НАСТАНОВА

Настанови з якості
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Допоміжні речовини

Руководства по качеству
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Вспомогательные вещества

Quality guidelines
MEDICINAL PRODUCTS
Excipients

Чинна від 2004-04-01

1 СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова поширюється на лікарські засоби для людини та встановлює рекомендації щодо вибору у ході фармацевтичної розробки допоміжних речовин та інформації про них, яку слід включати до реєстраційного досьє на готовий лікарський засіб.

Ця настанова рекомендується для підприємств, організацій і установ, що розробляють і/або серійно виробляють лікарські засоби на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій і регуляторних органів, а також експертів та інспекторів, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів та інспектування їх виробництва.

Цю настанову рекомендується застосовувати при плануванні та проведенні наукових досліджень із розробки готових лікарських засобів, а також при складанні реєстраційного досьє.

2 НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Настанова 42-01-2001 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності

Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів

European Pharmacopoeia. 4th Edition. 2002

(Європейська Фармакопея. 4е видання. 2002)

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 3B. – Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. – 3B17a. – Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 3В. – Настанови. Лікарські засоби для застосування в людини. Якість і біотехнологія. – 3В17а. – Допоміжні речовини на етикетці та в анотації-вкладиші в упаковку лікарських препаратів для людини)

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 3A. - Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. – 3AQ5a (revision 1987). – Chemistry of the active substances

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 3А. – Настанови. Лікарські засоби для застосування в людини. Якість і біотехнологія. – 3AQ5a (переглянуто в 1987). – Хімія активних субстанцій)

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 2B. – Notice to applicants. Medicinal products for human use. Common Technical Document

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 2В. – Інформація для заявників. Лікарські засоби для застосування в людини. Загальний технічний документ)

3 ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

3.1 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-01-2001: валідація; виробництво; вихідна сировина; готова продукція; лікарський засіб (лікарський препарат); серія; технологічний процес (виробничий процес, виготовлення).

3.2 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-3.1:2004: діюча речовина (лікарська речовина); допоміжна речовина, лікарська форма.

3.3 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-3.2:2004: специфікація; специфікація на готову продукцію, що застосовується при випуску; специфікація на готову продукцію, що застосовується протягом терміну зберігання; якість.

3.4 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-3.3:2004: аналітична валідація; термін зберігання (термін придатності).

3.5 У цій настанові використаний термін, встановлений у Настанові 42-3.4:2004: готовий лікарський засіб.

3.6 Нижче наведене визначення терміна, додатково використаного в цій настанові. Термін англійською мовою, що відповідає стандартизованому в цьому розділі терміну, наведений на підставі [1, 2].

3.6.1 **ефективність антимікробних консервантів** (*efficacy of antimicrobial preservation,* [1,2])

Поняття визначається змістом загального тексту Державної Фармакопеї України 5.1.3 «Ефективність антимікробних консервантів»[N].

4 ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЄС	–	Європейський Союз
США	–	Сполучені Штати Америки
CAS	–	Chemical Abstract Service
CPMP	–	Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет із патентованих лікарських засобів)
CTD	–	Common Technical Document (Загальний технічний документ)
CVMP	–	Committee for Veterinary Medicinal Products (Комітет із ветеринарних лікарських засобів)
FAO	–	Food and Argiculture Organization of the United Nations (Організація ООН із питань продовольства та сільського господарства)
GMP	–	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
JECFA	–	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Об'єднаний експертний комітет з харчових добавок FAO/WHO)
QWP	–	Quality Working Party (робоча група з якості)
WHO	–	World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

5 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІНФОРМАЦІЇ ПРО ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ В РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ НА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

5.1 Пояснення щодо сфери застосування

У цій настанові розглядається інформація про допоміжні речовини (у тому числі про антиоксиданти та антимікробні консерванти), яка повинна бути включена в реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD основну інформацію про допоміжні речовини наводять у таких розділах:

а) 3.2.P.1 «Description and Composition of the Drug Product» («Опис і склад лікарського препарату»);

б) 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка»);

в) 3.2.P.4 «Control of Excipients» («Контроль допоміжних речовин»);

г) 3.2.P.5 «Control of Drug Product» («Контроль лікарського препарату»);

д) 3.2.P.8 «Stability» («Стабільність»).

Антиоксиданти та антимікробні консерванти – це речовини, які використовують для подовження терміну зберігання лікарських засобів відповідно шляхом сповільнення окислення діючих і допоміжних речовин та шляхом запобігання розмноженню мікроорганізмів.

Специфічні властивості цих речовин зумовлені наявністю певних хімічних груп, за рахунок яких вони звичайно активні (виявляють цитотоксичну дію) щодо живих клітин; це супроводжується виникненням деякого ризику при їх використанні в людини. Тому слід уникати включення антиоксидантів і антимікробних консервантів до складу готових лікарських засобів за винятком тих випадків, коли це є абсолютно необхідним.

Враховуючи вищевикладене, метою цієї настанови є також встановлення рекомендацій із подання в реєстраційному досьє інформації щодо будь-яких включених до складу лікарського засобу антиоксидантів або антимікробних консервантів.

Для кожного антиоксиданту та антимікробного консерванту інформація в реєстраційному досьє повинна містити:

а) причину включення;

б) доказ ефективності;

в) метод контролю в готовій продукції;

г) докладні відомості про маркування готової продукції;

д) інформацію про безпеку.

Цією настановою слід користуватися спільно з іншими настановами:

а) Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка;

б) Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності;

в) Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності.

Крім того, слід враховувати положення Настанови 3B17a «Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use» («Допоміжні речовини на етикетці та в анотації-вкладиші в упаковку лікарських препаратів для людини»)*.

5.2 Опис і склад лікарського препарату

Повинні бути зазначені всі допоміжні речовини та їх кількість на одиницю дозування (включаючи надлишки, якщо такі є), функціональне призначення допоміжних речовин і посилання на стандарти їх якості (наприклад, монографії ДФУ, Європейської Фармакопеї чи іншої відповідної фармакопеї, а також специфікації виробників). За необхідності слід навести опис розчинників, що додаються при підготовці до застосування[N].

Повинні бути зазначені загальноприйняті назви допоміжних речовин; якщо загальноприйнятої назви недостатньо для зазначення функціональних характеристик, то необхідно навести назву торгової марки із зазначенням товарного сорту. Для допоміжних речовин, що становлять суміш сполук, повинна бути надана докладна інформація про якісний і кількісний склад. Однак для коригентів смаку та ароматичних речовин допускається зазначати лише якісний склад.

Антимікробні консерванти та антиоксиданти повинні бути ідентифіковані як хімічні сполуки (можуть використовуватися посилання на монографії ДФУ, Європейської Фармакопеї чи іншої відповідної фармакопеї) і позначені реєстраційним номером CAS (Chemical Abstract Service).

Повинна бути зазначена мета включення будь-якого антиоксиданту чи антимікробного консерванту (антиоксидант – для стабілізації діючої і/або допоміжної речовини або антимікробний консервант – для забезпечення мікробіологічної чистоти).

5.3 Фармацевтична розробка. Компоненти лікарського препарату

Слід навести пояснення вибору кожної допоміжної речовини (і за необхідності її сорту) відповідно до Настанови 42-3.1:2004.

Необхідно обгрунтувати вибір допоміжних речовин відповідно до функцій, що виконуються ними, їх вміст і ті показники якості, які можуть вплинути на функціональні характеристики лікарського засобу[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD вибір допоміжних речовин обгрунтовують у п. 3.2. P.2.1.2 «Excipients» («Допоміжні речовини»).

---

* *Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.*

У ході фармацевтичної розробки щодо антимікробних консервантів і антиоксидантів слід довести:

а) необхідність додавання до готового лікарського засобу антиоксиданту чи консерванту у вибраній концентрації;

б) фізичну та хімічну сумісність антиоксиданту і консерванту з іншими складовими речовинами готового лікарського засобу, контейнером і закупорювальними засобами.

Концентрація, що використовується, повинна бути обгрунтована в плані ефективності та безпеки так, щоб використовувалася мінімальна концентрація консерванту, яка забезпечує необхідний рівень ефективності. Тестом, що підходить для визначення ефективності антимікробного консерванту є тест, описаний у ДФУ та Європейській Фармакопеї. Його необхідно використовувати, щоб визначити, чи досягнуто рівня активності, що вимагається.

Що стосується антиоксидантів, то їх слід включати до складу лікарського засобу лише в тих випадках, коли буде доведено, що їх застосування неможливо уникнути, навіть якщо виробничий процес оптимізовано таким чином, що можливість окислення зведена до мінімуму, наприклад, за рахунок застосування інертного газу в ході виробництва та фасування продукції.

Безпека антиоксиданту чи консерванту має бути підтверджена за допомогою бібліографічних посилань і/або результатів експериментальних досліджень.

У певних випадках небажаним є застосування деяких антиоксидантів і антимікробних консервантів:

а) Консерванти, що містять ртуть, категорично не слід використовувати у складі лікарських засобів за винятком тих випадків, коли інша можливість відсутня. У цих випадках вибір такого консерванту слід повністю обгрунтувати.

б) Бензиловий спирт не слід використовувати у парентеральних лікарських засобах, призначених для застосування у дітей віком до двох років, оскільки продуктом розкладу та метаболітом бензилового спирту є бензальдегід, що чинить токсичну дію на центральну нервову систему.

в) Складні ефіри бензойної кислоти (парагідроксибензоат, його похідні тощо) не слід включати до лікарських засобів для парентерального застосування.

г) Сульфітів і метабісульфітів.

Парентеральні інфузійні лікарські засоби не повинні містити антимікробних консервантів. Крім того, антимікробні консерванти не слід включати до лікарського засобу, призначеного для введення шляхами, при яких присутність антимікробного консерванту з медичних причин неприйнятна (такими як внутрішньопорожнинне введення чи введення іншим шляхом, який дає доступ до цереброспинальної рідини, або ретроокулярне введення).

5.4 Контроль допоміжних речовин

Приклади вимог до надання інформації щодо різних видів допоміжних речовин наведені в додатку А.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD розділ 3.2.P.4 «Control of Excipients» («Контроль допоміжних речовин») складається з таких пунктів:

а) 3.2.P.4.1 «Specifications» («Специфікації»);

б) 3.2.P.4.2 «Analytical Procedures» («Аналітичні методики»);

в) 3.2.P.4.3 «Validation of Analytical Procedures» («Валідація аналітичних методик»);

г) 3.2.P.4.4 «Justification of Specifications» («Обгрунтування специфікацій»);

д) 3.2.P.4.5 «Excipients of Human or Animal Origin» («Допоміжні речовини людського і тваринного походження»);

е) 3.2.P.4.6 «Novel Excipients» («Нові допоміжні речовини»).

5.4.1 Допоміжні речовини, описані в ДФУ, Європейській Фармакопеї чи іншій відповідній фармакопеї

У реєстраційному досьє мають бути зазначені всі рутинні випробування, які слід проводити для кожної серії вихідної сировини. Якщо використовуються випробування, що відрізняються від описаних у фармакопеї, повинен бути наданий доказ придатності методів, що використовуються, для встановлення того, що вихідна сировина відповідає вимогам до якості, встановленим даною фармакопеєю. Якщо фармакопейна монографія охоплює ряд споріднених продуктів, має бути надана окрема специфікація, вибрана для допоміжної речовини, що використовується. За необхідності додатково слід вказати випробування для визначення показника якості допоміжної речовини, що стосується функції, яку вона виконує у лікарському засобі.

Якщо для досягнення стерильності застосовується мембранна фільтрація, то для допоміжних речовин, що використовуються при виробництві стерильних лікарських засобів, завжди слід надавати дані щодо мікробіологічної чистоти.

Антимікробні консерванти та антиоксиданти є допоміжними речовинами, і на них поширюються положення як цієї настанови, так і наступних настанов:

а) Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

б) Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів.

Відповідні дані про ці допоміжні речовини повинні бути подані в реєстраційному досьє.

5.4.2 Допоміжні речовини, не описані в ДФУ, Європейській Фармакопеї чи іншій відповідній фармакопеї

Слід встановити відповідну специфікацію на допоміжну речовину, що базується на таких видах випробувань:

а) фізичні характеристики;

б) ідентифікація;

в) випробування на чистоту, включаючи межі вмісту загальної кількості чи окремих домішок, назви яких повинні бути зазначені. Випробування на чистоту можуть бути фізичними, хімічними, біологічними та, за необхідності, імунологічними.

Якщо для виробництва парентеральних лікарських засобів використовується стерилізуюча фільтрація, то завжди необхідно надавати дані щодо мікробіологічної чистоти допоміжних речовин і методики рутинних випробувань;

г) інші відповідні випробування, включаючи, наприклад, випробування параметрів, що можуть впливати на функціональні характеристики лікарської форми;

д) кількісне визначення або випробування на межі вмісту (за необхідності).

Якщо допоміжна речовина не описана в ДФУ, Європейській Фармакопеї чи іншій відповідній фармакопеї, повинні бути надані дані з валідації методів випробувань (якщо це необхідно).

5.4.3 Обгрунтування специфікацій

При обгрунтуванні специфікацій слід враховувати вибір і призначення допоміжної речовини, тобто певну мету її використання. Функціональне призначення допоміжної речовини визначає властивості, які слід перевіряти при рутинних випробуваннях і які будуть об'єктом конкретних показників якості, наприклад, показників, пов'язаних із біодоступністю лікарського препарату (див. Настанову 42-3.2:2004).

Проте для добре відомих допоміжних речовин не вимагається систематично надавати обгрунтування специфікацій. Наприклад, обгрунтування специфікацій не вимагається для допоміжних речовин, які вже використовуються в подібних лікарських засобах протягом тривалого часу, а їхні характеристики та властивості значно не змінилися.

У разі твердих і м'яких лікарських форм обгрунтування специфікацій за необхідності має містити інформацію про відповідні характеристики допоміжної речовини. Часто необхідні додаткові випробування (наприклад, щоб підтвердити емульгувальну або диспергуючу здатність допоміжної речовини або щоб визначити в'язкість).

Відповідні дані необхідні для допоміжних речовин, що використовуються при новому шляху введення.

Для допоміжних речовин, включених у ДФУ, Європейську Фармакопею чи іншу відповідну фармакопею, а також для інших добре відомих допоміжних речовин, що вже використовуються в лікарських препаратах, обгрунтування специфікацій, як правило, не вимагається. Однак повинен бути обгрунтований будь-який окремий показник якості допоміжної речовини, який може вплинути на функціональні характеристики лікарського препарату, і метод його визначення (наприклад, ситовий аналіз для визначення розміру часток).

У разі допоміжних речовин людського чи тваринного походження необхідно надати інформацію щодо вірусної безпеки та ризику передачі губчастої енцефалопатії згідно з установленими вимогами.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD докладна інформація, що дозволяє оцінити ризик щодо можливої контамінації сторонніми мікроорганізмами невірусної та вірусної природи, наводиться в розділі 3.2.A.2 «Adventitious Agents Safety Evaluation» («Оцінка безпеки сторонніх мікроорганізмів»).

Для нової допоміжної речовини (речовин), що вперше використовується(ються) у фармації у складі лікарського препарату або при її новому шляху введення, необхідно надати повний докладний опис виробництва та контролю, а також

характеристику з перехресними посиланнями на дані, що підтверджують безпеку (доклінічні і/або клінічні дослідження) відповідно до тієї ж форми, що й для нової лікарської речовини (див. Настанову 42-3.1:2004)[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD докладна інформація про нові допоміжні речовини наводиться в розділі 3.2.A.3 «Novel Excipients» («Нові допоміжні речовини»).

Для нових допоміжних речовин реєстраційне досьє повинне містити ті ж дані, які вимагаються для нових діючих речовин:

а) точний опис допоміжної речовини, її функцій та умов використання. Якщо допоміжна речовина комплексна чи становить суміш сполук, повинен бути зазначений якісний і кількісний склад;

б) для нових допоміжних речовин і допоміжних речовин, що становить суміш сполук, повинні бути надані такі дані:

1) будь-які бібліографічні дані з хімії та токсикології, а також зазначення сфери, в якій даний продукт вже застосовується;

2) якщо речовина дозволена до застосування у складі харчових продуктів, то повинні бути наведені показники якості, встановлені для даної речовини у зв'язку із її застосуванням в харчових продуктах, що базуються на токсикологічних даних, із перехресними посиланнями на ці дані. Показники якості такої речовини, встановлені для її застосування в харчовій промисловості, не вимагають додаткового обгрунтування за умови, що методики випробувань для рутинного контролю валідовані;

3) міжнародні специфікації (FAO/WHO/JECFA) та інші публікації, такі як Food Chemical Codex;

4) у разі використання речовини в лікарських препаратах для місцевого застосування слід навести дані про використання цієї речовини як вихідної сировини для косметичних засобів*;

5) дані про токсикологічні властивості нової допоміжної речовини мають бути надані з урахуванням лікарської форми та способу введення лікарського препарату (залежно від ситуації);

в) для всіх нових допоміжних речовин необхідна документація з хімії речовин відповідно до вимог настанови «Chemistry of the active substances»**:

1) походження допоміжної речовини, включаючи назву та адресу виробника;

2) опис синтезу в загальних рисах (виробництво та очищення);

3) структура;

4) фізичні та хімічні властивості, ідентифікація та випробування на чистоту;

5) валідовані методики аналізу з поданням результатів аналізів серій;

6) інша необхідна інформація (мікробіологічні випробування тощо);

7) контамінація, присутність сторонніх субстанцій, залишкові розчинники тощо;

8) у разі отримання допоміжної речовини із суміші декількох компонентів повинні бути описані якість кожного компонента та фізико-хімічні випробування для суміші.

На підставі документації, поданої в реєстраційному досьє, повинні бути встановлені методики рутинних випробувань і критерії прийнятності (межі).

5.5 Контроль лікарського препарату

Як правило, не вимагається проводити ідентифікацію та кількісне визначення допоміжних речовин у готовій продукції при видачі дозволу на випуск за винятком тих випадків, які зазначені у Настанові 42-3.2:2004.

Однак у специфікацію на готову продукцію, що застосовується при випуску, повинен бути включений тест ідентифікації та межі кількісного вмісту для будь-якого антиоксиданту та антимікробного консерванту, наявних у складі. Межі кількісного вмісту антимікробних консервантів також слід включити у специфікацію на готову продукцію, що застосовується протягом терміну зберігання.

Якщо вміст антиоксидантів зменшується під час виробництва лікарського засобу, то межі їх вмісту на момент випуску повинні бути обгрунтовані за допомогою даних, отриманих при аналізі серій. Адекватність встановлених меж повинна бути обгрунтована виходячи з результатів випробувань стабільності в контрольованих умовах зберігання та в умовах застосування, для гарантії того, що залишається достатня кількість антиоксиданту для захисту лікарського засобу протягом усього терміну зберігання та протягом пропонованого періоду застосування.

Контроль антиоксидантів та антимікробних консервантів повинен відповідати рекомендаціям, наведеним у Настанові 42-3.2:2004.

** В ЄС перелік речовин, дозволених для включення до складу косметичних засобів, визначений у Директиві 76/768/EEC із поправками.*

*** Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.*

При видачі дозволу на випуск для кожної серії слід проводити ідентифікацію та кількісне визначення антимікробних консервантів та антиоксидантів.

5.6 Стабільність

Збереження фізико-хімічних властивостей готової продукції залежить від властивостей і стабільності допоміжних речовин (див. Настанову 42-3.2:2004).

Для нових допоміжних речовин мають бути надані такі ж дані про стабільність, які вимагаються для нових діючих речовин.

Реєстраційне досьє повинне містити відомості щодо стабільності нових лікарських форм відповідно до рекомендацій Настанови 42-3.3:2004. Наведені дані повинні свідчити про те, що рівень вмісту антимікробних консервантів та антиоксидантів періодично кількісно визначався протягом терміну зберігання готового лікарського засобу. Крім того, ефективність антимікробних консервантів повинна бути встановлена за допомогою тесту, описаного в ДФУ чи Європейській Фармакопеї. Це випробування необхідно проводити, по-перше, щодо готового лікарського засобу в кінці терміну зберігання, а також, по-друге, при вмісті антимікробного консерванту, що відповідає нижній гранічній межі, встановленій у специфікації, що застосовується протягом терміну зберігання. Перший варіант застосовується, якщо в процесі зберігання не спостерігається розклад антимікробного консерванту, а другий – якщо хімічні та фізичні зміни в готовому лікарському засобі можуть впливати на ефективність антимікробного консерванту.

Якщо лікарський засіб знаходиться у багатодозовому пакованні, має бути встановлена ефективність антимікробного консерванту при моделюванні умов застосування. Випробування необхідно проводити за таких самих умов, що передбачаються при застосуванні лікарського засобу. Може також знадобитися перевірка ефективності антимікробного консерванту після зберігання у відкритому контейнері чи у контейнері, що використовувався, протягом пропонованого терміну зберігання при застосуванні.

5.7 Маркування

Маркування лікарського засобу має відповідати діючим вимогам*.

Однак якщо лікарський засіб представлений у багатодозовому пакованні та не містить консерванту, оскільки:

а) призначений для одноразового застосування (наприклад, цитотоксин),

б) є таким, що самоконсервується,

в) має масляну основу,

то маркування та відомості про лікарський засіб, наведені, зокрема, у стислій характеристиці, інструкції для медичного застосування та листку-вкладиші[N], мають вказувати на відсутність консерванту. Це має не лише звернути увагу на підвищений ризик використання таких лікарських засобів, а й також допомогти лікарю у разі потреби спеціально вибрати лікарський препарат без консерванту.

** В ЄС вимоги до маркування лікарських засобів викладені у Директиві 2001/83/ЕС, а також у Настанові 3В17а. Рекомендується користуватися зазначеною настановою; вона набуде чинності в Україні з моменту її прийняття в установленому порядку.*

ДОДАТОК А
(обов'язковий)

СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРО ПОДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ В РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ ЩОДО РІЗНИХ ВИДІВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

А.1 Допоміжні речовини, що становлять індивідуальні хімічні сполуки

Прикладом таких допоміжних речовин можуть бути органічні й неорганічні кислоти та їх солі, цукри, спирти тощо. Такі речовини можуть зазнавати фізичної обробки (наприклад, мікронізації), що надає їм особливих технологічних характеристик. У таких випадках у реєстраційному досьє повинні бути зазначені потрібні технологічні характеристики та вид обробки[N].

А.2 Хімічно модифіковані допоміжні речовини

До хімічно модифікованих допоміжних речовин належать речовини, які піддають спеціальній хімічній обробці для надання їм певних технологічних характеристик (наприклад, модифікований крохмаль). У реєстраційному досьє повинна бути зазначена назва та якість цих допоміжних речовин таким чином, щоб уникнути плутанини з немодифікованою допоміжною речовиною.

А.3 Суміші хімічно споріднених сполук

Прикладами сумішей хімічно споріднених сполук можуть бути поліолові ефіри (суміш моно-, ди- та триефірів), сироп гідрогенізованої глюкози, сироп мальтози, вищі жирні спирти[N] тощо. Для таких допоміжних речовин у реєстраційному досьє повинні бути наведені такі характеристики:

а) природа та вміст кожного компоненту із зазначенням прийнятних меж його вмісту;

б) технологічні критерії (відповідні критерії, необхідні для досягнення функціональних характеристик лікарської форми);

в) будь-які добавки, що можуть бути присутні.

А.4 Змішані допоміжні речовини

Прикладом змішаних допоміжних речовин, що є готовими для використання продуктами, є суміші для прямого пресування чи покриття оболонкою, а також готові суміші емульгаторів першого й другого роду[N]. У реєстраційному досьє мають бути вказані якісний і кількісний склад змішаної допоміжної речовини, її характеристики загалом, а також характеристики кожного компонента.

А.5 Допоміжні речовини природного походження

До допоміжних речовин природного походження належать так звані «натуральні продукти», що часто піддаються деяким видам хімічної обробки. Як правило, і якщо це стосується контролю якості, повинен бути поданий у загальних рисах опис операцій з отримання та очищення продукту, а також будь-які особливі характеристики: продукти розкладу, специфічні домішки, хімічні субстанції, що використовуються при обробці, із межами вмісту їх залишків, методи стерилізації чи деконтамінації з описом впливу цих процесів на допоміжну речовину (наприклад, модифікація фізичної структури).

А.6 Допоміжні речовини людського та тваринного походження

Для біологічних допоміжних речовин тваринного чи людського походження повинен бути розглянутий ризик передачі сторонніх мікроорганізмів; повинна бути надана відповідна документація (наприклад, джерела, специфікації, опис випробувань, що проводяться, дані про вірусну безпеку[N], метод підготовки та контролю тканин і рідин організму, що використовуються як вихідна сировина). Додатково повинні бути зазначені назва виробника та виробнича дільниця.

А.7 Коригенти (смакові та ароматичні речовини)

До коригентів можуть належати продукти природного походження і/або продукти, отримані шляхом хімічного синтезу.

Внаслідок багатокомпонентності складу таких речовин необхідний лише опис загального якісного складу із зазначенням основних складових речовин і відповідного процесу ідентифікації для гарантії постійності складу (зокрема, ідентифікація основних складових і за необхідності носіїв).

Щодо більшості складових речовин штучних коригентів при використанні їх в харчових продуктах прийняті міжнародні критерії чистоти (FAO/WHO). Для використання таких коригентів у складі лікарських засобів прийнятні посилання на ці стандарти.

А.8 Барвні речовини

Слід використовувати барвні речовини, дозволені для застосування в складі лікарських засобів*. Вимоги до якості барвних речовин можуть бути встановлені в ДФУ, Європейській Фармакопеї чи іншій відповідній фармакопеї. Для багатьох барвних речовин прийняті міжнародні критерії чистоти в разі використання їх у харчових продуктах і косметичних засобах. Для використання таких барвних речовин у складі лікарських засобів відповідно для орального та місцевого застосування прийнятні посилання на ці стандарти. При використанні барвних речовин у складі лікарських засобів рекомендується враховувати існуючі обмеження (див. додаток Б, [4-9])[N].

А.9 Антиоксиданти

Антиоксиданти використовують для зменшення окислення діючих і допоміжних речовин у готовому лікарському засобі. Не слід використовувати антиоксиданти для маскування невдало розроблених лікарських засобів або неадекватно вибраного паковання. Необхідність включення антиоксидантів повинна бути пояснена та повністю обґрунтована. Розклад внаслідок окислення може прискорюватися під впливом світла, у присутності неорганічних речовин або домішок металів через утворення вільних радикалів.

Існують три види антиоксидантів (див. таблицю А.1).

Таблиця А.1 – Види антиоксидантів

Вид	Визначення	Приклад
Власне антиоксиданти	Антиоксиданти, що блокують ланцюгові реакції шляхом реакції з вільними радикалами	Бутилокситолуол
Відновлюючі агенти	Антиоксиданти, що мають більш низький окислювально-відновний потенціал, ніж діюча або допоміжна речовина, яку вони захищають	Аскорбінова кислота
Антиоксиданти-синергісти	Антиоксиданти, що посилюють ефекти інших антиоксидантів	Динатрію едетат

Ефективність антиоксиданту залежить від його природи, концентрації, стадії, на якій він введений в лікарський засіб, характеру паковання та складу лікарського препарату.

Шляхом визначення ступеня розкладу в лікарському засобі з антиоксидантом і без нього необхідно оцінити ефективність антиоксиданту в готовому лікарському засобі в умовах, що моделюють його застосування.

Антиоксиданти слід включати до складу, тільки в тому випадку, якщо доведено, що їх використання не можна уникнути. Якщо можливість окислення можна звести до мінімуму шляхом оптимізації виробничого процесу, то застосування антиоксидантів не рекомендується.

А.10 Антимікробні консерванти

Антимікробні консерванти використовують для запобігання чи пригнічення росту мікроорганізмів, які можуть створювати ризик інфікування чи розкладу лікарського засобу. Такі мікроорганізми можуть розмножуватися за нормальних умов зберігання чи застосування лікарського засобу пацієнтом, особливо в багатодозових лікарських препаратах.

Консерванти в будь-якій концентрації не слід використовувати як альтернативу дотриманню правил належної виробничої практики (GMP), викладених у Настанові 42-01-2001.

Найбільший ризик мікробної контамінації існує для лікарських препаратів, що містять воду, таких як розчини, суспензії та емульсії для орального застосування, розчини для зовнішнього застосування, креми, гелі та пасти[N], а також стерильні лікарські препарати для багаторазового використання (наприклад, багатодозові лікарські препарати для ін'єкцій та очні краплі).

Рівень ефективності антимікробних консервантів буде варіювати залежно від їх хімічної структури та концентрації, фізичних і хімічних характеристик лікарського засобу (особливо pH), а також виду та рівня початкової мікробної контамінації. Конструкція паковання та температура зберігання лікарського препарату також будуть впливати на активність будь-яких антимікробних консервантів, включених до його складу.

Ефективність антимікробного консерванту в готовому лікарському засобі повинна бути оцінена у ході розробки, зокрема, під час випробувань стабільності та в кінці пропонованого терміну зберігання з використанням тесту, описаного в ДФУ чи Європейській Фармакопеї.

Якщо лікарський засіб не містить консерванту і не має достатньо ефективної власної консервуючої дії, то його не слід без ретельного обґрунтування поміщати в багатодозові паковання.

** В ЄС для використання в складі лікарських речовин дозволені барвні речовини, що використовуються у харчовій і косметичній промисловості та відповідають встановленим для цього критеріям якості. Переліки барвних речовин і критерії прийнятності наведені у відповідних директивах ЄС і поправках до них (див. додаток Б, [4-9]).*