

**Руководство по качеству лекарственных препаратов
на основе комбинаций лекарственного растительного сырья,
растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе
лекарственного растительного сырья)**

1. Общие положения

1.1. Предмет регулирования и сфера применения настоящих рекомендаций

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

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.

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 их обращении на территории Евразийского экономического Союза указанной категории лекарственных препаратов.

1.2. Основные термины

Сборы – применяется в значении, определенном Фармакопеей Союза.

2. Указания по составлению нормативного документа по качеству

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".

Лекарственные препараты на основе комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС) могут содержать не одну основную группу биологически активных веществ, т.е. 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 усло-

вий мест произрастания. Кроме того, в ряде случаев, для лекарственных препаратов на основе комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС), не известны или только частично установлены компоненты состава, ответственные за терапевтическую активность. Указанное обстоятельство обосновывает использование маркеров: активных и (или) аналитических для оценки качества (установлении характеристик) этих лекарственных препаратов.

Контроль качества лекарственных препаратов на основе комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС) может осложняться помимо вышеперечисленных особенностей, еще и 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 раздельном 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 произвлекаемых биологически активных веществ компонентов лекарственного препарата.

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 Союза. Необходимо проводить испытания лекарственного препарата по всем значимым показателям качества; требуется идентификация и количественное определение каждой фармацевтической субстанции (ЛРС и (или) растительной фармацевтической субстанции), входящей в состав лекарственного препарата. Эти испытания должны обеспечить объективную оценку качества лекарственных растительных препаратов в процессе изучения стабильности.

Настоящее Руководство применяется с учетом необходимости использования аналитических методов для идентификации и количественного определения ЛРС и (или) растительной фармацевтической субстанции, приведенных в частных фармакопейных статьях Фармакопеи Союза (при наличии) или фармакопейных статьях (монографиях) фармакопей стран-членов Союза. Заявитель обязан обосновать каждый принятый подход с учетом комбинированного характера заявляемого лекарственного растительного препарата.

Если для некоторых активных компонентов в составе лекарственного 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 (ЛРС и (или) растительной фармацевтической субстанции) непосредственно перед использованием ее в производственном процессе). Отказ от испытания(й) не допустим, поскольку качество комбинированного лекарственного растительного препарата должно быть сопоставимо с качеством монокомпонентных (растительных) лекарственных препаратов.

В этих случаях заявителям рекомендуется обращаться за дополнительными разъяснениями к соответствующему уполномоченному органу (организации) государства - члена Союза. – *взять стандартную фразу по консультированию*

Производственный процесс должен, подобно требованиям, предъявляемым ко всем лекарственным препаратам, быть спланирован так, чтобы производство лекарственного растительного препарата контролировалось на всех этапах, а его состав соответствовал заявленному составу. Дизайн процесса производства необходимо подкрепить документированной валидацией процесса. Соответствующая программа внутрипроизводственных испытаний (например, испытаний в различных временных точках при поэтапном добав-

лении ЛРС и (или) растительных фармацевтических субстанций) и идентификации ЛРС 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 необходимо 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.

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.

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

В нормативном документе по качеству необходимо располагать Спецификацию (в соответствии с разделом 3.2.P.5.1 модуля 3) с указанием перечня всех показателей качества, норм (допустимых пределов) и ссылок на методы испытания.

К идентификации и количественному определению каждой АФС комбинированного лекарственного растительного препарата применяются следующие требования.

2.1. Идентификация

Показатели качества следует устанавливать в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (далее – ОФС) Фармакопеи Союза 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 ОФС –Фармакопеи Союза. В случае, если испытание по отдельным показателям проводится выборочно или с установленной периодичностью, в Спецификации указывают на выборочность и периодичность проведения испытаний.

2.1.1. Многокомпонентные препараты на основе растительных фармацевтических субстанций (цельное лекарственное растительное сырье, измельченное и (или) порошок) - Сборы

После осуществления отбора проб для проведения испытаний сборов (цельных, измельченных и (или) порошок) согласно соответствующим общим фармакопейным статьям (ОФС) 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 или нормативного документа по качеству и указывается размер частиц растительной фармацевтической субстанции (испытание по показателю качества "Внешние признаки").

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

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.

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).

Испытание методом УФ-спектрофотометрии осуществляют в извлечениях из сбора, если это предусмотрено требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству. В этом случае приводят условия регистрации спектра, а также длины волн, при которых должен (должны) наблюдаться максимум (максимумы) и минимум (минимумы) поглощения и/или "плечо".

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

Идентификация компонентов с известной терапевтической активностью или активных маркеров, специфичных для каждого вида ЛРС и (или) растительных фармацевтических субстанций, в водно-спиртовых извлечениях, получаемых из смеси ЛРС, 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 с соответствием с алгоритмом принятия решения № 1 "Идентификация фармацевтических субстанций лекарственных растительных препаратов на основе комбинаций".

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

- идентификация каждой растительной фармацевтической субстанции, поддающейся идентификации, проводится для готового лекарственного препарата в соответствии с руководством по выбору тестов и критериев приемлемости в спецификациях на препараты из лекарственного растительного сырья;

- в случае, если идентификацию каждой растительной фармацевтической субстанции невозможно установить в готовом лекарственном препарате, необходимо 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.

Идентификацию необходимо проводить при внутрипроизводственном контроле последней точки процесса производства лекарственного препарата, все еще позволяющей провести анализ. Заявитель обязан обосновать выбранный подход. Идентификацию необходимо подкрепить 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 в спецификациях на препара-

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

В случае, если внутрипроизводственные испытания невозможны, идентификацию необходимо осуществлять в соответствии с его спецификациями непосредственно перед введением АФС –*поправить по тексту на ЛРС ()* в производство лекарственного препарата. Заявитель обязан обосновать выбранный подход. Идентификацию необходимо подкрепить 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.

Кроме того, спецификации на выпуск лекарственного 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.

2.2. Количественное определение

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

В разделе "Количественное определение" приводят валидированную(ые) методику(и) 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.

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

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.

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.

Если для лекарственного препарата на основе комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС) 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.

Более того, соответствующий дизайн процесса производства, подкрепленный документированной валидацией процесса производства, должен обеспечивать надлежащий контроль производства и контроль качества лекарственного препарата на основе комби-

наций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС) и соответствие состава лекарственного препарата заявленному составу.

В этой связи основными являются исследования по разработке процесса производства, например: аналитические профили во время поэтапного добавления комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС). Кроме того, должны быть учтены результаты предварительно проведенных исследований по оценке качества АФС 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 АФС в качестве внутрипроизводственного контроля. Заявитель обязан обосновать выбранный подход. Принятый подход необходимо подкрепить документальным свидетельством производства серии лекарственного препарата (досье на серию).

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

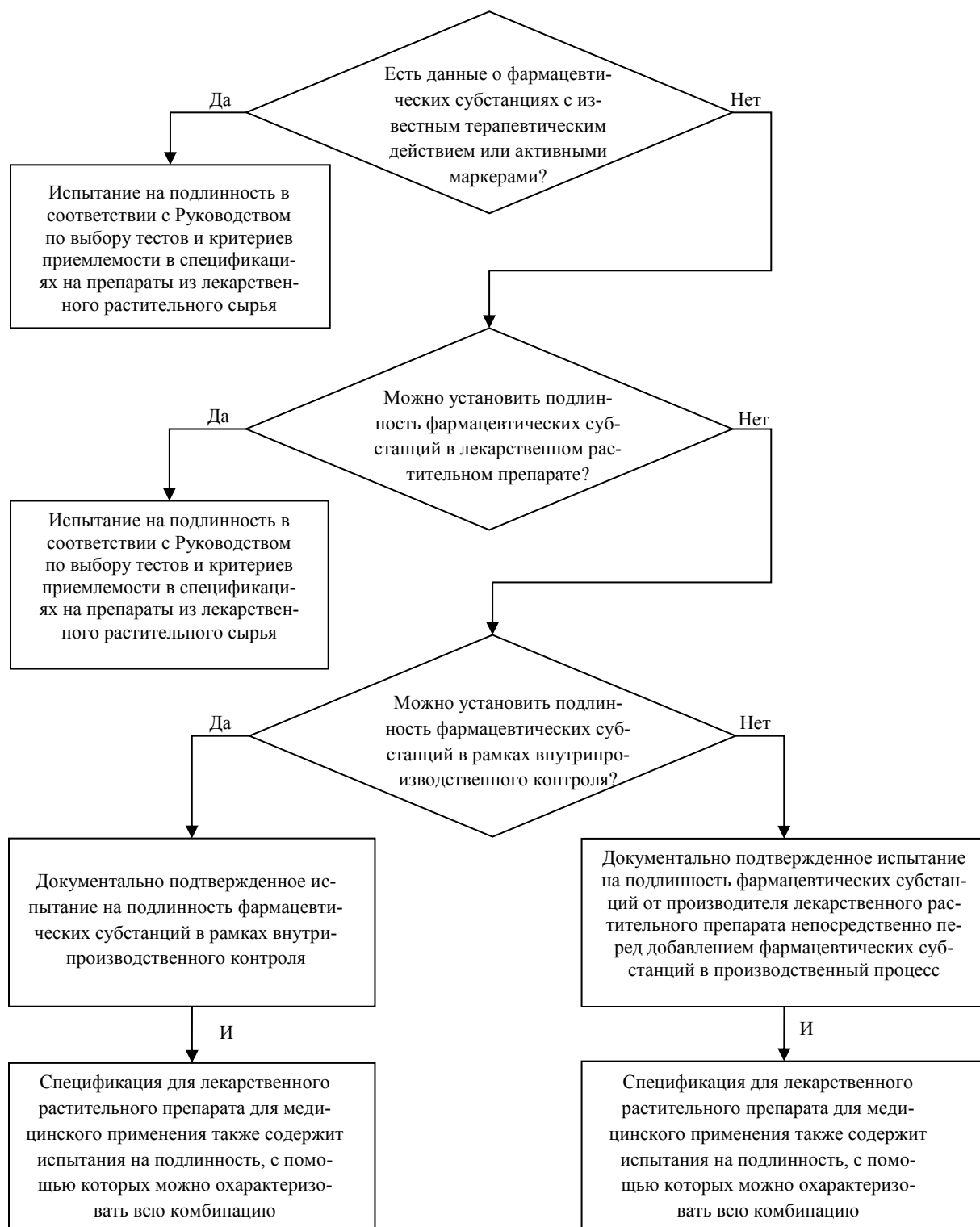
Заключение

Вышеприведенные рекомендации распространяются на подходы к идентификации и количественному определению лекарственного препарата на основе комбинаций ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС).

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 ЛРС, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ЛРС), и все остальные подходящие испытания будут способствовать полной и однозначной оценке характеристик лекарственных растительных препаратов.

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"

