{100},$$

где:

m – масса исходного сырья, кг;

T – потеря в массе при высушивании, %.

Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 10 дней при периодическом взбалтывании, отжимают смесь и полученную жидкость фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.16) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

1 части матричной настойки;

8 частей этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (36 %, *об/об*) [этанола (30 %, *м/м*)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2.

МЕТОД 1.1.5 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 3а: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.5 используют для свежего лекарственного растительного сырья, содержащего эфирное масло или смолу или обычно имеющего влажность (потерю в массе при высушивании) менее 60 %.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.5 (содержание этанола приблизительно 68 % *об/об* или 60 % *м/м*), получают мацерацией, как указано ниже.

Лекарственное растительное сырье измельчают. Отбирают пробу и определяют потерю в массе при высушивании (2.2.32). Если иное не указано, потерю в массе при высушивании определяют с использованием 2,00–5,00 г измельченного исходного сырья, которое помещают в плоскодонный предварительно высушенный (как указано для сырья) и взвешенный сосуд диаметром 45–55 мм. Сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе.

К измельченному лекарственному растительному сырью немедленно прибавляют не менее половины массы этанола (90 %, *об/об*) [этанола (86 %, *м/м*)] и хранят в плотно закупоренных контейнерах при температуре не выше 20 °С.

По следующей формуле рассчитывают количество (A_3), в килограммах, этанола (90 %, *об/об*) [этанола (86 %, *м/м*)], требуемого для массы (m) исходного сырья; затем вычитают

количество уже добавленного этанола (90 %, об/об) [этанол (86 %, м/м)] и прибавляют разницу к смеси.

$$\frac{2 \cdot m \cdot T}{100},$$

где:

m – масса исходного сырья, кг;

T – потеря в массе при высушивании, %.

Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 10 дней при периодическом взбалтывании, отжимают смесь и полученную жидкость фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.1б) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

3 части матричной настойки;

7 частей этанола (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2. Для приготовления дальнейших разведений из D4 используют этанол (50 % об/об) [этанол (43 % м/м)].

Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:

3 части матричной настойки;

97 частей этанола (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)].

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения;

99 частей этанола (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)].

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для C2.

МЕТОД 1.1.6 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 3b: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.6 используют для свежего лекарственного растительного сырья, содержащего эфирное масло или смолу или обычно имеющего влажность (потерю в массе при высушивании) менее 60 %.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.6 (содержание этанола приблизительно 50 % *об/об* или 43 % *м/м*), получают мацерацией, как указано ниже.

Лекарственное растительное сырье измельчают. Отбирают пробу и определяют потерю в массе при высушивании (2.2.32). Если иное не указано, потерю в массе при высушивании определяют с использованием 2,00–5,00 г измельченного исходного сырья, которое помещают в плоскодонный предварительно высушенный (как указано для сырья) и взвешенный сосуд диаметром 45–55 мм. Сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе.

К измельченному лекарственному растительному сырью немедленно прибавляют не менее половины массы этанола (80 %, *об/об*) [этанол (73 %, *м/м*)] и хранят в плотно закупоренных контейнерах при температуре не выше 20 °С.

По следующей формуле рассчитывают количество (A_3), в килограммах, этанола (80 %, *об/об*) [этанол (73 %, *м/м*)], требуемого для массы (m) исходного сырья; затем вычитают количество уже добавленного этанола (80 %, *об/об*) [этанол (73 %, *м/м*)] и прибавляют разницу к смеси.

$$\frac{2 \cdot m \cdot T}{100},$$

где:

m – масса исходного сырья, кг;

T – потеря в массе при высушивании, %.

Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 10 дней при периодическом взбалтывании, отжимают смесь и полученную жидкость фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.16) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре, не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

3 части матричной настойки;

7 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)].

Третье десятичное разведение (D3) готовят следующим образом:

1 часть второго десятичного разведения;

9 частей этанола (18 %, *об/об*) [этанол (15 %, *м/м*)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D3.

МЕТОД 1.1.7 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 3с: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.7 используют для свежего лекарственного растительного сырья, обычно имеющего влажность (потерю в массе при высушивании) менее 60 %.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.7 (содержание этанола приблизительно 36 % *об/об* или 30 % *м/м*), получают мацерацией, как указано ниже.

Лекарственное растительное сырье измельчают. Отбирают пробу и определяют потерю в массе при высушивании (2.2.32). Если иное не указано, потерю в массе при высушивании определяют с использованием 2,00–5,00 г измельченного исходного сырья, которое помещают в плоскодонный предварительно высушенный (как указано для сырья) и взвешенный сосуд диаметром 45–55 мм. Сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе.

К измельченному лекарственному растительному сырью немедленно прибавляют не менее половины массы этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)] и хранят в плотно закупоренных контейнерах при температуре не выше 20 °С.

По следующей формуле рассчитывают количество (A_3), в килограммах, этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)], требуемого для массы (m) исходного сырья; затем вычитают количество уже добавленного этанола (50 %, *об/об*) [этанол (43 %, *м/м*)] и прибавляют разницу к смеси.

$$\frac{2 \cdot m \cdot T}{100},$$

где:

m – масса исходного сырья, кг;

T – потеря в массе при высушивании, %.

Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 10 дней при периодическом взбалтывании, отжимают смесь и полученную жидкость фильтруют.

Приведение в соответствие со значением, указанным в частной статье

Определяют процентное содержание сухого остатка (2.8.1б) или, если указано, процентное количественное содержание описанного выше фильтрата. Рассчитывают количество (A_1), в килограммах, требуемого этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)] по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают фильтрат с рассчитанным количеством этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)]. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

3 части матричной настойки;

7 частей этанола (36 %, *об/об*) [этанол (30 %, *м/м*)].

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола (18 %, об/об) [этанол (15 %, м/м)].

Последующие десятичные разведения готовят, как указано для D2.

МЕТОД 1.1.8 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 4а: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.8 обычно используют для высушенного лекарственного растительного сырья. Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.8, получают путем мацерации или перколяции, как указано ниже, используя 1 часть высушенного лекарственного растительного сырья и 10 частей этанола соответствующей концентрации (безводный, 96 % об/об – 94 % м/м, 90 % об/об – 86 % м/м, 80 % об/об – 73 % м/м, 70 % об/об – 62 % м/м, 50 % об/об – 43 % м/м, 36 % об/об – 30 % м/м, 18 % об/об – 15 % м/м), если иное не указано в частной статье.

Получение путем мацерации. Если иное не указано, измельчают лекарственное растительное сырье, тщательно смешивают с этанолом соответствующей концентрации и выдерживают в закрытом контейнере в течение подходящего времени. Остаток отделяют от этанола и при необходимости отжимают. В последнем случае объединяют две полученные жидкости.

Получение путем перколяции. При необходимости измельчают лекарственное растительное сырье. Тщательно перемешивают с частью этанола соответствующей концентрации и выдерживают в течение подходящего времени. Переносят в перколятор и позволяют перколяту свободно вытекать при комнатной температуре, при этом необходимо следить за тем, чтобы экстрагируемое лекарственное растительное сырье было полностью покрыто остающимся этанолом. Остаток может быть отжат и полученную жидкость объединяют с перколятом.

При необходимости доведения до определенной концентрации, рассчитывают количество (A_1), в килограммах, этанола подходящей концентрации, необходимого для достижения концентрации, которая задана или использовалась при приготовлении, по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтра, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтра, %.

Смешивают мацерат или перколят с рассчитанным количеством этанола подходящей концентрации. Выдерживают при температуре, не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Матричная настойка соответствует первому десятичному раствору ($\emptyset = D1$).

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть матричной настойки (D1);

9 частей этанола той же концентрации.

Третье десятичное разведение (D3) готовят следующим образом:

1 часть второго десятичного разведения;

9 частей этанола той же концентрации.

Если в спецификации не приведена другая концентрация этанола, то используют этанол (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)] для последовательных десятичных разведений из D4 и далее поступают, как указано для D3.

Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:

9 частей матричной настойки (D1);

90 частей этанола той же концентрации.

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения; 99 частей этанола (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)], если в спецификации не указана другая концентрация этанола.

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для С2.

МЕТОД 1.1.9 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 4b: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ)

Метод 1.1.9 обычно используют для сырья животного происхождения.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.9, получают путем мацерации или перколяции, как указано ниже, используя 1 часть материала животного происхождения и 10 частей этанола соответствующей концентрации (безводный, 96 % об/об – 94 % м/м, 90 % об/об – 86 % м/м, 80 % об/об – 73 % м/м, 70 % об/об – 62 % м/м, 50 % об/об – 43 % м/м, 36 % об/об – 30 % м/м, 18 % об/об – 15 % м/м), если иное не указано в частной статье.

Получение путем мацерации. Если иное не указано, измельчают материал животного происхождения, тщательно смешивают с этанолом соответствующей концентрации и выдерживают в закрытом контейнере в течение подходящего времени. Отделяют остаток от этанола и при необходимости отжимают. В последнем случае объединяют две полученные жидкости.

Получение путем перколяции. При необходимости измельчают материал животного происхождения. Тщательно перемешивают с частью этанола соответствующей концентрации и выдерживают в течение подходящего времени. Переносят в перколятор и позволяют перколяту свободно вытекать при комнатной температуре, при этом экстрагируемый материал животного происхождения должен быть всегда полностью покрыт остающимся этанолом. Остаток может быть отжат, и полученную жидкость объединяют с перколятом.

При необходимости доведения до определенной концентрации, рассчитывают количество (A_1), в килограммах, этанола подходящей концентрации, необходимого для достижения концентрации, которая задана или использовалась при приготовлении, по следующей формуле:

$$\frac{m \cdot (N_x - N_0)}{N_0},$$

где:

m – масса фильтрата, кг;

N_0 – содержание сухого остатка или количественное содержание, указанное в частной статье, %;

N_x – содержание сухого остатка или количественное содержание фильтрата, %.

Смешивают мацерат или перколят с рассчитанным количеством этанола подходящей концентрации. Выдерживают при температуре не выше 20 °С в течение не менее 5 дней, затем при необходимости фильтруют.

Потенцирование

Матричная настойка соответствует первому десятичному раствору ($\emptyset = D1$).

Второе десятичное разведение ($D2$) готовят следующим образом:

1 часть матричной настойки ($D1$);

9 частей этанола той же концентрации.

Третье десятичное разведение ($D3$) готовят следующим образом:

1 часть второго десятичного разведения;

9 частей этанола той же концентрации.

Если в спецификации не приведена другая концентрация этанола, то используют этанол (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)] для последовательных десятичных разведений из $D4$ и далее поступают, как указано для $D3$.

Первое сотенное разведение ($C1$) готовят следующим образом:

9 частей матричной настойки ($D1$);

90 частей этанола той же концентрации.

Второе сотенное разведение (С2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения; 99 частей этанола (50 %, *об/об*) [этанола (43 %, *м/м*)], если в спецификации не указана другая концентрация этанола.

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для С2.

МЕТОД 1.1.10 (ФРАНЦУЗСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ)

Метод 1.1.10 обычно используют для лекарственного растительного сырья. Состояние лекарственного растительного сырья (свежее или высушенное) указывают в частных статьях.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.10, получают путем мацерации.

Подходящим образом измельчают лекарственное растительное сырье. Отбирают образец и определяют потерю в массе при высушивании при температуре 105 °С в течение 2 ч (2.2.32) или содержание воды (2.2.13). Принимая во внимание полученное значение, рассчитывают и прибавляют к лекарственному растительному сырью количество этанола соответствующей концентрации, необходимое для приготовления, если иное не указано, матричной настойки 1 часть в 10 частях (матричная настойка 1:10) с подходящим содержанием этанола. Проводят мацерацию в течение 10 дней при достаточном встряхивании.

Остаток отделяют от этанола и при необходимости процеживают под давлением. Объединенные жидкости выдерживают в течение 48 ч и фильтруют. Матричные настойки с регламентированным количественным содержанием при необходимости могут быть приведены в соответствие с требованиями путем прибавления этанола той же концентрации, что использовалась при приготовлении настойки.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

1 часть матричной настойки;

9 частей этанола соответствующей концентрации.

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей этанола соответствующей концентрации.

Последующие десятичные разведения получают, как указано для D2, используя этанол соответствующей концентрации.

Первое сотенное разведение (С1) готовят следующим образом:

1 часть матричной настойки;

99 частей этанола соответствующей концентрации.

Второе сотенное разведение (С2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения;

99 частей этанола соответствующей концентрации.

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для С2, используя этанол соответствующей концентрации.

МЕТОД 1.1.11 (ФРАНЦУЗСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ)

Метод 1.1.11 обычно используют для сырья животного происхождения.

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методом 1.1.11, получают путем мацерации.

Соотношение массы исходного сырья к матричной настойке обычно составляет 1 к 20. К исходному материалу, соответствующим образом измельченному, прибавляют этанол необходимой концентрации в количестве, требуемом для получения матричной настойки 1:20. Проводят мацерацию в течение не менее 10 дней при достаточном встряхивании. Декантируют и фильтруют. Выдерживают в течение 48 ч и снова фильтруют. Матричные настойки с регламентированным количественным содержанием при необходимости могут быть приведены в соответствие с требованиями путем прибавления этанола той же концентрации, что использовалась при приготовлении настойки.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

1 часть матричной настойки;
9 частей этанола соответствующей концентрации.
Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:
1 часть первого десятичного разведения;
9 частей этанола соответствующей концентрации.
Последующие десятичные разведения получают, как указано для D2, используя этанол соответствующей концентрации.
Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:
1 часть матричной настойки;
99 частей этанола соответствующей концентрации.
Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:
1 часть первого сотенного разведения;
99 частей этанола соответствующей концентрации.
Последующие сотенные разведения готовят, как указано для C2, используя этанол соответствующей концентрации.

2. ГЛИЦЕРИНОВЫЕ МАЦЕРАТЫ

МЕТОД 2.1

Метод 2.1 используют для мацерации сырья животного или растительного происхождения в глицерине 85 % или смеси глицерина/этанола соответствующей концентрации. Патологический материал исключается.

При необходимости перед использованием сырье тонко измельчают.

МЕТОДЫ 2.1.1, 2.1.2 (СООТВЕТСТВУЮТ НАВ 42а И 42b: МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ ИЗ НИХ)

Используют сырье животного происхождения – только что забитые животные или их части. Животных перерабатывают немедленно после забоя.

Мацерация

Диспергируют 1 часть тонко измельченного животного материала в:

– 9 частях (десятичные разведения) или 99 частях (сотенные разведения) глицерина 85 % – для метода 2.1.1.

– или 2,1 части глицерина 85 % – для метода 2.1.2.

Проводят мацерацию не менее 2 часов, затем интенсивно встряхивают. При необходимости фильтруют.

Если доказано, перед измельчением к 1 части животного материала может быть прибавлена 1 часть глицерина 85 %. В случаях использования очень малых количеств животного материала разведение может быть произведено диспергированием 1 части тонко измельченного животного материала в 99 частях глицерина 85 % (C1 или D2 если используется для дальнейшего десятичного разведения).

Потенцирование

МЕТОД 2.1.1

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть глицеринового мацерата D1;

9 частей глицерина 85 % или этанола (18 %, об/об) [этанола (15 % м/м)].

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D2, но в качестве разбавителя используют этанол (18 %, об/об) [этанола (15 %, м/м)].

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть глицеринового мацерата C1;

99 частей этанола (18 %, об/об) [этанола (15 %, м/м)].

Последовательные сотенные разведения выполняют, как указано для C2.

МЕТОД 2.1.2

Первое «десятичное» разведение (D1) готовят следующим образом:

3 части глицеринового мацерата; 7 частей воды для инъекций.

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть D1;

9 частей воды для инъекций.

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D2.

МЕТОД 2.1.3 (ФРАНЦУЗСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ)

Используют сырье растительного или животного происхождения.

Мацерация

Подходящим образом измельчают исходное сырье. Отбирают образец и определяют потерю в массе при высушивании при температуре 105 °С в течение 2 ч (2.2.32) или содержание воды (2.2.13). Принимая во внимание полученное значение, рассчитывают и прибавляют к лекарственному растительному сырью количество смеси этанол/глицерин соответствующей концентрации, необходимое для приготовления, если иное не указано, мацерата 1 часть в 20 частях. Проводят мацерацию в течение не менее 3 недель при достаточном встряхивании. Сливают надосадочную жидкость и при необходимости процеживают под давлением. Объединенные жидкости выдерживают в течение 48 ч и фильтруют.

Потенцирование

Первое десятичное разведение (D1) готовят следующим образом:

1 часть глицеринового мацерата;

9 частей смеси вода – этанол – глицерин соответствующей концентрации.

Второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения;

9 частей смеси вода – этанол – глицерин соответствующей концентрации.

Последующие десятичные разведения получают, как указано для D2, используя иной подходящий разбавитель.

Первое сотенное разведение (C1) готовят следующим образом:

1 часть глицеринового мацерата;

99 частей смеси вода – этанол – глицерин соответствующей концентрации.

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения;

99 частей смеси вода – этанол – глицерин соответствующей концентрации.

Последующие сотенные разведения готовят, как указано для C2, используя иной подходящий разбавитель.

МЕТОД 2.2

МЕТОДЫ 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4 (СООТВЕТСТВУЮТ НАВ 41a, 41b, 41c И 41d: ГЛИЦЕРИНОВЫЕ МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ И ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ ИЗ НИХ)

Метод 2.2 используют для мацерации сырья животного происхождения в глицериновом растворе, содержащем натрия хлорид. Патологический материал исключается.

В методах 2.2.1, 2.2.2 и 2.2.3 используют сырье из только что забитых животных или их частей или секретов. Низших животных умерщвляют углерода диоксидом в закрытом сосуде. Животных перерабатывают немедленно после забоя.

В методе 2.2.4 используются компоненты крови живых лошадей.

Сбор образцов и/или предварительная обработка.

При необходимости, сырье для методов 2.2.1, 2.2.2 и 2.2.3 перед использованием тонко измельчают.

Кровь для метода 2.2.4, должен отбирать ветеринар. Кровь, полученную от животных, забитых кровопусканием, использовать нельзя.

Берут 200 мл крови и на 1 мл ее прибавляют 15 МЕ гепарина натрия и 0,625 мл раствора 9 г/кг натрия хлорида. Компоненты крови отделяют фракционным центрифугированием и ресуспендируют каждый отдельный осадок клеток в 1,1 мл раствора

9 г/кг натрия хлорида. Эти клеточные суспензии обрабатывают для получения глицеринового мацерата.

Мацерация

1 часть тонко измельченного животного материала, секретов или суспензий клеток крови смешивают в соответствии с применяемым методом с 5 частями раствора натрия хлорида соответствующей концентрации (таблица 2371.-1) и 95 частями глицерина. Выдерживают в защищенном от света месте не менее 7 суток, затем сливают. При необходимости, для методов 2.2.1, 2.2.2 и 2.2.3 перед декантированием используют центрифугирование, затем надосадочную жидкость, при необходимости, фильтруют. Декантированная жидкость или фильтрат, соответственно, представляют собой глицериновый мацерат.

Перед работой с глицериновым мацератом весь имеющийся осадок должен быть ресуспендирован.

Таблица 2371.-1

Методы 2.2.1 и 2.2.4	Метод 2.2.2	Метод 2.2.3
раствор 15 г/кг натрия хлорида в воде очищенной	раствор 40 г/кг натрия хлорида в воде очищенной	раствор 80 г/кг натрия хлорида в воде очищенной

Разбавитель

0,2 части натрия гидрокарбоната и 8,8 частей натрия хлорида в 991 частях воды для инъекций или воды очищенной соответственно.

Потенцирование

Глицериновый мацерат соответствует второму десятичному разведению (D2) или первому сотенному разведению (C1). Третье десятичное разведение (D3) готовят следующим образом:

1 часть второго десятичного разведения;

9 частей соответствующего разбавителя.

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D3.

При необходимости четвертое десятичное разведение (D4) готовят из 1 части третьего десятичного разведения, 5,6 частей разбавителя и 3,4 частей воды для инъекций.

Второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения; 99 частей соответствующего разбавителя.

Последовательные сотенные разведения выполняют, как указано для C2.

3. ЖИДКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ

МЕТОД 3.1

Методы 3.1.1, 3.1.2 и 3.1.3 используют для растворения любого подходящего неорганического или органического исходного материала, например, минералов или ядов.

Если не установлено иное, 1 часть исходного материала растворяют в 9 частях (D1) или 99 частях (C1) жидкого разбавителя и интенсивно встряхивают.

Если обосновано и утверждено, в случае недостаточной растворимости исходного материала в указанном разбавителе, сразу получают первое возможное разведение. Например, если исходный материал мало растворим, 1 часть исходного материала растворяют в 99 частях разбавителя (C1 или D2, если будет использоваться для дальнейших десятичных разведений).

МЕТОДЫ 3.1.1, 3.1.2 (СООТВЕТСТВУЮТ НАВ 5а, 5б: РАСТВОРЫ, ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ)

Разбавители

Могут быть использованы разбавители, указанные в таблице 2371.-2.

При использовании этанола (18 %, об/об) [этанола (15 %, м/м)] для метода 3.1.1 для десятичных разведений исходный материал может быть растворен в 7,58 частях воды очищенной и концентрация этанола может быть доведена прибавлением к раствору 1,42

частей этанола (96 %, об/об) [этанол (94 %, м/м)]. Для сотенных разведений используют 83,4 частей воды очищенной и 15,6 частей этанола (96 %, об/об) [этанол (94 %, м/м)].

Для метода 3.1.2, если исходный материал нестабилен и/или растворим в воде, может быть прибавлен глицерин 85 % в качестве разбавителя в концентрации не более 35 % для потенцирования вплоть до D4.

Таблица 2371.-2

Метод 3.1.1	Метод 3.1.2
Безводный этанол	Вода для инъекций
Этанол (96 %, об/об) [этанол (94 %, м/м)]	Вода очищенная
Этанол (90 %, об/об) [этанол (86 %, м/м)]	
Этанол (80 %, об/об) [этанол (73 %, м/м)]	
Этанол (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)]	
Этанол (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)]	
Этанол (36 %, об/об) [этанол (30 %, м/м)]	
Этанол (18 %, об/об) [этанол (15 %, м/м)]	
Вода очищенная	
Глицерин 85 %	

Потенцирование

Если не указано иное, второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения (D1);

9 частей этанола (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)] – для метода 3.1.1 или 9 частей воды для инъекций (или воды очищенной, как необходимо) – для метода 3.1.2.

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D2.

Если не указано иное, второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения (C1);

99 частей этанола (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)] – для метода 3.1.1 или 99 частей воды для инъекций (или воды очищенной, как необходимо) – для метода 3.1.2.

Последовательные сотенные разведения выполняют, как указано для C2.

Добавки

Если при использовании метода 3.1.1 в конечном разведении наблюдается преципитация, для улучшения стабильности и/или растворимости, если иное не указано, можно применять следующие добавки:

- уксусную кислоту ледяную;
- хлороводородную кислоту концентрированную;
- молочную кислоту;
- натрия гидроксид.

В тех случаях, когда рН растворов и разведений был скорректирован, дальнейшему потенцированию их не подвергают.

МЕТОД 3.1.3

Разбавители

Подходящие разбавители, например, этанол соответствующей концентрации, глицерин или вода очищенная, могут быть использованы сами по себе или в комбинации.

Потенцирование

Если иное не указано, второе десятичное разведение (D2) готовят следующим образом:

1 часть первого десятичного разведения (D1);

9 частей соответствующего разбавителя.

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D2.

Если не указано иное, второе сотенное разведение (C2) готовят следующим образом:

1 часть первого сотенного разведения (C1);

99 частей соответствующего разбавителя.

Последовательные сотенные разведения выполняют, как указано для C2.

МЕТОД 3.2

Метод 3.2 обычно используют для получения жидких разведений тритураций веществ, растворимость которых по большей части колеблется от умеренно растворимых до практически нерастворимых.

МЕТОДЫ 3.2.1, 3.2.2 (СООТВЕТСТВУЮТ НАВ 8a, 8b: ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИГОТОВЛЕННЫЕ ИЗ ТРИТУРАЦИЙ, ВОДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИГОТОВЛЕННЫЕ ИЗ ТРИТУРАЦИЙ)

В соответствии с методом 3.2.1 и методом 3.2.2 лекарственные средства получают из тритураций D4, D5 и D6 или тритураций C4, C5 и C6, приготовленных в соответствии с методом 4.1.1 путем не менее 2 стадий потенцирования.

Разбавители

Можно использовать разбавители, приведенные в таблице 2371.-3.

Потенцирование

Для первого жидкого потенцирования 1 часть тритурации растворяют в 9 частях (десятичные разведения) или 99 частях (сотенные разведения) указанного разбавителя (таблица 2371.-3) и потенцируют. Для дальнейших потенцирований поступают точно так же, как с 1 частью предыдущего разведения.

Разведения D6, D7, C6 и C7, получаемые вышеуказанным методом, для приготовления дальнейших разведений не применяются.

Таблица 2371.-3

Метод 3.2.1	Метод 3.2.2
1-е потенцирование: вода очищенная	Все потенцирования: вода для инъекций вода очищенная
2-е потенцирование: этанол (36 %, об/об) [этанол (30 %, м/м)]	
Дальнейшие потенцирования: этанол (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)]	

МЕТОД 3.2.3

В соответствии с методом 3.2.3 лекарственные средства получают из тритураций, начиная с D2, и C1, C2, C3 и C4, приготовленных в соответствии с методом 4.1.2.

Разбавители

Могут быть использованы подходящие разбавители, например, этанол соответствующей концентрации или вода очищенная.

Потенцирование

Если иное не указано, первое жидкостное десятичное разведение (D_{n-1}) готовят следующим образом:

1 часть десятичной тритурации D_{n-2};

9 частей воды очищенной или иного подходящего разбавителя в соответствующей пропорции.

Следующее десятичное разведение (D_n) готовят следующим образом:

1 часть первого жидкостного десятичного разведения D_{n-1};

9 частей подходящего разбавителя.

Последовательные десятичные разведения выполняют, как указано для D_n.

Если иное не указано, первое жидкостное сотенное разведение (C_{n-1}) готовят следующим образом:

1 часть сотенной тритурации C_{n-2};

99 частей воды очищенной или иного подходящего разбавителя в соответствующей пропорции.

Следующее сотенное разведение (C_n) готовят следующим образом:

1 часть первого жидкостного сотенного разведения C_{n-1};

99 частей подходящего разбавителя.

Последовательные сотенные разведения выполняют, как указано для C_n .

4. ТРИТУРАЦИИ

МЕТОД 4.1

Метод 4.1 применяют для тритураций, то есть твердых разведений, сырья или тритураций, приготовленных в соответствии с методами 4.2.1 или 4.2.2. Длительность и интенсивность тритураций должны быть достаточны для достижения однородности и потенцирования.

Разбавитель

Если иное не указано, используют лактозу моногидрат.

МЕТОД 4.1.1 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 6: ТРИТУРАЦИИ)

Тритурации готовят вручную или механически. Механическую тритурацию необходимо использовать для количеств, превышающих 1 кг. Окончательный размер частиц сырья в первом десятичном или сотенном разведении не должен превышать 100 мкм, если иное не указано в частной статье.

Соотношения сырья и разбавителя

Десятичные разведения	Сотенные разведения
Первое десятичное разведение (D_1) готовят следующим образом: 1 часть сырья; 9 частей разбавителя.	Первое сотенное разведение (C_1) готовят следующим образом: 1 часть сырья; 99 частей разбавителя.
Последовательные десятичные тритурации (D_n) выполняют, как указано для D_1 , используя 1 часть предыдущей тритурации (D_{n-1}).	Последовательные сотенные тритурации (C_n) выполняют, как указано для C_1 , используя 1 часть предыдущей тритурации (C_{n-1}).

В тех случаях, когда используется свежее растительное сырье, количество прибавленного разбавителя должно быть таким, чтобы получилось 10 частей тритурации (десятичной) или 100 частей тритурации (сотенной) из 1 части сырья (заменить массу потери воды из свежего растительного сырья на эквивалентное количество разбавителя). Для твердого разведения может понадобиться соответствующий щадящий процесс сушки.

Если обосновано и утверждено, может быть необходимо непосредственное приготовление C_1 или D_2 , если они используются для дальнейших десятичных тритураций в качестве первой твердой тритурации, из 1 части сырья и 99 частей разбавителя.

Тритурация

Если не обосновано и утверждено иное, метод включает в себя разделение разбавителя на 3 равных части, прибавление сырья к первой части и последующие прибавления второй и третьей частей разбавителя, выполняя тщательную тритурацию после каждого прибавления.

Для механической тритурации используют установку, обеспечивающую соответствие требованиям относительно размера частиц первой десятичной или сотенной твердой тритурации. Для обеспечения равномерной тритураций установка может быть снабжена скребком. Если не обосновано и утверждено иное, время, необходимое для приготовления одной тритурации, должно быть не менее 1 ч.

Для тритурации, полученной вручную, разбавитель делят на 3 равные части и быстро тритурируют первую часть в фарфоровой ступке. Прибавляют сырье, тритурируют смесь в течение 6 мин, соскабливают в течение 4 мин соответствующим неметаллическим приспособлением (например, фарфоровым шпателем). Продолжают тритурацию еще 6 мин, снова соскабливают в течение 4 мин, затем прибавляют вторую часть разбавителя и продолжают, как описано выше. Таким же образом поступают с оставшейся частью разбавителя. Таким образом, минимальное время, затрачиваемое на весь процесс, должно составлять 1 час. Для каждого последующего твердого разведения весь процесс выполняют снова.

Тритурации, начиная с D_5 или C_5 , можно так же приготовить путем интенсивной механической обработки на подходящей смешивающей установке следующим образом: твердую тритурацию прибавляют к одной трети разбавителя и смешивают. Прибавляют

вторую треть разбавителя, смешивают и таким же образом обрабатывают последнюю треть разбавителя. Если не обосновано и утверждено иное, весь процесс должен длиться не менее 1 ч.

В любом случае на жидкую среду возможно перейти с четвертой, пятой и шестой десятичной или сотенной тритураций, как описано в методах 3.2.1 и 3.2.2.

МЕТОД 4.1.2 (ФРАНЦУЗСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ)

Тритурация

Тритурации готовят следующим образом:

Десятичные тритурации

1 часть гомеопатического базисного препарата измельчают в порошок. Тщательно тритурируют с небольшим количеством разбавителя. Небольшими количествами прибавляют разбавитель до тех пор, пока не израсходуется 9 его частей. Результирующая тритурация представляет собой первую десятичную тритурацию (D1).

Тритурируют 1 часть полученной тритурации с 9 частями разбавителя, как описано выше. Результирующая тритурация представляет собой вторую десятичную тритурацию (D2).

В любом случае на жидкую среду возможно перейти после седьмой десятичной тритурации (D7), как описано в методе 3.2.3.

Сотенные тритурации

Получают таким же образом, но следуя сотенным разведениям.

В любом случае на жидкую среду возможно перейти после третьей сотенной тритурации (C3), как описано в методе 3.2.3.

МЕТОД 4.2

Метод 4.2 применяют для тритураций, то есть твердых разведений, жидких препаратов, например, матричных настоек и растворов, их разведений, смесей и потенцированных смесей.

Постепенно пропитывают все количество разбавителя, осторожно сушат увлажненную смесь, растирают и при необходимости просеивают, затем смешивают и тритурируют до достижения однородности и потенцирования. Дальнейшие тритурации выполняют, как описано для методов 4.1.1 или 4.1.2.

Разбавитель

Если иное не указано, используют лактозу моногидрат.

МЕТОД 4.2.1 (СООТВЕТСТВУЕТ НАВ 7: ТРИТУРАЦИИ)

Соотношения сырья и разбавителя

Количество прибавляемого разбавителя всегда должно быть таким, чтобы получить 10 частей тритурации (десятичная тритурация) или 100 частей тритурации (сотенная тритурация) из требуемого числа частей жидкого препарата (таблица 2371.-4), учитывая массу сухого остатка. В тех случаях, когда сухим остатком пренебрегают, количество прибавленного разбавителя равняется 10 частям тритурации (десятичная тритурация) или 100 частям тритурации (сотенная тритурация) на 1 часть жидкого лекарственного средства.

Таблица 2371.-4

Десятичные тритурации	Сотенные тритурации
Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методами 1.1.1, 1.1.3 и 1.1.4	
Первую десятичную тритурацию (D1) готовят следующим образом: 2 части матричной настойки; максимум 10 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка	Первую сотенную тритурацию (C1) готовят следующим образом: 2 части матричной настойки; максимум 100 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка
Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методами 1.1.2, 1.1.5, 1.1.6 и 1.1.7	
Первую десятичную тритурацию (D1) готовят следующим образом: 3 части матричной настойки; максимум 10 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка	Первую сотенную тритурацию (C1) готовят следующим образом: 3 части матричной настойки; максимум 100 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методами 1.1.8 и 1.1.9	
Матричная настойка соответствует первому десятичному разведению (D1)	
Вторую десятичную тритурацию (D2) готовят следующим образом: 1 часть матричной настойки; максимум 10 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка	Первую сотенную тритурацию (C1) готовят следующим образом: 10 частей матричной настойки; максимум 100 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка
Растворы, приготовленные в соответствии с методом 3.1.1 или жидкие разведения, смеси и потенцированные смеси	
Десятичную тритурацию n + 1 (Dn + 1) готовят следующим образом: 1 часть разведения (Dn); максимум 10 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка	Сотенную тритурацию n + 1 (Cn + 1) готовят следующим образом: 1 часть разведения (Cn); максимум 100 частей разбавителя, учитывая массу сухого остатка

МЕТОД 4.2.2

Соотношения сырья и разбавителя

Матричные настойки, приготовленные в соответствии с методами 1.4.3 и 1.4.4	
Первую десятичную тритурацию (D1) готовят следующим образом: 1 часть матричной на стойки; 10 частей разбавителя	Первую сотенную тритурацию (C1) готовят следующим образом: 1 часть матричной настойки стей разбавителя

5. ИНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

МЕТОД 5.1

Метод 5.1 используют для приготовления гомеопатических лекарственных средств копотенцированием 2 или более базисных препаратов и/или разведений из них, где копотенцирование включает в себя смешивание нескольких базисных препаратов или разведений базисных препаратов, последующее потенцирование их вместе в одну или более стадий.

МЕТОДЫ 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3 (СООТВЕТСТВУЮТ НАВ 40а, 40б, 40с: КОПОТЕНЦИРОВАННЫЕ СМЕСИ)

Могут быть использованы следующие базисные препараты и/или разведения (таблица 2371.-5).

Таблица 2371.-5

Метод 5.1.1	Метод 5.1.2	Метод 5.1.3
Базисные препараты	Водные лекарственные средства	Тритурации
Растворы	Глицериновые мацераты и водные разведения из них	
Тритурации	Тритурации	
Жидкие разведения		
Матричные настойки, чьи методы приготовления дают разведения 1/10 (или 1/100)		

Разбавители

Выбор разбавителя определяется и должен соответствовать любому специальному требованию для конкретного базисного препарата, а также лекарственной формы (таблица 2371.-6).

Таблица 2371.-6

Метод 5.1.1	Метод 5.1.2	Метод 5.1.3
Этанол (96 %, об/об) [этанол (94 %, м/м)]	Вода для инъекций	Лактоза моногидрат

Этанол (90 %, об/об) [этанол (86 %, м/м)]	Вода очищенная	
Этанол (80 %, об/об) [этанол (73 %, м/м)]	Сахарный сироп (сахароза, вода очищенная (64:36))	
Этанол (70 %, об/об) [этанол (62 %, м/м)]		
Этанол (50 %, об/об) [этанол (43 %, м/м)]		
Этанол (36 %, об/об) [этанол (30 %, м/м)]		
Этанол (18 %, об/об) [этанол (15 %, м/м)]		

Для метода 5.1.1, если начинают с тритурации и если обосновано, для первой стадии потенцирования используют воду очищенную.

Для метода 5.1.2, если начинают с глицеринового мацерата, содержащего натрия хлорид и если иное не обосновано и не утверждено, используют следующий разбавитель: 0,2 части натрия гидрокарбоната и 8,8 частей натрия хлорида в 991 части воды для инъекций.

Потенцирование

На каждой стадии потенцирования объединяют и потенцируют или тритурируют 1 часть данной смеси с 9 частями (десятичные разведения) или 99 частями (сотенные разведения) подходящего разбавителя.

МЕТОД 5.1.4

Разбавители

Может быть использован, например, этанол подходящей концентрации, вода очищенная или лактоза моногидрат.

Потенцирование

Потенцирование можно проводить, как описано для методов 5.1.1, 5.1.2 и 5.1.3, либо на последней стадии, либо на нескольких последовательных стадиях.

МЕТОД 5.1.5

Разбавители

Может быть использован, например, этанол подходящей концентрации, вода очищенная или лактоза моногидрат.

Потенцирование

Для копотенцирования сотенных разведений каждое разведение ($C_n - 1$) представляет 1 % готового препарата, и доля прибавляемого разбавителя уменьшается за счет доли активных веществ [т.е. $100\% - (1\% \times \text{число активных веществ})$]. Такую же процедуру применяют в соответствующих пропорциях при копотенцировании десятичных разведений.

01/2013:2029

МАТРИЧНЫЕ НАСТОЙКИ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Tincturae maternae ad praeparationes homeopathicas

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств (матричные настойки) – жидкие лекарственные средства, полученные экстракцией сырья соответствующим растворителем. Обычно используют свежее сырье, но можно использовать и высушенное сырье. Матричные настойки могут быть также получены из растительных соков с добавлением или без добавления растворителя # (эссенции)#. В некоторых случаях экстрагируемый материал может подвергаться предварительной обработке.

ПРОИЗВОДСТВО

Матричные настойки получают мацерацией, настаиванием, перколяцией, ферментацией или другими способами, описанными в частных статьях, обычно с использованием спирта необходимой концентрации.

Матричные настойки готовят, используя указанные соотношения сырья и растворителя, с учетом влажности сырья, если нет других указаний.

При использовании свежих растений применяют соответствующие методы, обеспечивающие их свежесть. Компетентный уполномоченный орган может потребовать проведения необходимых испытаний, подтверждающих свежесть сырья.

[#]Эссенции изготавливаются путем смешивания сока растения со спиртом этиловым 86 % (м/м) или 90 % (м/об). В некоторых случаях может быть использован спирт этиловый другой концентрации, что указывается в частной статье. Эссенции не используют для изготовления разведений и лекарственных форм. Из них готовят только настойки матричные гомеопатические.[#]

Матричные настойки обычно прозрачные. При хранении может образовываться небольшой осадок, допускаемый при условии отсутствия существенного изменения состава.

Производственный процесс должен быть воспроизводимым.

Метод мацерации. Если нет других указаний, лекарственное растительное сырье, подвергающееся экстракции, измельчают до частиц необходимого размера, тщательно перемешивают, экстрагируют указанным способом указанным растворителем и выдерживают в закрытом контейнере указанное время. Осадок отделяют от экстрагента и, при необходимости, отжимают. В последнем случае обе полученные жидкости объединяют.

Корректировка количественного содержания. При необходимости может быть проведена корректировка содержания компонентов либо путем прибавления экстрагента подходящей концентрации, либо путем прибавления другой матричной настойки для гомеопатических лекарственных средств растительного или животного происхождения.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

При возможности следует провести хотя бы одно испытание идентичности хроматографическим методом.

ИСПЫТАНИЯ

В частных статьях пределы содержания установлены для официальных методов производства. Для каждого определенного метода производства могут быть установлены свои пределы.

При проведении испытания относительной плотности определение содержания этанола не проводят, и наоборот.

Относительная плотность (2.2.5). Значение относительной плотности матричной настойки должно соответствовать значению, указанному в частной статье.

Содержание этанола (2.9.10). Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол (2.9.11). Не более 0,05 % (об/об) метанола и не более 0,05 % (об/об) 2-пропанола, если нет других указаний в частной статье.

Сухой остаток (2.8.16). При необходимости содержание сухого остатка матричной настойки должно соответствовать значениям, указанным в частной статье.

Остаточные количества пестицидов (2.8.13). При необходимости матричные настойки должны выдерживать испытание на пестициды. Условия считаются выполненными, если лекарственное растительное сырье выдерживает испытание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При возможности проводят количественное определение с установлением пределов содержания.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте. Может быть указана максимальная температура хранения.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- что продукт представляет собой матричную настойку для гомеопатических лекарственных средств (обозначают «ТМ» или «Ø»);
- название сырья на латинском языке в соответствии с частной статьей Фармакопеи, если таковая имеется;
- метод приготовления;
- содержание в матричной настойке этанола или другого растворителя, в процентах (об/об);
- соотношение сырья к матричной настойке;
- при необходимости – условия хранения.

01/2013:2045

ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Plantae medicinales ad praeparationes homeopathicas

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств – в основном цельные, измельченные или дробленые растения либо части растений, в том числе водоросли, грибы или лишайники в необработанном виде – обычно в свежем, иногда – в высушенном. Растительным сырьем для гомеопатических лекарственных средств являются также соки растений, не подвергшиеся специальной обработке. Название растительного сырья гомеопатических лекарственных средств обозначается ботаническим научным названием исходного растительного сырья в соответствии с биномиальной системой (род, вид, тип и автор).

ПРОИЗВОДСТВО

Растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств получают культивированием или сбором дикорастущих растений. Для гарантии качества растительного сырья для гомеопатических лекарственных средств существенными являются условия культивирования, сбора, сортировки, сушки, измельчения и хранения.

Растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств должно быть по возможности свободным от загрязнений почвой, пылью, мусором, а также грибами, насекомыми и другими загрязнениями животного происхождения. В сырье должны отсутствовать признаки гниения.

Если проводилась деконтаминация, необходимо продемонстрировать, что компоненты растительного сырья не повреждены и что в сырье не содержится вредных примесей. При проведении деконтаминации лекарственного растительного сырья для гомеопатических лекарственных средств запрещается использование этиленоксида.

Свежее лекарственное растительное сырье должно быть переработано как можно скорее после его сбора. Если обосновано и утверждено, в целях транспортировки или хранения свежее растительное сырье может быть подвергнуто заморозке; так же его можно хранить в 96 % этаноле или этаноле подходящей концентрации при условии, что для дальнейшей переработки будет использован весь материал, включая среду для хранения.

Должны быть приняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту гомеопатических лекарственных средств, содержащих один или более видов лекарственного растительного сырья, согласно рекомендациям статьи 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Подлинность растительного сырья для гомеопатических лекарственных средств определяют, используя макроскопический и, при необходимости, микроскопический метод, а также другие необходимые испытания (например, тонкослойную хроматографию).

ИСПЫТАНИЯ

Примеси (2.8.2). Если для производства гомеопатических лекарственных средств в качестве исходного материала используют свежие растения, содержание посторонних примесей в них должно быть минимальным. При необходимости предельное содержание этих примесей указывают в частной статье. При использовании высушенных растений в качестве исходного материала для производства гомеопатических лекарственных средств необходимо проведение испытания на содержание примесей, если нет других указаний в частной статье. Содержание допустимых примесей должно быть не более 2 % м/м, если нет других указаний в частной статье.

Фальсификация. Растительное сырье для гомеопатического применения, которое может быть фальсифицировано, должно подвергаться соответствующим специфическим испытаниям.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Проводят испытание по определению потери в массе при высушивании высушенного лекарственного растительного сырья для гомеопатических лекарственных средств.

Вода (2.2.13). Определение воды проводят для растительного сырья с высоким содержанием эфирного масла. Определение содержания воды в свежем растительном сырье для гомеопатических лекарственных средств проводят подходящим методом.

Пестициды (2.8.13). Растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств должно соответствовать требованиям на содержание остаточных количеств пестицидов. При этом учитывают индивидуальные особенности растения, в каком виде оно будет использоваться и, при наличии, исчерпывающие данные по обработке данной серии растительного сырья.

При необходимости к лекарственному растительному сырью для гомеопатических лекарственных средств могут быть применены следующие требования, например:

Общая зола (2.4.16).

Показатель горечи (2.8.15).

Тяжелые металлы. Следует учитывать риск загрязнения растительного сырья для гомеопатических лекарственных средств тяжелыми металлами. Если в частной статье не указаны пределы содержания тяжелых металлов или отдельных элементов, указание таких пределов может иметь место в обоснованных случаях.

Афлатоксины (2.8.18).

Радиоактивное загрязнение. В некоторых специфических случаях должен быть принят во внимание риск радиоактивного загрязнения.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При необходимости проводят количественное определение растительного сырья подходящим методом.

ХРАНЕНИЕ

Сухое растительное сырье хранят в защищенном от света месте.