

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

### **РУКОВОДСТВО** **по оценке качества лекарственных препаратов на основе** **комбинаций лекарственного растительного сырья,** **растительных фармацевтических субстанций** **(препаратов на основе лекарственного растительного сырья)**

#### I. Общие положения

1. Настоящее Руководство применяется к лекарственным растительным препаратам на основе комбинаций лекарственного растительного сырья и (или) препаратов на основе растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья).

2. В настоящем Руководстве рассматриваются подходы к идентификации и количественному определению лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), а именно лекарственных препаратов, содержащих измельченное или порошкообразное лекарственное растительное сырье, настойки, экстракты, эликсиры и т.п. с учетом сложного состава биологически активных веществ лекарственного растительного сырья.

3. Настоящее Руководство предназначено для использования заявителями при составлении спецификации и нормативного документа по качеству, а также для экспертной оценки в ходе проведения процедур регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений при обращении на территории Евразийского экономического Союза указанной категории лекарственных препаратов.

4. Для целей настоящего Руководства используется понятие «сборы» применяется в значении, определенном Фармакопеей Союза.

## II. Порядок составления нормативного документа по качеству

5. Общие указания по составлению нормативного документа по качеству, сопровождающего заявление на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрация), внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, изложены в приложении № 3 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

6. Лекарственные препараты на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) могут содержать не одну основную группу биологически активных веществ, то есть представляет собой их сложную смесь, что обуславливает определенные сложности при попытке осуществить оценку качества препарата по отдельным биологически активным веществам. Состав биологически активных веществ, относящихся к отдельной группе, как правило, зависит от почвенно-климатических условий мест произрастания. Кроме того, в ряде случаев, для

лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), не известны или только частично установлены компоненты состава, ответственные за терапевтическую активность. Указанное обстоятельство обосновывает использование маркеров: активных и (или) аналитических для оценки качества (установления характеристик) этих лекарственных препаратов.

7. Контроль качества лекарственных препаратов лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) может осложняться особенностями технологии получения. Например, при производстве многокомпонентных препаратов из фармацевтических субстанций, каждая из которых представляет собой экстракт, возможны две технологические схемы, одна из которых будет основана на отдельном экстрагировании лекарственного растительного сырья с использованием селективных экстрагентов для получения соответствующей растительной фармацевтической субстанции, вторая – на совместном экстрагировании лекарственного растительного сырья нескольких лекарственных растений. Все это также может затруднять обнаружение маркера благодаря присутствию других соизвлекаемых биологически активных веществ компонентов лекарственного препарата.

8. Качество комбинированных лекарственных растительных препаратов надлежит, в целом, обеспечивать и подтверждать в соответствии с действующими фармакопейными стандартами, регламентирующими качество лекарственных препаратов, с учетом

требований фармакопейных статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии соответствующих статей в Фармакопее Союза – фармакопее государств-членов Союза, и законодательством государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государств-члены). Необходимо проводить испытания лекарственного препарата по всем значимым показателям качества; требуется идентификация и количественное определение каждой фармацевтической субстанции (лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции), входящей в состав лекарственного препарата. Эти испытания должны обеспечить объективную оценку качества лекарственных растительных препаратов в процессе исследования стабильности.

9. Настоящее Руководство применяется с учетом необходимости использования аналитических методов для идентификации и количественного определения лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции, приведенных в частных фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопейных статьях (монографиях) фармакопей государств-членов. Заявитель должен обосновать каждый принятый подход с учетом комбинированного характера заявляемого лекарственного растительного препарата.

10. Если для некоторых активных компонентов в составе лекарственного растительного препарата невозможно проведение идентификации и количественного определения и оценки качества препарата по указанным характеристикам в процессе хранения, допускается использование альтернативных подходов (валидация технологического процесса, подтвержденная идентификация

фармацевтической субстанции (лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции) непосредственно перед использованием ее в производственном процессе). Отказ от испытания не допускается, поскольку качество комбинированного лекарственного растительного препарата должно быть сопоставимо с качеством монокомпонентных (растительных) лекарственных препаратов. В этих случаях заявителям следует обращаться за специализированной научной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Производственный процесс должен, следует спланировать так, чтобы производство лекарственного растительного препарата контролировалось на всех этапах, а его состав соответствовал заявленному составу. Дизайн процесса производства следует подкрепить документированной валидацией процесса. Соответствующая программа внутрипроизводственных испытаний (например, испытаний в различных временных точках при поэтапном добавлении лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций) и идентификации лекарственного растительного сырья и (или) растительной фармацевтической субстанции непосредственно перед введением в процесс производства лекарственного растительного препарата являются мерами, обеспечивающими постоянство качества и заявляемого состава лекарственного растительного препарата. Каждую стадию процесса производства следует рассматривать в качестве критичной, поэтому в качестве рутинного контроля необходимо предусмотреть соответствующие процедуры, обеспечивающие правильное использование лекарственного растительного сырья (растительной

фармацевтической субстанции) и (или) вспомогательных веществ. Данные о производственном процессе и валидации следует представлять в составе как полного, так и упрощенного регистрационного досье лекарственного растительного препарата.

11. При совместном количественном определении компонентов, спецификация на лекарственного растительного сырья (растительной фармацевтической субстанции) должна предусматривать предельное содержание общего маркера (дополнительного, если он отличается от специфического маркера) для гарантии его обнаружения в лекарственном растительном препарате.

12. Если применимо, те же принципы применяются к контрольным испытаниям, проводимым на промежуточной стадии процесса производства лекарственного растительного препарата.

13. В нормативный документ по качеству необходимо включить спецификацию (в соответствии с разделом 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье) с указанием перечня всех показателей качества, норм (допустимых пределов) и ссылок на методы испытания.

14. К идентификации и количественному определению каждого лекарственного растительного сырья комбинированного лекарственного растительного препарата применяются следующие требования.

## 1. Идентификация

15. Показатели качества следует устанавливать в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с требованиями общих статей фармакопей государств-членов на лекарственные формы, с учетом их особенностей и природы фармацевтической субстанции в соответствии

с требованиями частной фармакопейной статьи. Наименования показателей качества в спецификации указывают в соответствии с общей фармакопейной статьей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с общей статьей фармакопей государств-членов. В случае, если испытание по отдельным показателям проводится выборочно или с установленной периодичностью, в спецификации указывают на выборочность и периодичность проведения испытаний.

Многокомпонентные препараты на основе растительных фармацевтических субстанций (цельное лекарственное растительное сырье, измельченное и (или) порошок, сборы)

16. После осуществления отбора проб для проведения испытаний сборов (цельных, измельченных и (или) порошок) согласно соответствующим общим фармакопейным статьям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующим статьям фармакопей государств-членов, в аналитической пробе проводят визуальный осмотр, описывают общий вид сбора, отмечая соответствие наблюдаемых цвета и запаха (при наличии), далее приводят описание морфологических признаков отдельных растительных фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственного препарата (с помощью невооруженного глаза или с помощью лупы и стереомикроскопа) для подтверждения их соответствия, требованиям частной фармакопейной статьи Союза, а при отсутствии в ней – частным статьям фармакопей государств-членов или нормативного документа по качеству и указывается размер частиц растительной фармацевтической субстанции (испытание по показателю качества «Внешние признаки»).

17. Описывают анатомо-диагностические характеристики каждой растительной фармацевтической субстанции сбора, приводят фотографии (рисунки) основных микроскопических признаков (испытание по показателю качества «Микроскопические признаки»).

18. Кроме испытаний по показателям качества «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки» идентификация растительных фармацевтических субстанций, являющихся компонентами сбора, должна быть подтверждена испытаниями на наличие основных групп биологически активных веществ, обуславливающих терапевтическое действие извлечения из сбора, с использованием методов: химического анализа (качественные реакции), микрохимического и гистохимического анализа сбора или в извлечениях из него с указанием наименования определяемой группы биологически активных веществ, а также физико-химических методов анализа: хроматографических, спектральных и др.

19. Для подтверждения наличия отдельных компонентов сбора используют возможности хроматографических методов, включая: ТСХ, ВЭЖХ и др. в водных, водно-спиртовых извлечениях или извлечениях, полученных с помощью других подходящих растворителей с целью извлечения определяемой группы биологически активных веществ, с использованием соответствующих стандартных образцов или маркеров (аналитических или активных).

20. Испытание методом УФ-спектрофотометрии осуществляют в извлечениях из сбора, если это предусмотрено требованиями частной фармакопейной статьи Союза, а при отсутствии в ней – частными статьями фармакопей государств-членов или нормативного документа по качеству. В этом случае приводят условия регистрации спектра, а



также длины волн, при которых должен наблюдаться максимум (максимумы) и минимум (минимумы) поглощения и (или) «плечо».

Препараты на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) (настойки, экстракты и т.п.)

21. Идентификация компонентов с известной терапевтической активностью или активных маркеров, специфичных для каждого вида лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций, в водно-спиртовых извлечениях, получаемых из смеси лекарственного растительного сырья, или, представляющих собой смесь извлечений (водных, водно-спиртовых, спиртовых), проводят с помощью методов химического анализа (качественные реакции) и физико-химического анализа (хроматография, УФ-спектрофотометрия и др.) на наличие основных групп биологически активных веществ с указанием их наименования после указания результата испытания. При разработке аналитической методики необходимо сравнение с активными компонентами, специфичными для компонентов сбора (смеси) в соответствии с алгоритмом принятия решения № 1 «Идентификация фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций», приведенным в приложении к настоящему Руководству.

22. В случае, если растительные фармацевтические субстанции с известной терапевтической активностью или активные маркеры лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) не известны:

идентификация каждой растительной фармацевтической субстанции, поддающейся идентификации, проводится для готового лекарственного препарата в соответствии с Руководством по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 г. № 6) (далее – Руководство по выбору тестов и критериев приемлемости);

в случае, если идентификацию каждой растительной фармацевтической субстанции невозможно установить в готовом лекарственном препарате, следует представить соответствующее обоснование и документацию (протокол, отчет) о том, что была изучена возможность использования всех аналитических методов, стандартно применяемых для идентификации, без достижения положительного результата.

23. Идентификацию следует проводить при внутрипроизводственном контроле последней точке процесса производства лекарственного препарата, все еще позволяющей провести анализ. Заявителю следует обосновать выбранный подход.

24. Идентификацию следует подтвердить документальным свидетельством производства серии лекарственного препарата (досье на серию) и валидацией производства. Кроме того, спецификации на выпуск лекарственного препарата должны предусматривать соответствующие методы идентификации (например,

характеристические хроматограммы в соответствии с Руководством по выбору тестов и критериев приемлемости).

25. Комплекс методов идентификации должен обеспечивать соответствующее установление характеристик лекарственного растительного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций.

26. В случае, если внутрипроизводственные испытания невозможны, идентификацию следует осуществлять в соответствии с его спецификациями непосредственно перед введением лекарственного растительного сырья в производство лекарственного растительного препарата. Заявителю следует обосновать выбранный подход.

27. Идентификацию следует подтвердить документальным свидетельством производства серии лекарственного препарата (досье на серию) и валидацией процесса производства. Заявитель определяет и обосновывает, какие сведения включаются в досье для документирования качества, а какая документация будет доступна во время инспектирования уполномоченными органами.

28. Кроме того, спецификации на выпуск лекарственного растительного препарата должны предусматривать соответствующие методы идентификации фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций (например, характеристические хроматограммы). Комплекс методов идентификации должен обеспечивать установление соответствующих характеристик лекарственного растительного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций.

## 2. Количественное определение

29. При разработке аналитической методики необходимо осуществить соотнесение терапевтической активности с биологически активными веществами каждой из фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций с соответствии с алгоритмом принятия решения № 1 «Количественное определение фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций».

30. В разделе «Количественное определение» приводят валидированную методику (методику) определения индивидуального вещества или суммы биологически активных веществ конкретной группы биологически активных соединений в пересчете на индивидуальное вещество с использованием активных маркеров или аналитических маркеров лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций.

31. Использование маркеров следует обосновать. В качестве приемлемого метода могут быть использованы химические методы (титриметрия), физико-химические методы (различные виды хроматографии, спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях и др.).

32. Если компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры известны, то именно их содержание в лекарственных растительных препаратах на основе комбинаций лекарственного растительного сырья подлежат определению.

33. Если компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры известны, но количественное определение

невозможно, то допускается проведение определения суммарного содержания биологически активных веществ одних и тех же групп, содержащихся в нескольких фармацевтических субстанциях лекарственного растительного препарата.

34. Если для лекарственного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) затруднительно осуществить количественное определение, необходимо представить соответствующее обоснование и документацию (протокол, отчет) о проведении исследований по применению всех аналитических методов, обычно используемых для данной цели.

35. Более того, соответствующий дизайн процесса производства, подкрепленный документированной валидацией процесса производства, должен обеспечивать надлежащий контроль производства и контроль качества лекарственного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и соответствие состава лекарственного препарата заявленному составу.

36. В этой связи основными являются исследования по разработке процесса производства (например: аналитические профили во время поэтапного добавления комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья)).

37. Кроме того, должны быть учтены результаты предварительно проведенных исследований по оценке качества лекарственного растительного сырья в процессе хранения, в том числе, возможных продуктов деградации. Все вышеуказанное должно аргументировать

предлагаемый подход к обеспечению качества и состава лекарственного препарата, например, количественное определение лекарственного растительного сырья в качестве внутривыпускного контроля. Заявителю следует обосновать выбранный подход. Принятый подход следует подтвердить документальным свидетельством производства серии лекарственного препарата (досье на серию).

38. Кроме того, спецификации на выпуск и срок годности комбинации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) должны предусматривать соответствующие методы количественного определения лекарственного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) в соответствии с Руководством по выбору тестов и критериев приемлемости.

39. Положения пунктов 21 – 38 распространяются на подходы к идентификации и количественному определению лекарственного препарата на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья).

40. Совокупные спецификации на выпуск и срок годности лекарственных препаратов данной группы будут, тем самым, представлять собой комплекс испытаний, каждое из которых само по себе позволяет установить подлинность и определить содержание биологически активных веществ в препарате на основе комбинаций лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного

сырья), и все остальные подходящие испытания будут способствовать полной и однозначной оценке характеристик лекарственных растительных препаратов.

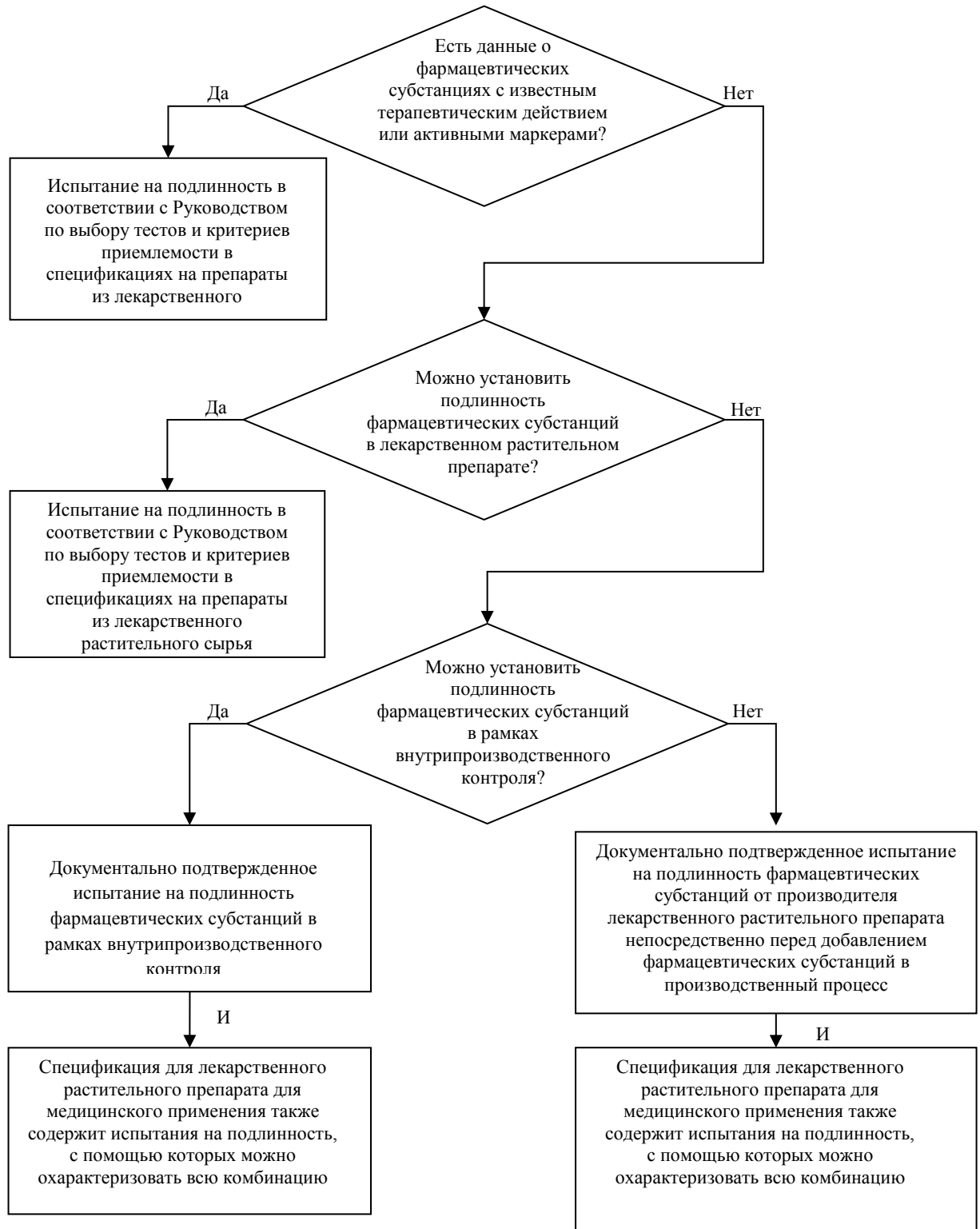
## ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству по оценке качества  
лекарственных препаратов на основе  
комбинаций лекарственного  
растительного сырья,  
растительных фармацевтических  
субстанций (препаратов на основе  
лекарственного растительного сырья)

## АЛГОРИТМЫ РЕШЕНИЙ



Алгоритм решений № 1  
Идентификация фармацевтических субстанций лекарственных  
растительных препаратов на основе комбинаций»



## Алгоритм решений № 2

### Количественное определение фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций

