

Курс
Требования
к лекарственным
средствам из
растительного сырья

UAS012-XLL-A-SK01

17. - 18. 12. 2007

Vilnius, Lithuania



Company G.M.Project s.r.o. is registred by
EUROPEAN COMMISSION, External Economic Relations, Central Consultancy Register
PHARE/TACIS, 32, rue FRANKLIN, 1040 BRUSSELS, BELGIUM, Reg.No.CZE - 19216

1. Содержание

2. Программа курса	2
3. Лекторы	3
I. Законодательные акты по лекарственным средствам из растительного сырья	4
II. Документация по лекарственному растительному сырью.....	33
III. Регистрация растительных препаратов	43
IV. Спецификации на лекарственные средства из растительного сырья и их испытания	64
V. Исследование стабильности лекарственных средств из растительного сырья	83
VI. GMP для лекарственных средств на основе растительного сырья	108
VII. Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений (GACP)	135
VIII. Квалификация и валидация в производстве лекарственных средств из растительного сырья	145

2. Программа курса

Требования к лекарственным средствам из растительного сырья

17.12.2007

- 08:30 Введение
- 08:45 Законодательные акты по лекарственным средствам из растительного сырья** (GMP67)
- 10:45 Перерыв (кофе, чай)
- 11:15 Документация по лекарственному растительному сырью** (GMP68)
- 12:30 Обед
- 13:30 Регистрация растительных препаратов** (GMP69)
- 15:00 Перерыв (кофе, чай)
- 15:30 Спецификации на лекарственные средства из растительного сырья и их испытания** (GMP15)
- 17:00 Окончание первого дня курса

18.12.2007

- 08:30 Исследование стабильности лекарственных средств из растительного сырья** (QC45)
- 10:00 Перерыв (кофе, чай)
- 10:30 GMP для лекарственных средств на основе растительного сырья** (GMP50)
- 12:30 Обед
- 13:30 Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений (GACP)** (GMP48)
- 15:00 Перерыв (кофе, чай)
- 15:30 Квалификация и валидация в производстве лекарственных средств из растительного сырья** (VAL53)
- 16:30 Окончание второго дня курса

3. Лекторы

Д-р Зденек Павелек

Один из соучредителей фирмы „G.M.Project”. Закончил факультет естественных наук университета им. Палацкого в городе Оломоуц по специальности химия. По окончании учебы начал работать в отделе разработок и развития фармацевтического предприятия „Galena”. К его задачам относился вопрос стабильности лекарственных средств, валидация аналитических методов и производства, а также компьютерная обработка информации. В 1991 году с успехом закончил аспирантуру на кафедре физической химии университета им. Масарика в городе Брно.

В 1992 году вместе со своими сотрудниками на предприятии „Galena” начал создавать систему гарантии качества, принимал участие в создании системы GMP. Фундаментальные знания получил путем обучения на курсах тренинга для „Уполномоченных лиц” в фирме „David Begg Associates” в Великобритании. Практический опыт из области введения системы качества углублял в ходе консультаций с консультантами фирмы „David Begg Associates”.

В фирме „G.M.Project” работает как консультант и обучающий в области введения систем качества и обучения персонала. В области валидации, которую проводит фирма „G.M.Project” занимается в первую очередь валидацией процесса.

Д-р фармации Томаш Шенк Начиная с основания фирмы ООО „G.M.Project” сотрудничал с ней в качестве консультанта, а с 2002 года стал штатным сотрудником фирмы. Закончил Братиславский университет им. Коменского по специальности „Фармацевтическая технология”. После сдачи экзаменов на получение академического звания по специальности „Фармакогнозия” ему было присвоено звание Д-ра фармации. По окончании университета четыре года работал в клиническом отделении фармацевтической фирмы. Позднее постепенно занимал различные менеджерские должности в фирмах холдинга „Chemapol”, в должности коммерческого директора работал на предприятии „Lachema” Брно.

В ходе работы на фармацевтических предприятиях создавал вместе с сотрудниками долгосрочную стратегию предприятия и системы качества. Знания и опыт приобрел как на работе в зарубежных компаниях холдинга „Chemapol”, так и в рамках образовательных программ по обучению и тренингу фирмы PA Consulting Group и European Compliance Academy.

В настоящее время работает на должности консультанта и инструктора в области менеджмента, создания стратегии, управления качеством и обучения персонала фармацевтических предприятий.

I. Законодательные акты по лекарственным средствам из растительного сырья

Введение

Использование растений человеком старо, как само человечество. Кроме того, можно констатировать, что растения сопровождают человека с колыбели до могилы. Они составляют значительную и принципиальную часть пищи, используются как специи, приправы, деликатесы (благодаря своим вкусовым качествам – питательная ценность находится на втором месте), или входят в состав напитков. Весьма распространено и использование технических культур и изделий из них (например, хлопок, конопля, бумага, пробка, строительная или отопительная древесина).

Другую особую группу образуют растения, которые обладают лечебными свойствами. Найти четкую границу между первой и второй группой бывает часто довольно сложно. Например, чай – это продукт питания, содержащий активные вещества (кофеин и его производные, биофлавоноиды, танины), которые можно отнести к лекарственным средствам. Кора дуба, которая содержит 8-20 % дубильных веществ, с древних времен используется как вяжущее средство для компрессов и ванн (отмороженные места, отеки, геморрой, против потливости ног), но на протяжении веков применялась также кожевниками как средство для дубления кожи. Из ряда других растений можно привести, например, чеснок (алиин), сладкий перец (капсациин), лен (линолевая и линоленовая кислота), мак (алкалоиды) или горчица (эфирное масло).

Во времена, когда медицина начала развиваться как научное направление, ботаника долго оставалась одной из его основных отраслей. Позже появились попытки изолировать содержащиеся в растениях активные вещества и использовать их в качестве компонентов лекарственных препаратов. 20-й век был для западного мира характерен общей тенденцией отказа от использования натуральных лекарственных средств и введением синтетических (т.е., не имеющих места в естественной среде) со всеми их положительными и отрицательными качествами. В конце прошлого века опять наблюдался возврат к натуральным ресурсам, причем как в форме идей для фармацевтической промышленности (синтез производных натуральных молекул) и использование новых активных ингредиентов в современной медицине, так и в форме традиционной медицины, находящей все большее распространение.

Сегодня нельзя себе представить современную медицину без ряда препаратов с содержанием более сотни активных

ингредиентов, содержащихся в растениях (например, кардиогликозиды, морфин, хинин, рутин, винкристин, винбластин, паклитаксел и др.) и ряда их производных (винорелбин, доцетаксел, иринитекан, топотекан, этопозид и др.).

Традиционная медицина (которую иногда называют альтернативной или дополнительной, целостной, натуропатией и т.п.) приобретает в западном мире все большую популярность и все больше используется в сочетании с современной медициной. Она связана с методами лечения, сформированными на знаниях, но также и доверии (скорее, веры) в лекарственные средства на растительной, животной и минеральной базе, духовным целительством, мануальной терапией, манипуляциями или физкультурой, которые применяются самостоятельно или в сочетании с лечением, диагностикой, профилактикой или для поддержания здоровья. Речь идет в общей сложности почти о 100 наименованиях различных терапевтических методов, которые практически не имеют ничего общего. К наиболее распространенным относятся: фитотерапия, акупунктура и акупрессура, ароматерапия, гомеопатия, рефлексология, манипуляции с позвоночником (хиропрактика и остеопатия), но так же и йога или тай-чи. Некоторые области альтернативной медицины можно назвать по меньшей мере спорными, сомнительными, которые вызывают противоречивые реакции и оценку.

Тем не менее, согласно данным ВОЗ примерно половина человечества пользуется традиционной медициной:

- в ряде стран Африки, Азии и Южной Америки традиционная медицина часто берет на себя задачи первичного здравоохранения
 - в Африке до 80 %
 - в Китае доля традиционных препаратов из растительного сырья составляет от трети до половины из общего объема потребления лекарственных средств
- в Европе, Северной Америке и других промышленных регионах возможностями альтернативной медицины воспользовалось по меньшей мере один раз более половины населения
- мировой рынок лекарственных средств из растительного сырья оценивается в более, чем 60 миллиардов \$.

Современное развитие традиционной медицины связано также с фактом, что все больше людей начинает сомневаться в способах и масштабах использования современной медицины и синтетических лекарственных средств, чаще всего в тех случаях, когда методы лечения не приносят результатов или

проявляются побочные действия препаратов. Фитотерапия (от греческих слов *fyton* - растение и *therapeuein* – заботиться, ухаживать, лечить), как вероятно наиболее распространенная область альтернативной медицины, переживает возрождение и благодаря стремлению к здоровому образу жизни, которое опирается на заинтересованность индивидуума в хорошем здоровье и правильном питании.

Фитотерапия работает с лекарственными средствами из растительного сырья исключительно из естественных источников. Стремление найти активный ингредиент, последний изолировать или синтезировать, а затем использовать в рецептуре монопрепарата в фитотерапии не имеет места. Характерное действие растения может быть иногда обусловлено только одним активным (химическим) ингредиентом, но чаще – группой или целым комплексом компонентов, содержание которых может, кроме того, колебаться под влиянием, например, периода вегетации, географического положения, способа сушки, измельчения, хранения и т.п. Упомянутый выше комплекс компонентов может состоять из активных ингредиентов и дополнительных веществ (усилителей эффекта), наряду с веществами, имеющими диететическое значение (сахара, жиры, белки), вспомогательными веществами (крахмалы, гумми-смолы) и сопроводительными веществами (красители). Иногда можно встретить и такое выражение, как балластные вещества, т.е., компоненты без специфического фармакологического действия.

Эффективность лекарственных средств из растительного сырья часто некритически переоценивается и, наоборот, говорят об общей вредности всех химических веществ. Кроме того, фитопрепараты воспринимаются как лекарственные средства (если вообще считаются таковыми) совершенно безопасные и безвредные. Отсутствует осознание факта, что они содержат ряд активных веществ, которые могут сами по себе вызвать осложнения (при повышенных дозах приема или длительном применении) или в сочетании с другими лекарственными средствами (взаимодействие). Например, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) – растение широко распространенное в фитотерапии и народной медицине, причем в первую очередь благодаря своему успокаивающему и антидепрессантному действию, но также и при расстройствах пищеварения или проблемах климакса и т.п. Содержит целый ряд веществ, которые содействуют его фармакологическому эффекту. При применении зверобоя или препаратов с его содержанием могут появиться признаки фитотоксичности, но также взаимодействия с другими лекарственными средствами (например, индинавир, дигоксин, теофиллин, варфарин, циклоспорин, пароксетин, препараты гормональных контрацептивов и заместительной терапии в период менопаузы).

Основное разделение

Законодательство по растениям и препаратам на основе растительного сырья зависит в первую очередь от того, если речь идет о лекарственном средстве, пищевом продукте или косметическом средстве.

Лекарственное средство - это вещество или комбинация веществ, которое

- обладает лечебными или профилактическими свойствами в случае заболевания, или
- которое можно вводить человеку/животным с диагностической целью, для восстановления, коррекции или изменения физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия.

Косметическое средство – это вещество или средство, предназначенное для контакта с наружными частями тела человека (кожа, волосная система, ногти, губы и наружные половые органы), зубами и слизистой оболочкой полости рта с целью, которая заключается исключительно или преимущественно в том, чтобы чистить, ароматизировать, изменять их вид, защищать их, поддерживать их в хорошем состоянии или корректировать телесные запахи.

Продукты питания – это вещества, предназначенные для потребления человеком в неизменном или обработанном состоянии как еда или напиток (если речь не идет о лекарственных средствах, наркотических или психотропных веществах).

Пищевые добавки – продукты питания

- предназначенные для прямого потребления, которые отличаются от обычных продуктов питания высоким содержанием витаминов, минеральных веществ или других веществ с питательным или физиологическим действием, изготовленные в целях дополнения обычной пищи
- их назначение – дополнять обычную пищу; они представляют собой концентрированные источники питательных веществ или других веществ с питательным или физиологическим действием, самостоятельно или в комбинации, выводятся на рынок в дозированной форме, а именно – в форме капсул, таблеток, пилюль и других подобных формах, далее в форме сыпучей, как жидкости в ампулах, флаконах с пипеткой и в других подобных формах жидких либо сыпучих изделий, предназначенных для приема в небольших отмеренных количествах;

В связи с общей формулировкой приведенной терминологии возможно, что отнесение препарата к соответствующей области не будет ни простым, ни четким. В таких случаях решение об отнесении к определенной категории так называемых граничных изделий принимает соответствующий авторитетный орган, к компетенции которого относится управление лекарственными средствами.

В приведенном ниже обзоре законодательные акты по отдельным областям будут показаны в разделении по ЕС, США и в привязке к рекомендациям некоторых ассоциаций, объединений или организаций.

I. Косметические средства

1. Нормативные документы ЕС

Для косметики в ЕС действует основополагающая директива, которая за более, чем 30 лет своего существования была не один раз (и по несколько раз в год) пересмотрена и обновлена (Примечание: директива ЕС обязательна к исполнению в государстве-члене ЕС - *Member State* – MS после включения в национальное законодательство):

Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (о сближении законодательных положений стран-членов ЕС в отношении косметических средств) – наряду с терминологией и требования, что косметические средства не должны наносить ущерб здоровью, содержит:

- разрешенные и запрещенные вещества (со ссылками на соответствующие приложения),
- правила по запрету и/или ограничения испытаний на животных (если существуют альтернативные методы, сертифицированные OECD - ОЭСР Организация экономического сотрудничества и развития),
- руководства по маркировке на упаковке (идентификация производителя/лица, выводящего в обращение, содержание, срок годности, специальная информация по применению, серия, назначение средства, правила по приведению перечня ингредиентов и/или не приведения),
- данные, которые должен сохранять производитель, импортер или лицо, выводящее в обращение в целях контроля
 - a) качественный и количественный состав продукции
 - b) спецификация на сырье и готовую продукцию
 - c) метод производства (в соответствии с GMP, установленный ЕС/MS), лицо, ответственное за производство (или первый импорт в ЕС), которое

- отвечает требованиям MS по профессиональной квалификации/стажу работы
- d) рассмотрение (оценка) безопасности готового средства для здоровья человека (рассматривается токсикологический профиль ингредиентов, их химическая структура, уровень и характер воздействия в месте применения/целевая группа населения; особая оценка средств для детей до трехлетнего возраста и для интимной гигиены)
 - e) фамилия и адрес уполномоченного лица, ответственного за оценку безопасности (высшее образование по специальности фармация, токсикология, медицина или родственная специальность)
 - f) существующие данные о нежелательных побочных действиях на здоровье человека вследствие применения косметического средства
 - g) доказательство эффекта, приписываемого косметическому средству, если это обосновано характером действия или продукции
 - h) данные о любых испытаниях на животных, проводимых производителем (и посредниками/поставщиками) в связи с разработкой, оценкой безопасности средства или его примесей, в том числе о любых испытаниях на животных в соответствии с требованиями стран, которые не входят в ЕС. При испытаниях необходимо соблюдать правила GLP.
- обязанность по сообщению – производитель (его представитель/импортер/дистрибьютор) должен сообщить соответствующему органу охраны общественного здоровья MS место производства или первичного импорта перед выпуском средства на рынок ЕС и/или место, где сохраняются указанные выше данные; далее обязан предоставить информацию о компонентах, которые могут представлять угрозу для здоровья отдельных физических лиц
 - Приложения:
 - I. Примерный перечень косметических средств в соответствии с категориями
 - II. Перечень веществ, которые не могут входить в состав косметических средств – приведено более 1200 наименований (почти половину из них составляют нефтепродукты), среди них и 33 запрещенных растений и препаратов, изготовленных из них

- III. Часть 1: Перечень веществ, которые могут содержаться в косметических средствах при соблюдении принятых ограничений и условий – из более, чем 100 веществ только 2 – растительного происхождения
Часть 2: Перечень временно разрешенных веществ
- IV. Часть 1: Перечень красителей, разрешенных к применению в косметических средствах
Часть 2: Перечень красителей, временно разрешенных к применению в косметических средствах
- V. Перечень веществ, на которые положения директивы не распространяются
- VI. Перечень консервантов, которые могут содержаться в косметических средствах
Часть 1: Перечень разрешенных консервантов
Часть 2: Перечень временно разрешенных консервантов
- VII. Перечень фильтров ультрафиолетового излучения, которые могут содержаться в косметических средствах
Часть 1: Перечень разрешенных фильтров ультрафиолетового излучения, которые могут содержаться в косметических средствах
Часть 2: Перечень разрешенных фильтров ультрафиолетового излучения, которые могут временно содержаться в косметических средствах
- VIII. изображение символа, ссылающегося на информацию в инструкции-вкладыше, на этикетке, полоске или карточке
- VIIIa. изображение символа по информации о сроке годности после вскрытия

Directive 2004/10/EC on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (о гармонизации законодательных положений, правил и административных мер в отношении применения принципов надлежащей лабораторной практики и проверки их применения при испытаниях химических веществ) – приводит требования GLP, опирающиеся на принципы, принятые OECD /ОЭСР - Организация экономического сотрудничества и развития/ (речь идет о кодифицированной редакции директивы 87/18/ЕЕС, которая была несколько раз изменена).

2. Нормативные документы США

В США производство пищевой продукции, лекарственных и косметических средств регулируется централизованно. Американский конгресс и сенат утверждают законы и положения федерального значения, за соблюдением которых следит единый орган, а именно FDA (www.fda.gov). Для области регулирования производства лекарственных средств, пищевой продукции и косметики в США принято уже более сорока федеральных законов, из которых для косметики наиболее значимыми являются **Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)** и **Fair Packaging and Labelling Act**.

Подробные правила публикуются в Своде федеральных законодательных актов (CFR - *Code of Federal Regulations*) и дополняют таким образом федеральные законы. Область косметики, пищевых продуктов и лекарственных средств содержится в разделе „21 CFR“, который в свою очередь разделен на части 1-1499; с косметикой, наряду с частями общего назначения и совместных частей (красители и т.п.) связаны в первую очередь части 700 - 740.

В США не требуется наличие лицензии на производство, регистрация и предоставление FDA информации о безопасности косметических средств перед выводением продукции на рынок (допускается, однако, добровольная регистрация). Косметические средства, которые одновременно являются лекарствами (например, зубные пасты с содержанием фторидов, кремы от солнечных ожогов, шампуни против перхоти, антиперспиранты с дезодорирующим действием) должны соответствовать требованиям к косметике и лекарствам (т.е., регистрацию – большинство из них относится, однако, к категории *over-the-counter* – ОТС /безрецептурный отпуск/ с особым режимом – более подробная информация см. III. Лекарственные средства).

Несмотря на то, что GMP строго востребована нормативными документами только для лекарственных средств, FD&C Act запрещает дистрибуцию косметических средств, которые неправильно маркированы или содержат опасные для потребителя вещества (*adulterated or misbranded*). К таким веществам относятся не только опасные ингредиенты, но также примеси и продукты разложения, связанные с производством в ненадлежащих или антисанитарных условиях. За соблюдением условий следит инспекция FDA, из руководств по инспекциям которой выведены правила, содержащиеся в *Cosmetic Good Manufacturing Practice Guidelines* (1992). Если такая „косметическая“ GMP соблюдается, можно предполагать с большой вероятностью, что инспекция FDA будет успешной и, тем самым, соблюдение всех требований FD&C Act.

3. Остальные

OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development* - ОЭСР - Организация экономического сотрудничества и развития) (www.oecd.org)

- опубликовала кроме прочего более 100 руководств по тестированию химических реактивов; ряд из них можно использовать и для косметических средств, например:
 - *in vivo* методы по токсичности при введении повторных доз (410 *Repeated Dose Dermal Toxicity*) и подострой токсичности (411 *Subchronic Dermal Toxicity*)
 - *in vitro* методы (валидированные ECVAM – Европейским центром сертификации альтернативных методов)
 - 428 *Skin Absorption*
 - 430 *Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test*
 - 431 *Skin Corrosion: Human Skin Model*
 - 432 *Phototoxicity Test*

Colipa (*European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association*-Европейская ассоциация парфюмерии, косметики и средств гигиены) (www.colipa.com)

- опубликовала целый ряд рекомендаций и руководств, из которых можно привести, например.:
 - *Analytical Methods for Cosmetics*
 - *Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products*
 - *Product Test Guidelines for the Assessment of Human Skin Compatibility*
 - *Guidelines for Percutaneous Absorption/Penetration*
 - *Cosmetic Good Manufacturing Practices*

ISO (*International Organization for Standardization* – Международная организация по стандартизации) (www.iso.org)

- вероятно примет в 2007 году стандарт ISO 22 716: *Cosmetics - Guidelines on Good Manufacturing Practices*

II. Продукты питания – пищевые добавки

1) Нормативные документы ЕС

Regulation 178/2002/EC laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority (EFSA) and laying down procedures in matters of food safety (устанавливающие общие принципы и требования к пищевому праву, учреждающие Европейское управление по безопасности продуктов питания и устанавливающий методы по определению безопасности продуктов питания)

Из примерно 15 нормативных документов, относящихся к специальному питанию, к пищевым добавкам имеет отношение:

Directive 2002/46/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (о сближении законодательных положений государств-членов ЕС в отношении пищевых добавок), которая содержит:

- терминологию
- правила по маркировке и рекламе
- разрешенные витамины и минеральные вещества со ссылкой на приложения 1 и 2
- определение макс. и мин. количества витаминов и минеральных веществ
- переходные и заключительные положения
- Приложения
 1. Перечень 13 витаминов и 15 минеральных веществ
 2. Перечень 112 разрешенных форм витаминов и минеральных веществ

Принятие директивы по пищевым добавкам в ЕС означает стремление к определению четких и ясных правил по продуктам, которые в отдельных MSs до настоящего времени регламентируются различными внутригосударственными законодательными актами. Начиная с 2005 года должна быть запрещена торговля продукцией, которая не соответствует директиве. До конца 2009 года разрешается на рынке определенного MS обращение таких добавок, которые хотя и содержат не включенные в перечни /реестры/ витамины и минералы, но на момент принятия директивы обращались на рынке, MS предоставил ЕС по данному веществу комплект информации, а EFSA не заняло по отношению к нему отрицательную позицию (MSs предоставили более 400 досье).

На первом этапе данная директива в форме позитивных перечней /реестров/ должна была определить особые правила только для витаминов и минеральных веществ, которые используются как компоненты пищевых добавок. Только на следующем этапе (первым обязательным сроком для ЕС является 07/2007) должны быть приняты особые правила и для других веществ с питательным или физиологическим действием (например, аминокислоты, эссенциальные жирные кислоты, клетчатка, различные растения и экстракты из целебных трав), которые используются как ингредиенты пищевых добавок. Прежде, чем это будет принято, допускается и далее руководствоваться внутренними правилами для пищевых добавок.

2) Нормативные документы США

Пищевые добавки (*dietary supplements*) в США также регламентируются положениями FD&C Act, который был с 1994 дополнен за счет специального закона: „*Dietary Supplement Health and Education Act*“ (DSHEA). Согласно DSHEA добавки могут содержать в качестве ингредиентов (*dietary ingredients*) витамины, минеральные вещества, растительные материалы (*herb or other botanical*), аминокислоты, ферменты или ткани из органов и желез, в том числе и их концентраты, метаболиты, основные составляющие или экстракты.

Пищевые добавки перед выведением на рынок не подлежат утверждению со стороны FDA, кроме случаев, когда последние содержат новый ингредиент (*new dietary ingredient* = не входил в рецептуру пищевой добавки, которая до вступления в силу DSHEA продавалась в США). Официального перечня „старых“ ингредиентов не существует, а за решение о новом ингредиенте несет ответственность производитель или дистрибьютор, так же, как подтверждение факта об обращении данного ингредиента на рынке до вступления в силу DSHEA. Для новых ингредиентов по „21 CFR“ часть 190 (*Dietary Supplements*) вводится обязанность по сообщению (*premarket notification*), а FDA имеет возможность в течение установленного срока (75 дней) оценить их безопасность и „эффективность“ (*safety and effectiveness*). По всем продуктам FDA в случае необходимости обязано доказать, что продукт опасный (*is „unsafe“*). Не существует ни одного официального документа, который ограничивает объем или количество питательных веществ - нутриентов (*nutrients*) в добавках. Решение по количеству принимает производитель без необходимости проверки или утверждения последнего со стороны FDA.

Так же, как продукт, не обязан регистрироваться и его производитель. FDA до сих пор не приняло никаких руководств по GMP, но, тем не менее, предполагает принять правила GMP в отношении качества (*identity, purity, quality, strength*) и состава пищевых добавок. В настоящее время производитель должен сам определить для себя „надлежащую практику“ (*own manufacturing practice guidelines*), которая будет гарантировать, что продукция безопасна и содержит компоненты, перечисленные на упаковке.

В маркировке продукта должны быть указаны не только собственно добавки (указываются, как правило, в части „*supplement facts panel*“ - например, „шиповник как источник витамина С“), но также все ингредиенты, которые по характеру являются продуктами питания, (например, вода, сахар) или вспомогательные вещества (крахмал, красители, стабилизаторы, консерванты и т.п.).

В маркировке, так же, как в любых рекламных материалах нельзя указывать лечебные, профилактические или диагностические свойства (добавка в таком случае меняет статус на незарегистрированное = нелегальное лекарственное средство). Любые утверждения (*statements*) и заявления (*claims*) в отношении влияния на здоровье, функции или питание не должны противоречить положениям остальных нормативных документов (по лекарственным средствам, предметам медицинского назначения, продуктам питания). Кроме того, по перечисленным выше причинам на пищевых добавках должен быть в обязательном порядке приведен следующий текст: “*This statement has not been evaluated by the FDA. This product is not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease,*”.

3) остальные

Продуктами питания подробно занимаются специализированные агентства **FAO** (*Food and Agriculture Organization* – ФАО – Всемирная продовольственная организация) и **WHO** (*World Health Organization* – ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения), а также их совместная Комиссия „Кодекс алиментариус” - *Codex Alimentarius Commission*, которая публикует целый ряд руководств и рекомендаций про продуктам питания, пищевым добавкам, остаткам пестицидов, гербицидов и т.п., в том числе и правил общего характера например, по Надлежащей санитарной практике (*Good hygiene practice* - GHP) или по анализу опасностей и критических контрольных точек (*Hazard Analysis and Critical Control Points* – HACCP). Из области пищевых добавок можно, например, привести:

Guidelines for Vitamin and Mineral Food Supplements (2005)

Human Vitamin and Mineral Requirements (2001)

III. Лекарственные средства

1. Нормативные документы ЕС

Лекарственное средство – Под лекарственным средством понимается активный ингредиент, смесь активных ингредиентов или лекарственный препарат, предназначенные для введения человеку или животным.

Лекарственный препарат (*Medicinal Product* - MP) – Под лекарственным препаратом понимается

- любое вещество или комбинация веществ, предназначенных для лечения или профилактики заболеваний человека или животных, или
- любое вещество или комбинация веществ, которые можно вводить человеку или животным с диагностической целью или для восстановления, коррекции или изменения физиологических функций посредством

фармакологического, иммунологического или метаболического действия.

Лекарственное средство из растительного сырья (*Herbal medicinal product* – НМР) Лекарственное средство, содержащее в качестве активных субстанций исключительно (*exclusively*) растительное сырье /одну или несколько субстанций/ и/или препараты на их основе /один или несколько препаратов/, либо одну или несколько субстанций в сочетании с одним или несколькими препаратами на основе растительного сырья.

Субстанция (*Substance*) – Под субстанцией понимается любое вещество независимо от его происхождения, которое может быть

- человеческим (например, кровь, ее составляющие и препараты крови)
- животным (например, микроорганизмы, токсины, интактные животные, части органов, продукты секреции, экстракты или продукты крови)
- растительным (например, микроорганизмы, растения, части растений, продукты, выделяемые растениями, экстракты)
- химическим (например, химические элементы, природные = *naturally occurring* химические вещества, соединения, полученные путем химических превращений или в результате синтеза)

Растительное сырье (*Herbal substances* – HS) – Под растительным сырьем понимаются растения (целиком, измельченные, разрезанные), части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанной, обычно сушеной, форме, но в некоторых случаях и в свежем виде. К растительному сырью также относят и некоторые экссудаты, не прошедшие специфическую обработку. Растительное сырье определяется использованной частью растения и ботаническим названием в соответствии с биномиальной системой (род, вид, автор, а при необходимости, - разновидность и сорт - *genus, species, variety and author*).

Примечание: Ph. Eur. использует подобный термин для Растительных лекарств – *Plantae medicinales* – *Herbal drugs*

Препараты на основе растительного сырья (*Herbal preparation* – НР) – Под препаратом на основе растительного сырья понимается препарат, полученный путем переработки растительного сырья /одного или нескольких веществ/ с помощью таких процессов, как экстрагирование, дистилляция, отжим, фракционирование, переочистка, концентрирование или ферментация. Включают измельченное или порошкованное

растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и экссудаты.

Примечание: Ph. Eur. использует подобный термин в монографии Препараты на основе растительного сырья – *Plantarum medicinalium praeeparata* – *Herbal drug preparation*

Гомеопатическое лекарственное средство (*homeopathic medicinal product*) – любой препарат, изготовленный из препаратов, веществ или смесей, называемых базовыми гомеопатическими субстанциями, в соответствии с гомеопатическим технологическим процессом, которое описано в Европейской фармакопее (Ph.Eur.) и/или, если оно в Ph.Eur. не описано, в фармакопее, официально применяемой в настоящее время по меньшей мере в одном государстве-члене ЕС - MS. Гомеопатическое лекарственное средство может содержать несколько компонентов (*a number of principles*). Гомеопатическое лекарственное средство относят к лекарственным препаратам, несмотря на то, что оно не имеет все свойства лекарственного препарата, а содержащиеся в нем субстанции не всегда бывают веществами с подтвержденным лечебным эффектом.

Законодательное положение ЕС

Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (определяет правила ЕС по регистрации лекарственных средств для человека и ветеринарии и контроль за их соблюдением; учреждает Европейское агентство по лекарственным средствам - ЕМЕА) – определяет основополагающие правила по авторизации (централизованная процедура), надзор над лекарственными препаратами для человека и ветеринарии, учреждает агентство ЕМЕА, ее обязанности, задачи, структуру, учреждает комитеты ЕМЕА:

- СНМР – комитет по лекарственным средствам для человека (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
- СМВР – комитет по лекарственным средствам для ветеринарии (*Committee for Veterinary Medicinal Products*)
- СОМР – комитет по лекарственным средствам для редких показаний (*Committee on Orphan Medicinal Products*)
- НМРС – комитет по лекарственным средствам из растительного сырья (*Committee on Herbal Medicinal Products*)

Директивы ЕС

Как упоминалось выше, директивы являются обязательными к исполнению для MS, однако способ их включения в национальные законодательные положения может

в отдельных странах быть различным. Директивы ЕС – это механизм для создания базы национального законодательства, в которых определяются широкие принципы по регулированию определенной области. Все директивы ЕС официально публикуются в журнале “*Official Journal of the European Communities*”.

Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (о кодексе сообщества в отношении лекарственных средств для человека) – речь идет об основополагающей директиве по лекарственным средствам для человека, которая содержит:

- терминологию
- сферу (диапазон) действия
- выведение на рынок
 - регистрация
 - специфические требования к гомеопатическим лекарственным средствам
 - специфические требования к традиционным HMPs
 - процедуры по регистрации
 - взаимное признание регистрации
- производство и импорт
- маркировка и листок-вкладыш
- классификация лекарственных препаратов
- дистрибуция лекарственных препаратов
- реклама
- фармакологический надзор
- особые положения по лекарственным средствам из человеческой крови и плазмы
- надзор и санкции
- постоянный комитет
- общие положения
- заключительные положения
- Приложения
 1. Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы, связанные с тестированием лекарственных средств (новая редакция в свете директивы 2003/63/EC)
 2. Часть А: Аннулированные директивы
Часть В: Сроки для переноса в национальные законодательные положения
 3. Корреляционная таблица между статьями старых директив и новой директивы

Directive 2003/63/EC – коррекция Приложения 1 директивы 2001/83/EC

Directive 2004/24/EC amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on ...(дополняющая, если речь идет о традиционных лекарственных препаратах, директиву 2001/83/EC о кодексе ...) – вводит термин традиционное лекарственное средство из растительного сырья (THMP – *Traditional Herbal Medicinal Product*), для которого на основании выполнения условия по традиционности (применение не меньше 30 лет, не меньше 15 лет из которых в ЕС) можно воспользоваться упрощенной процедурой регистрации

Directive 2004/27/EC – директива, уточняющая и дополняющая 2001/83/EC

Directive 2001/82/EC on the Community code relating to medicinal products for veterinary use (о кодексе сообщества в отношении лекарственных средств для ветеринарии) – речь идет об основополагающей директиве по лекарственным средствам для ветеринарии, которая характеризуется подобным содержанием (за исключением разделов о классификации лекарственных средств и рекламе).

Directive 2004/28/EC – директива, уточняющая и дополняющая 2001/82/EC

Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the MSs relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (о сближении законодательных положений, правил и административных мер MSs в отношении соблюдения правил надлежащей клинической практики при проведении клинических испытаний лекарственных средств для человека) – основополагающая директива по GCP

Directive 2005/28/EC laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products (которая определяет принципы и подробные руководства по GCP в отношении исследуемых лекарственных средств для человека, а также требования по выдаче лицензии на производство или импорт таких препаратов)

Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human

use (которая определяет принципы и правила GMP для лекарственных средств для человека и исследуемых лекарственных средств для человека) – основополагающая директива о принципах и требованиях к GMP в отношении лекарственных средств для человека и препаратов для клинических испытаний. Настоящая директива в толковании основополагающих принципов и терминов по надлежащей производственной практике ссылается на IV-й том Европейских правил „Rules“.

Directive 91/412/EEC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products (которая определяет принципы и правила GMP для ветеринарных лекарственных средств) - основополагающая директива о принципах и требованиях к GMP в отношении лекарственных средств для ветеринарии. Настоящая директива также в толковании основополагающих принципов и терминов по GMP ссылается на IV-й том Европейских правил „Rules“.

Directive 93/42/EEC concerning medical devices (новая редакция 2001/104/EC) – основополагающая директива о классификации, условиях производства и контроля, дистрибьюции и продаже предметов медицинского назначения

Правила и руководства ЕС

Для регулирования лекарственных средств в рамках ЕС наиболее важное значение имеют нормативные документы, которые принимаются в форме обязательных к исполнению правил, названных **„The Rules Governing Medicinal Products in the European Community“** (Правила управления лекарственными средствами – ниже по тексту „правила“). Эти правила, которые известны также как так называемые EudraLex, с 1989 года публикуются в форме отдельных томов (*volumes*) и постоянно актуализируются. В настоящее время изданы или актуализированы (http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm):

Volume 1 Pharmaceutical legislation.

Medicinal products for human use.

В данном томе собран перечень основополагающих директив и положений в отношении управления лекарственными средствами для человека в Евросоюзе.

Volume 2 Notice to applicants.

Medicinal products for human use.

Volume 2A Procedures for marketing authorisation

В данном томе показана законодательная база для получения торговой лицензии и лицензии на дистрибьюцию лекарственных средств для человека в ЕС. Описывает процедуры (централизованная, национальная, взаимного признания, децентрализованная) подачи заявки на получение торговой лицензии и регистрацию.

Volume 2B Presentation and content of the dossier - CTD

Рассматривается оформление регистрационных досье в формате CTD (модули 1-5) по лекарственным средствам для человека. Приведены их содержания и указания по их оформлению.

Volume 2C - Regulatory Guidelines

Приводятся специфические требования к торговой лицензии и лицензии на дистрибьюцию лекарственных средств для человека (классификация, продление, изменения).

Volume 3 Guidelines

Medicinal products for human use

Приводятся требования к лекарственным средствам в отношении к их качеству, безопасности и эффективности, в том числе и требования к объему испытаний и тестирования. В правила также включены релевантные руководства по тестированию, принятые ICH (*International Conference on Harmonisation*). С 2006 года они совмещены с руководствами EMEA и разделены на следующие области:

- Quality & Biologicals
 - Quality (Chemicals & Herbal)
 - Biologicals
- Non-Clinical
- Clinical Efficacy & Safety
- Multidisciplinary

Volume 4 Good manufacturing practices

Medicinal products for human and veterinary use

В данном томе „Правил” - „*Rules*“ приведены основные принципы и требования к надлежащей производственной практике, причем указано, что могут существовать и другие приемлемые методы и процессы, которые ведут к соблюдению принятых принципов.

С позиции GMP это один из важнейших документов, на который ссылается ряд национальных законодательных положений и организаций. Руководство разделено на два уровня по требованиям GMP – общие и специфические. После введения в законодательство ЕС GMP для активных фармацевтических ингредиентов в 2005 году изменилась структура общих требований (разделение на 2 части):

- Общие требования GMP
Part I: Basic Requirements for Medicinal Products
Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- Специфические требования GMP (приложения) - всего 18 приложений (пронумерованы цифрами 1-19)

Volume 5 Pharmaceutical legislation.
Veterinary medicinal products.

Volume 6 Notice to applicants.
Veterinary medicinal products

Volume 6A Procedure for marketing authorisation

Volume 6B Presentation and content of the dossier

Рассматривает форму регистрационных досье (часть I, II, III, IV) для ветеринарных лекарственных средств. Приводит их содержание и руководства по их оформлению.

Volume 6C Regulatory guidelines (специфические регулятивные руководства)

Volume 7 Guidelines
Veterinary medicinal products

Volume 7A General, efficacy, environmental risk assessment

Volume 7B Immunologicals, quality

Volume 8 Maximum residue limits
Veterinary medicinal products

Приводит требования к допустимым пределам по остаткам в ветеринарных лекарственных средствах.

Volume 9 Pharmacovigilance

Приводит требования к осуществлению фармакологического надзора в целях контроля за безопасностью применения лекарственных препаратов для человека и ветеринарии.

Volume 9A Pharmacovigilance for Human Medicinal Products

Volume 9B Pharmacovigilance for Veterinary Medicinal Products

Volume 10 Clinical trials

Chapter I : Application and Application Form

Chapter II : Monitoring and Pharmacovigilance

Chapter III : Information on the Quality of the Investigational Medicinal Product

Chapter IV : Recommendation on Inspections

Chapter VI : Legislation

Руководства ЕМЕА

В целях оценки и надзора за лекарственными средствами было учреждено Европейское агентство по лекарственным средствам - **European Medicines Agency** - ЕМЕА (www.emea.eu.int), которое включает упоминавшиеся выше комитеты (CHMP, CVMP, COMP, HMPC). Назначение агентства – предоставлять MSs и их органам научные консультации и информацию по вопросам, относящимся к оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

ЕМЕА и/или его отдельные комитеты публикуют ряд руководств и рекомендаций. В целях разработки проектов документов или консультаций по ним CHMP и CVMP создают рабочие группы (*working party*, например, по качеству - QWP, безопасности - SWP, эффективности – EWP, фармакологическому надзору – PhVWP и т.п.) и тесно сотрудничают с HMPC. Среди документов можно найти в упоминавшейся выше секции *Quality (Chemicals & Herbal)*, которая является совместной с руководствами ЕС, ряд руководств в отношении лекарственных средств из растительного сырья, а именно – в секции *Herbal Medicinal Products*:

CPMP/QWP/2819/00 Rev. 1 (EMEA/CVMP/814/00 Rev 1) **Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products** (2006) – вероятно представляет собой основополагающее руководство по формированию модуля качества регистрационного досье NMPs/THMPs в новом и старом форматах. Наряду с разъяснением терминологии четко указывает, какие общие руководства и специфические руководства для NMPs следует применять при испытаниях, а также, какую информацию затем приводить в досье:

- четко определенный технологический процесс производства для HSs/HPs как активных субстанций -

active substance, при этом, кроме прочего, следует соблюдать положения

EMA/HMPC/246816/2005 **Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin** (2006)

- полная спецификация на каждое HS (причем и в случае, если в качестве „*active substance*“ задействован HP), в которой указаны качественные и количественные параметры по структуре, подобной Ph. Eur.; при составлении спецификации необходимо учитывать разделение HSs/HPs в зависимости от содержания на
 - стандартизированные – установленные (*adjusted*) по определенному содержанию в интервале допустимых пределов компонента с известной терапевтической активностью (*constituents with known therapeutic activity*), а именно за счет добавления вспомогательного вещества/смешивания разных серий HSs/HPs
 - квантифицированные – установленные по определенному содержанию в интервале заданного диапазона активных маркеров (*active markers*), а именно только за счет смешивания разных серий
 - остальные (ни активные компоненты, ни маркеры не известны) – содержание не установлено ни по какому заданному содержанию (например, аналитического маркера)
- описание метода изготовления НМР, в том числе подробности и ИПС в соответствии с необходимостью
CPMP/QWP/ 486/95 **Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form** (1996)
CPMP/QWP/155/96 **Note for Guidance on Development Pharmaceutics** (1998)
CPMP/QWP/848/96 **Note for Guidance on Process Validation** (2001)
- контроль исходных материалов (*starting materials*)
 - контроль HSs – необходимо наличие
 - полной спецификации на каждое HS, включая идентификацию растения (часть растения и ботаническое название по биномиальной системе – род, вид, разновидность и автор)
 - данные о месте сбора, времени сбора и стадии развития, обработке в процессе культивирования (например, используемые пестициды), обработке после сбора (способ сушки, хранение)

- определение содержания для HSs, содержащих компоненты с известной терапевтической активностью; для остальных HSs – определение маркера (выбор необходимо обосновать)
- следует тестировать такие параметры, как микробное качество, наличие остатков пестицидов, фумигантов, радионуклидов (если есть для этого основания), или других загрязнителей и нежелательных примесей
- контроль HPs – если исходным материалом является HP, следует к спецификации на его HS добавить полную спецификацию на HP; такая спецификация должна содержать
 - параметры – характеристика, подлинность и чистота (использование хроматографических методов)
 - тесты, приведенные для HS (при необходимости)
 - количественное определение компонента с известной терапевтической активностью или маркера
- контроль витаминов и минеральных веществ – в соответствии с руководством по активным субстанциям (*active substances*)
- контроль вспомогательных веществ – в соответствии с требованиями к вспомогательным веществам
- контроль готового HMP должен обеспечить качественное и количественное определение (активного компонента/маркера), оценку микробиологии и всех остальных параметров в соответствии с общим руководством по готовым лекарственным препаратам и руководством по спецификации на HS, HP и HMP/THMP
- для контроля действуют следующие руководства:

CPMP/QWP/2820/00 Rev. 1 **Guideline on Test procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products** (2006)

CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1) **Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology** (1995/1997)

CPMP/QWP/227/02 Rev.1 **Guideline on Active Substance Master File (ASMF) Procedure** (2004; с 2006 опубликован проект Rev.2)

CHMP/QWP/297/97 Rev.1 **Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier** (2005)

3AQ9A **Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product** (1994), или проект нового руководства CHMP/QWP/396951/06 Draft **Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product** (2006)

- испытания на стабильность
 - наряду с активным компонентом необходимо тестировать на стабильность и другие присутствующие вещества (использование хроматограмм *fingerprint* / „отпечатка пальцев”/)
 - отклонение от заявленного состава на протяжении срока годности не должно быть больше, чем $\pm 5\%$ по компоненту с известной терапевтической активностью и $\pm 10\%$ по маркеру
- для испытаний на стабильность действуют следующие руководства:

CPMP/QWP/122/02 Rev.1 **Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished products** (2004)

CPMP/QWP/609/96 Rev. 1 **Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances** (2003)

CPMP/QWP/2934/99 NfG **In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products** (2001)

К руководствам секции HMPs EMEA далее относит:

EMEA/HMPC/125562/2006 **Reflection Paper on the Use of Fumigants** (2006) – содержит рекомендации по выбору и применению средств для дезинфекции по методу фумигации (вместо запрещенной окиси этилена и постепенно заменяемый бромистый метил). Альтернативная стратегия должна базироваться на результатах анализа рисков по конкретному растительному материалу и привести к выбору методов для профилактики, мониторинга и контроля вредителей, а именно включать:

- оценку необходимости применения фумигантов (ограничивать при любой возможности) и эффективности избранной стратегии
- выбор фумиганта и времени воздействия
- анализ и оценка риска физико-химических, токсикологических и экологических свойств и факторов

- сведение к минимуму риска для операторов, потребителей, окружающей среды и самого растительного материала
- подходящие аналитические методы и допустимые пределы по остаткам

EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/58222/06 **Concept paper on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products** (2006) – HMPC в данном документе формулирует потребность в уточнении требований пересматриваемых руководств по качеству и спецификациям и в разработке отдельного руководства по комбинированным HMPs/THMPs.

EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 **Draft Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC** (2006) – приводит рекомендации и примеры представления HSs/HPs как *active substance* в сводной информации о препарате (SPC) HMP/THMP для отдельных возможных случаев (в зависимости от типа HS/HP – стандартизированные, квантифицированные, остальные; от формы – измельченные и порошкованные/экстракт/ эфирное масло/экссудаты и т.д.)

По HS/HP/HMP/THMP наряду с руководствами, на которые давалась ссылка уже в основополагающем руководстве CPMP/QWP/2819/00, действует также ряд других, например:

CPMP/QWP/1529/04 **CPMP Guideline on Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances** (2004)

CPMP/QWP/158/01 **Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use** (2002)

CPMP/QWP/4359/03 **Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials** (2005)

К главным задачам HMPC относится, наряду с разработкой монографий и реестра THMPs, консалтинговая деятельность и рекомендации по включению HMPs в отдельные категории и, тем самым, использованию разных процедур регистрации. К его задачам относится также разработка руководств. Наряду с перечисленными выше руководствами по качеству, HMPC опубликовал заключения по нескольким растениям или составляющим компонентам, но также и руководства более общего характера, например.:

EMEA/HMPC/32116/2005 **Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration** (2006)

EMA/HMPC/104613/2005 **Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations** (2006)

EMA/HMPC/166326/2005 **Guideline on the Clinical Assessment of fixed Combinations of Herbal Substances / Herbal Preparations** (2006)

EMA/HMPC/71049/2007 **Draft Guideline on the use of the CTD Format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products** (2007)

Европейская фармакопея

Из статей Европейской фармакопеи (*European Pharmacopoeia* – Ph. Eur.) к НМР/ТНМР можно применить ряд общих положений и статей об аналитических методах, упаковках или тестах общего назначения (микробное качество, статистика, остаточные растворители, спиртовая таблица и т.п.). Среди общих статей Ph. Eur. приводит также по HS и HP специфические монографии:

Plantae medicinales – Лекарственные растения - *Herbal drugs*, в которой содержатся:

- терминология (тождественная с HS в соответствии с директивой 2001/83/EC)
- изготовление
 - из культивируемых или дикорастущих растений
 - качество гарантировано за счет правильного сбора, культивирования, уборки урожая, сушки, измельчения и условий хранения
 - по возможности должны быть избавлены от загрязнений (грунт, пыль, примеси и контаминанты, такие, как плесневые грибы, насекомые, другие животные)
 - не должны быть сгнившими
 - при использовании средств деконтаминации необходимо подтвердить, что последние не повлияли на составляющие компоненты и не остались вредные остатки
- испытания на идентичность – соответствие с макроскопическим и микроскопическим описанием и другие анализы (например, TLC)
- испытания на чистоту - проводятся (если в статье не предусмотрено иначе) на
 - инородные примеси
 - общую золу

- золу, нерастворимую в HCl
- экстрагируемые вещества
- коэффициент разбухания
- коэффициент горечи
- потеря влажности (лекарственные растения с высоким содержанием эфирных масел – дистилляцией H₂O)
- остатки пестицидов
- тяжелые металлы
- микробное качество
- определение содержания – по подходящему методу
- хранение – защищать от света

Plantae medicinales ad potionem aquosam – Лекарственные растения, предназначенные для приготовления чая - *Herbal teas*

- исключительно из одного/нескольких лекарственных растений и предназначены для приготовления пероральных препаратов (отвары, настойки, мацераты); упаковка россыпью или в пакетиках
- лекарственные растения, входящие в составы, соответствуют статьям Ph.Eur. (если монография отсутствует, то общему Plantae medicinales)
- испытание на идентичность – по методу ботанической оценки
- испытания на чистоту – подходящий метод
- однородность по массе (отклонение по массе - 1,5 г - 15%, до 2г - 10%, более 2г - 7,5%)

Plantarum medicinalium praeparata – Препараты из лекарственных растений – *Herbal drug preparations*

- изготовление (подобная терминология, как НР в соответствии с директивой 2001/83/ЕС)
- приводит также чаи и растворимые чаи

В специальной части Ph.Eur. содержится около 200 монографий по отдельным HSs/HPs. В части, посвященной гомеопатическим препаратам, содержится отдельная монография „Лекарственные растения для гомеопатических препаратов (*Plantae medicinales ad praeparata homeopatica*) и монография для 7 конкретных лекарственных растений (в сухом и свежем состоянии).

Для HSs/HPs, перечисленных в Ph.Eur., можно обратиться в EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines* – Европейская дирекция по качеству лекарственных средств) с заявлением на предоставление сертификата соответствия с монографией Ph.Eur. (CEP- *Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia*), который затем использовать в

процессе регистрации. Требования к досье для процедуры CEP перечислены в руководстве:

Addendum to the Certification Procedure AP-CSP 93 (5) Content of the Dossier for Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations Quality Evaluation

2) Нормативные документы США

Основные принципы регулирования продуктов питания, лекарственных и косметических средств в США были упомянуты в той части лекции, которая посвящена косметическим средствам (например, FD&C Act). В рамках „21 CFR“ для лекарственных средств имеют важное значение, например, такие части, как:

- 11 Electronic records; electronic signatures
- 58 Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies
- 205 Guidelines for State licensing of wholesale prescription drug distributors
- 207 Registration of producers of drugs and listing of drugs in commercial distribution
- 210** Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general
- 211** Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals
- 225 Current good manufacturing practice for medicated feeds
- 310 New drugs
- 312 Investigational new drug application
- 330 Over-the-counter (OTC) human drugs which are generally recognized as safe and effective and not misbranded

Для регулирования лекарственных средств из растительного сырья (*Botanical Drug Products*) и последующего приложения соответствующей законодательной базы, принципиальную роль играет решение по вопросу, можно ли отнести продукт к ОТС (*over-the-counter* – безрецептурным) препаратам с существующей монографией или его необходимо зарегистрировать как новое лекарственное средство (NDA – *New Drug Application*, или еще до этого утвердить на применение в клинических испытаниях как исследуемый препарат = IND – *Investigational New Drug Application*).

Регистрация в FDA до выведения лекарственного средства на рынок в США не требуется, если речь идет об известном лекарстве („*old drug*“), которое обычно считается безопасным и эффективным (GRASE - *generally recognized as safe and effective*) по назначениям, перечисленным в монографии по ОТС (монографии по ОТС публикуются в *Federal Register*). Если определенная растительная субстанция

не относится к GRASE, существует наряду с регистрацией NDA возможность подать заявление на расширение (*citizen petition to amend*) монографии по ОТС. В то время, как по производству, инспекциям GMP, маркировке и рекламе для лекарственных средств по NDA и ОТС с монографией действуют общие стандарты, существуют различия в необходимости регистрации, необходимости предоставлять данные из клинических исследований и защите продукта /документации на рынке (*marketing exclusivity*).

FDA для области лекарственных средств публикует множество руководств по двум базовым линиям – Руководство для индустрии (*Guidance for Industry*) и Руководство по инспектированию (*Guide to Inspections*). Из руководств, которые являются специфическими для лекарственных средств из растительного сырья, можно назвать следующие:

Guidance for Industry: Botanical Drug Products (2004) – подробно объясняет правила отнесения к категориям IND, NDA и ОТС, требования к документации и испытаниям

FDA Guide: OTC Drug Review Ingredient Report – перечень более, чем 2700 субстанций, содержит совокупную информацию, которая была опубликована в разных изданиях *Federal Register* (по каждой субстанции приводятся утвержденные показания = GRASE, неутвержденные = not GRASE, или информацию, что оценка в связи с недостаточным объемом данных по безопасности или эффективности до сих пор не завершена)

3) *Остальные*

Руководства по правильному применению нормативных документов по управлению лекарственными средствами, которые можно в разном диапазоне прилагать также к HSs/HPs/HMP/THMP, принимает ряд организаций и объединений. Из наиболее значимых следует назвать:

PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (www.picscheme.org)

ICH - *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use* (www.ich.org)

VICH - *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products* (www.vich.org)

ISO - *International Organization for Standardization* (www.iso.org)

ISPE - *International Society for Pharmaceutical Engineering* (www.ispe.org)

PDA - *Parenteral Drug Association* (www.pda.org)

WHO - *World Health Organization* (www.who.int) ВОЗ – занимается областью традиционной медицины и лекарственных средств

из растительного сырья, издает специфические руководства и публикации, например.:

Guidelines for the appropriate use of herbal medicines (1998)

Regulatory Situation of Herbal Medicines, A worldwide Review (1998)

Лекарственными средствами из растительного сырья занимается и ассоциация 13 европейских национальных объединений по фитотерапии ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*), которая в 2003 выпустила уже второе издание перечня 80 монографий лекарственных растений под названием **Escop**.

Заключение

Растительные препараты могут быть лекарственным средством, продуктом питания и средством медицинского назначения или косметическим средством. Поэтому часто их регламентируют не на основании компонентов, из которых они состоят, но на основании предусмотренного назначения (*intended use*) продукта с их содержанием. Классификация и отнесение пограничных препаратов к определенной категории часто требует участия государственного авторитетного органа. После этого необходимо применить соответствующие законодательные положения, которые в ЕС хотя и взяли правильный курс, но гармонизацию национальных нормативных документов в отдельных MSs можно пока считать только начавшейся. Ее завершения наверняка придется ждать еще много лет.

II. Документация по лекарственному растительному сырью

Введение

Лекарственное растительное сырье (*herbal substances*) – лекарственные растения, собранные в медицинских целях, в большинстве случаев характеризуются как все растение целиком, части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанном состоянии, обычно высушенные, иногда в свежесобранном состоянии, вместе с экссудатами /выпотами/. Фармакопеи называют такие материалы термином лекарственные растения (*herbal drugs*).

От этого понятия следует отличать лекарственные вещества, активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), полученные из растений (*active pharmaceutical ingredients, API — organic substances isolated from herbal sources*), подход к которым не отличается от ингредиентов, изготовленных по методу синтеза, ферментации или другим способом, причем из производство относится к области, описанной в документе ICH Q7 (GMP для АФИ).

К следующей категории относятся вспомогательные фармацевтические вещества (*pharmaceutical excipients, PE*) изготовленные из растений. В случае если такие вещества не описаны в фармакопее и не применяются ни в пищевой, ни в косметической промышленности, следует подходить к ним как к лекарственным веществам.

Растительные вещества служат для приготовления (в аптеке) или для производства (у переработчика растительного сырья, производителя АФИ или лекарственных препаратов) (*herbal preparations*). Растительные АФИ служат для приготовления или производства лекарственных средств из растительного сырья (*herbal medicinal product*) или препаратов на основе растительного сырья.

Требования к регистрации

Регистрация лекарственных средств из растительного сырья проводится другим, во многом более простым, способом (особенно в отношении традиционных и твердо устоявшихся растительных препаратов). Точно так же в рамках процесса регистрации предъявляются и другие требования к информации о растительном сырье. Ряд вспомогательных веществ растительного происхождения описан в фармакопеях или других руководствах (в том числе и применение в пищевой и косметической промышленности) и практически не требует наличия дополнительной информации, кроме краткой спецификации.

Для лекарственных веществ растительного происхождения действуют такие же правила, как для других АФИ, то есть, процедура для европейского DMF (*Active Substance Master File*, ASMF) или же можно информацию привести прямо в регистрационном досье (*Marketing Authorization Application*, МАА) Для растительных АФИ, описанных в фармакопее, можно воспользоваться и процедурой соответствия с Европейской фармакопеей (*European Pharmacopoeia Certificate of Suitability*, СЕР).

ASMF

Существующее руководство по процедуре ASMF не содержит никаких подробностей относительно растительного сырья и препаратов на его основе, но проект(ЕМЕА/QWP/227/02 Rev2 Consultation) приводит следующую схему стандартной регистрационной NtA CTD (*Note to Application, Common Technical Document*) формы с разделением на открытую часть (*Application Part*, AP) и закрытую часть (*Restricted Part*, RP):

глава	описание	AP / RP
3.2.S.1	Общая информация	AP
3.2.S.1.1	Номенклатура	AP
	Для растительного сырья:	
	• биномиальное научное название растения (род, вид, сорт и автор) и хемотип (если он существует) • части растений • характеристика растительного сырья • другие названия (синонимы, упоминаемые в остальных фармакопеех) • лабораторный код	
	Для препаратов на основе растительного сырья:	
	• биномиальное научное название растения (род, вид, сорт и автор) и хемотип (если он существует) • части растений • характеристика препарата на основе растительного сырья • соотношение между растительным сырьем и препаратом на его основе • экстракционные растворители • другие названия (синонимы, упоминаемые в остальных фармакопеех) • лабораторный код	
3.2.S.1.2	Структура	AP
	• физическая форма • описание компонентов с известной терапевтической активностью или маркеров (молекулярная формула,	

	относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию)	
	• остальные компоненты	
3.2.S.1.3	Остальные свойства	AP
3.2.S.2	Производитель (i)	
	Для растительного сырья:	
	• название, адрес, обязанности каждого производителя, включая контракторов, и каждое предполагаемое место производства, включенное в систему производства и контроля растительного сырья	RP
	Для препаратов на основе растительного сырья:	
	• название, адрес, обязанности каждого производителя, включая контракторов, и каждое предполагаемое место производства, включенное в систему производства и контроля препарата на основе растительного сырья	AP
3.2.S.2.2	Описание критические шаги и полупродуктов	
	• схема технологического процесса	AP
	• детальная информация	RP
	Для растительного сырья:	
	• информация, достаточно описывающая культивирование и сбор растений	
	• географический источник лекарственного растения	
	• культивирование, сбор, сушка, условия хранения	
	Для препаратов на основе растительного сырья:	
	• информация, достаточно описывающая производство препарата на основе растительного сырья	
	• описание процесса	
	• растворители, реагенты	
	• шаги по очистке	
	• стандартизация	
3.2.S.2.3	Контроль материалов	RP
3.2.S.2.4	Контроль критических шагов и полупродуктов	RP
3.2.S.2.5	Валидация или оценка процесса	AP, RP
3.2.S.2.6	Разработка технологического процесса	RP
3.2.S.3	Составление спецификаций	AP
3.2.S.3.1	Объяснение структуры и других характеристик	AP

Для растительного сырья:

- характеристики
 - ботанические
 - макроскопические
 - микроскопические
 - фитохимические
 - биологическая активность

Для препаратов на основе растительного сырья:

- характеристики
 - фитохимические
 - физико-химические
 - биологическая активность

3.2.S.3.2	Примеси	AP
3.2.S.4	Контроль активной субстанции	AP
3.2.S.4.1	Спецификация	AP
3.2.S.4.2	Аналитические методы	AP
3.2.S.4.3	Валидация аналитических методов	AP
3.2.S.4.4	Анализы серий	AP
3.2.S.4.5	Обоснование спецификации	AP
3.2.S.5	Референтные стандарты материалов	AP
3.2.S.6	Система укупорки упаковок	AP
3.2.S.7	Исследования стабильности	AP
3.2.S.7.1	Результаты испытаний стабильности и выводы	AP
3.2.S.7.2	Протокол испытаний стабильности после утверждения и обязательство по испытаниям стабильности	AP
3.2.S.7.3	Данные о стабильности	AP

СЕР

Европейская дирекция о качестве лекарственных средств (*European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM*) приняло приложение к процедуре сертификации AP-CSP-93(5) с названием „Содержание досье по оценке качества растительного сырья и препаратов на его основе” (*Content of the Dossier for Herbal Drugs and Herbal Drugs Preparations Quality Evaluation*), в котором озвучен объем документации. Руководство разделено на часть о растительном сырье и часть о препаратах на его основе. Придерживается так же формата CTD. Очень подробно приводит требования по 3.2.S.3.2

Примеси. Следует перечислить все возможные примеси, которые могут появиться в ходе процесса, и продукты разложения с индикацией происхождения. Если предусмотрено несколько технологических процессов или источников, следует описать примеси для каждого из них самостоятельно:

- исходное сырье
- различия между подобными видами
- обычные потенциальные примеси, суррогаты и контаминанты
- чужеродные органические материалы
- неорганические примеси, тяжелые металлы
- пестициды, фумиганты и т.д. (остатки, валидированные аналитические методы)
- радиоактивность (если есть основания)
- содержание воды (обычно потеря влажности при сушке)
- микробные пределы
- микотоксины (пределы, методы)
- продукты разложения

Необходимо подготовить общий обзор качества (*Quality Overall Summary*, QOS) так же, как это востребовано нормативными документами для регистрации лекарственных препаратов.

Общий обзор качества

В руководстве по сводной информации по активным веществам (*Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier* CPMP/QWP/297/97, Rev. 1 corr) говорится, что активные вещества (независимо от того, описаны они или нет в Ph. Eur. либо фармакопее MS) могут быть разделены на следующие группы:

- неорганические вещества
- **лекарственное растительное сырье или препараты на основе растительного сырья**
- производные продукты на основании биотехнологии
- органические вещества (изолированные из материала животного или человеческого происхождения)
- органические вещества (синтетические или полусинтетические из растительных источников или микроорганизмов)

По названным выше растительным активным веществам следует представить информацию в форме спецификации с детальным описанием задействованных методов, анализах серий, данных о валидации и т.д.. Далее необходимо указать, использует ли растениевод/производитель методы

культивирования и обработки, которые оставляют примеси, адекватный контроль которых в монографии не предусмотрен (например, остатки пестицидов, фумиганты, микотоксины). В таком случае необходимо представить компетентному уполномоченному органу дополнительные детали о контроле таких веществ (в том числе, и валидацию методов), выходящие за рамки фармакопей.

Необходимо также представить информацию о возможном содержании остаточных растворителей и соблюдать правила по контролю стабильности (в соответствии с руководствами ICH).

Руководство по качеству

Требования к качеству лекарственных средств из растительного сырья (растительное сырье и препараты на его основе) описаны в руководстве CPMP/QWP2819/00 Rev 1 (*Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products*), в котором указано разделение лекарственных средств из растительного сырья на следующие типы:

- стандартизированные (определяемые по заданному составу компонентов с терапевтической активностью)
- квантифицированные (определяемые по заданному интервалу содержания компонентов или маркеров)
- остальные (в которых ни компоненты с известной терапевтической активностью, ни маркеры не известны)

В руководстве указаны требования к документации (описание компонентов, производства и контроля), включая ряд примеров по отдельным типам лекарственных средств из растительного сырья и разным способам их изготовления (измельчение, порошkovание, экстрагирование и т.д.).

Проект руководства по SPC

Требования к документу Краткая характеристика продукта (*Summary of Product Characteristics, SPC*) по качеству лекарственных средств из растительного сырья (лекарственное растительное сырье и препараты на его основе) представлены в руководстве EMEA/HMPC/CVMP/287539/2005 (*Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC*). Руководство использует разделение типов лекарственных средств из растительного сырья в соответствии с руководством по качеству и содержит, опять с множеством примеров, перечень определений и заявлений. В отдельных главах озвучено, какую информацию необходимо декларировать. Это не относится к растительному сырью, которое используется как исходное сырье для препаратов на его основе. Требуется указать следующие характеристики:

- название лекарственного растительного сырья — по Ph. Eur. или фармакопеи MS, если же в фармакопее название отсутствует, то общепринятое название, дополненное латинским названием растения (в скобках) или латинское название, дополненное частями растения
- количество аутентичного (*genuine*) растительного сырья
- при необходимости название и количество компонентов с известной терапевтической активностью (для стандартизированного растительного сырья)
- при необходимости название и количество (выраженное как интервал) активных маркеров (для квантифицированного растительного сырья)

Для специфических типов растительного сырья может понадобиться еще и дополнительная информация. В декларативной информации о препарате на основе растительного сырья приводится, кроме указанного выше, способ обработки и другая информация о материалах, которые были задействованы при обработке растительного сырья (если это возможно):

- название растительного сырья
- тип препарата на основе растительного сырья (для остальных препаратов на основе растительного сырья)
- физическое состояние препарата на основе растительного сырья
- количество аутентичного (*genuine, native*) препарата на основе растительного сырья
- название и количество компонентов с известной терапевтической активностью (для стандартизированных препаратов на основе растительного сырья)
- название и количество (выраженное как интервал) активных маркеров (для квантифицированных препаратов на основе растительного сырья)
- коэффициент экстракции (*drug extract ratio, DER*) или эквивалентное количество растительного сырья (как интервал для квантифицированных и остальных препаратов на основе растительного сырья)
- название и состав экстракционных растворителей

Ситуация в США

FDA опубликовала в 2004 году Руководство для индустрии: Лекарственные средства из растительного сырья (ботанические) (*Botanical Drug Product*), в котором приведена информация по регистрации разных типов лекарственных средств из растительного сырья. В главе Химия, производство и контроль (*Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC*) указано несколько иное разделение, чем в Европе:

- растительное сырье (*Botanical Raw Material*)
- лекарственное растительное сырье (*Botanical Drug Substance*)
- растительные лекарственные препараты (*Botanical Drug Product*)

По каждому наименованию сырья растительного происхождения:

- общепринятое или обычное название растения, водоросли или гриба
- синонимы (например, латинское, греческое, английское, испанское, китайское)
- ботаническое название (сорт, вид, род, семейство со ссылкой на автора описания, если последний известен)
- химический класс активного компонента или характерного маркера (например, протеин, сахарид, жирная кислота, органическое соединение)

Для растительного сырья следует подробно документировать метод приготовления, особенно в случае наличия нескольких возможных способов обработки, которые могут повлиять на безопасность применения.

Форму документации по растительному сырью можно выбрать по типу заявки прямо в досье или представить как DMF (*Drug Master File*) в соответствии с общим руководством FDA для индустрии.

ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения также занимается применением сырья растительного происхождения (наряду с сырьем животного происхождения и других натуральных материалов) для лечения. В отчете „Регулятивная ситуация в области лекарственных средств из растительного сырья“ (*Regulatory Situation of Herbal Medicines, A worldwide Review*) констатируется, что ряд регионов, особенно в Африке, Центральной Америке и в Азии до настоящего времени отсутствует регулирование производства и применение названных продуктов и что необходимо подобную ситуацию исправить. ВОЗ публикует ряд руководств для области исследований, производства, документации и применения растительного сырья, например,:

- *WHO Regional publications, Western Pacific Series No. 23, Guidelines for the Appropriate Use of Herbal Medicines* (1998)

Специальные термины:

- растительное сырье (*raw plant materials*)
- обработанное растительное сырье (*processed plant materials*)

- лекарственные средства из растительного сырья (*medicinal herbal products*)

Объем базовой документации и информации по растительному сырью

- таксономическая классификация
- общепринятые названия
- страна происхождения
- использованная часть растения и состояние (*condition*)
- год, сезон, предварительная обработка и сушка, метод сбора
- метод обработки с описанием процесса обработки
- вспомогательные вещества, используемые по коммерческим соображениям

Другая документация, которая может быть востребована:

- характерные соединения, в том числе и хроматограммы
 - информация о тестах на длительную токсичность
 - данные о тестах на мутагенность
 - данные о тестах на канцерогенность
 - данные о тестах на токсичность по репродуктивной функции и развитию
 - испытания стабильности
 - стандарты качества, включающие определение и допустимые пределы по
 - токсичным компонентам
 - микроорганизмы
 - микотоксины
 - тяжелые металлы
 - пестициды, инсектициды и гербициды
 - отчеты по клиническим испытаниям
- *WHO/EDM/TRM/2000.1 General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine* (2000)

Словарь специальных терминов:

- растительное сырье (*crude plant material*)
- препараты на основе растительного сырья (*plant preparations*)
- готовые лекарственные формы (*finished products*)

- *WHO Regional Office for South-East Asia, Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-East Asia Region (2004)*

Приводит требования к объему документации для регистрации лекарственных средств из растительного сырья:

- количественный перечень компонентов (можно заменить названием и частями растения)
- полный производственный процесс для импортных продуктов на языках страны-импортера и страны-экспортера
- упаковочный и информационный материал
- производители
- лицензия на производство или сертификат и лицензия на экспорт от компетентного уполномоченного органа
- торговое название продукта
- лекарственная форма
- показания
- дозировка
- порядок применения
- продолжительность применения
- побочные действия
- противопоказания, предостережение, предупреждение и взаимодействие с другими препаратами
- дата выпуска
- срок годности продукта
- номер серии
- условия хранения

Заключение

Производство и применение лекарственного сырья растительного происхождения отличается целым рядом специфических факторов по обеспечению качества, которые должен принимать во внимание каждый производитель, продавец или переработчик таких материалов при формировании концепции и стратегии обеспечения принципов GxP. В последнее время подход уполномоченных компетентных органов быстро развивается, особенно в связи с рядом новых европейских правил по данной области.

III. Регистрация растительных препаратов

Введение

Во всех государствах - членах (MS - Member State) Европейского сообщества (ЕС - *European Community*) введена обязательная регистрация (МА - *Marketing Authorization-торговая лицензия*) лекарственных препаратов (МР - *Medicinal Product*). Это означает, что ни один продукт, который соответствует определению лекарственного препарата, не может быть допущен на рынок, если на него не была выдана торговая лицензия соответствующим государственным надзорным органом (NCA - *National Competent Authority*), или Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА - *European Medicines Agency*). Цель и назначение процедуры по регистрации, которая была для лекарственных препаратов введена практически во всех странах в начале 70-х годов, заключается в проверке качества (Q-*quality*), безопасности (S-*safety*) и эффективности (E-*efficiency*) и, тем самым, в гарантированной охране здоровья пациента.

Продукты на растительной базе обычно относят к категории лекарственных средств. Если же препарат по своему предполагаемому назначению (*intended use*) не предназначен для терапевтических, диагностических или профилактических целей, причем не декларирует подобные назначения (*claims*) и утверждения (*statements*) в инструкции по применению или в информационных либо рекламных текстах, речь может идти о пищевой добавке или косметическом средстве. Существующие различия между отдельными государствами – членами ЕС - MSs приводят в таких случаях к тому, что, например, продукты с содержанием сенны (*Cassia senna* L. или *Cassia angustifolia* Vahl) или гингко билобы (*Ginkgo biloba* L.) в Германии подлежат обязательной регистрации как лекарственные средства, в Бельгии (и некоторых других MSs) такие препараты после соблюдения определенных условий относят к пищевым добавкам, а в Великобритании (если речь идет о „*herbal remedies*“ - *лечебное средство из трав*- без заявленного назначения) вообще нет необходимости проходить процедуру по получению торговой лицензии. В странах ЕС сегодня, кроме того, можно найти ряд примеров, когда один и тот же продукт можно выводить на рынок одновременно как лекарственное средство, пищевую добавку или косметическое средство, либо решение об отнесении к соответствующей категории принимается на основании количественного содержания активного вещества. Например, в ЧР на рынке обращаются препараты с содержанием гингко билобы в нескольких зарегистрированных лекарственных средствах (с содержанием 30-120 мг экстракта) и одновременно в целом ряде БАДов (с

содержанием, как правило, 30 - 40 мг). Ромашка, в свою очередь, - классический пример для пограничных препаратов (*borderline products*), так как в форме чая или экстракта является лекарственным средством или пищевой добавкой, в форме крема – лекарственным или косметическим средством, в зависимости от заявленного назначения.

Нормативные документы

В основополагающих законодательных актах ЕС можно найти определение и процедуры по выдаче торговой лицензии на все три категории продуктов, которые могут содержать растительное сырье, а именно в трех главных директивах:

- **Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products** (о сближении законов государств-членов ЕС в отношении косметических средств)
- **Directive 2002/46/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements** (о сближении законов государств-членов ЕС в отношении пищевых добавок)
- **Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use** (о кодексе сообщества в отношении лекарственных средств для человека – ниже по тексту – „Директива“), дополненная за счет:
 - **Directive 2003/63/EC** (изменение требований по испытаниям, а также содержанию и форме досье)
 - **Directive 2004/24/EC** (дополнение за счет THMP)
 - **Directive 2004/27/EC** (новелла ряда частей и правил)
 - для ветеринарных МР действует *Directive 2001/82/EC on the Community code relating to medicinal products for veterinary use* (о кодексе сообщества в отношении лекарственных средств ветеринарного назначения), или *Directive 2004/28/EC* (новелла ряда частей и правил)
 - подробные руководства приведены в *The Rules Governing Medicinal Products in the EC* и в руководствах EMEA

Процедуры по регистрации

Современная законодательная база позволяет осуществлять регистрацию МР с помощью нескольких процедур, которые можно полностью (по крайней мере - теоретически) использовать и для лекарственных препаратов из растительного сырья:

- национальная (независимая) процедура (NP - *National Procedure*)
- национальные процедуры, связанные с последующим признанием другим компетентным уполномоченным органом MS (NCA - *National Competent Authority*)

- процедура взаимного признания (MRA - *Mutual Recognition Procedure*)
- децентрализованная процедура (DP - *Decentralised Procedure*)
- централизованная процедура (CP - *Centralised Procedure*)
- упрощенные процессы регистрации
 - регистрация гомеопатических MPs
 - регистрация THMPs
- разрешение NCA, обоснованное необходимостью охраны общественного здоровья согласно *Article 126a (for justified public health reasons)*

CP обязательна для биотехнологических MPs, ветеринарных стимуляторов роста и лекарственных средств для человека с новой АФИ (API - *Active Pharmaceutical Ingredient*) с показаниями СПИД, диабет, опухолевые и нейродегенеративные заболевания. Далее можно воспользоваться CP для всех MPs с новым АФИ или известным АФИ для новых показаний с высоким терапевтическим эффектом, а также для MPs, предназначенных для редких показаний (*orphans products*). Из приведенной выше характеристики очевидно, что включение НМР в категорию CP весьма маловероятно.

Регистрация в соответствии со статьей 126а для НМР также весьма маловероятна, поскольку последняя связана с доказательством необходимости наличия данного МР, который в данном государстве-члене ЕС еще не зарегистрирован и не находится в фазе незавершенной процедуры по регистрации (*pending application-заявка, находящаяся на рассмотрении*), но его наличие необходимо для охраны общественного здоровья. Процедура применяется скорее в небольших MS, где производитель не заинтересован в регистрации (примечание: не подменять „*compassionate use* – сострадательное использование“, которое в ЧР введено в форме специфической лечебно программы).

Все остальные процедуры по регистрации НМРs используются, причем их основу составляет национальная МА либо на нее опирается упрощенная регистрация. Некоторые основополагающие правила являются общими, в ряде специфических областей отдельные методы значительно отличаются между собой. Для упрощения ниже приводятся требования только по MPs для человека, которые в случае НМРs образуют четкое большинство.

Основные требования МА

- для получения МА необходимо подать заявление уполномоченному компетентному органу данного MS
- МА может быть выдана только заявителю с местонахождением на территории ЕС.
- заявление должно содержать либо к нему должны прилагаться следующие данные и документация (досье) в соответствии с Приложением I:
 - a) Ф.И.О. или название фирмы и адрес ПМЖ заявителя или местонахождения производителя,
 - b) название МР,
 - c) качественный и количественный состав всех компонентов МР, в том числе с приведением рекомендованного ВОЗ INN, или же, в случае отсутствия последнего, с использованием соответствующего химического названия,
 - ca) оценка возможного риска МР для окружающей среды. Влияние такого риска должно быть проверено, а в особых случаях следует принять меры для его ограничения,
 - d) описание процесса производства,
 - e) терапевтические показания, противопоказания и побочные действия,
 - f) дозировку, лекарственную форму, способ и форму применения, предполагаемый срок годности,
 - g) обоснование профилактических мер и мер безопасности при хранении, употреблении пациентами и ликвидации отходов (включая приведение возможных рисков, создаваемых МР для окружающей среды),
 - h) описание методов контроля, используемых производителем,
 - i) результаты:
 - фармацевтического тестирования (физико-химических, биологических или микробиологических испытаний),
 - доклинических испытаний,
 - клинических испытаний,
 - ia) подробное описание системы фармацевтического надзора и, в случае потребности, системы управления риском, введенная заявителем,
 - ib) заявление, что клинические испытания, проведенные за пределами ЕУ, соответствовали этическим требованиям директивы 2001/20/ЕС,

- j) совокупность информации о препарате – инструкция по медицинскому применению (*Summary of Product Characteristics* - SPC), проект наружной и внутренней упаковки вместе с инструкцией - вкладышем (со всеми подробными данными по маркировке),
- k) документ, подтверждающий, что производитель в своей стране является держателем лицензии на производство лекарственных средств,
- l) копии всех решений о МА по данному МР из стран ЕС и третьих стран и список стран ЕС, в которых рассматривается заявление на предоставление МА. Затем проект или утвержденные копии SPC и инструкций - вкладышей, а также подробности и доводы возможного отказа в ЕС или в третьей стране,
- m) копию любого решения о включении МР в группу лекарственных средств по лечению редких заболеваний (*orphan products*),
- n) подтверждение факта наличия у заявителя Уполномоченного лица (*Qualified Person* - QP), ответственного за фармакологический надзор, а также что заявитель располагает необходимыми средствами для оповещения о любом подозрении по нежелательным побочным действиям в ЕС или третьей стране.

Перечисленную информацию заявитель (а позже и владелец торговой лицензии - МАН - *Marketing Authorization Holder*) должен периодически актуализировать. К информации и данным по фармацевтическим и доклиническим испытаниям следует прилагать подробные заключения.

Заявитель обеспечит, чтобы были в наличии подробные заключения (*подробные „summaries“*) еще до предоставления компетентному уполномоченному органу, причем составленные и подписанные экспертами, т.е. специалистами с необходимой технической или другой профессиональной квалификацией, описание которой приводится в краткой автобиографии. Подробные заключения (*перед новеллой часто обозначаемые как заключения экспертизы - expert reports*) являются составной частью регистрационной документации.

Процедура по содержанию досье

Представляемое досье не всегда должно содержать результаты преклинических и клинических испытаний в полном объеме. В зависимости от содержания досье и типа МР законодательство допускает несколько процедур по получению

торговой лицензии - МА, которые охарактеризованы в „Директиве“ и уточнены в „The Rules...“. Для четкой идентификации отдельные процедуры по получению МА далее различают в соответствии с прилагаемой статьей (*application according to article*):

ст. 8(3) – полностью укомплектованное досье с административной, фармацевтической, преclinical и клинической информацией („*complete dossier*“ *application*)

МА с полностью укомплектованной регистрационной документацией используется для МР с новым, до настоящего времени не зарегистрированным, АФИ. Как правило, процедура используется для МР с изолированным и надлежащим порядком охарактеризованным АФИ. Такой МР может содержать и АФИ натурального происхождения, но последние уже по своему характеру не относятся к НМР. С помощью названной процедуры можно, тем не менее, зарегистрировать и НМР, особенно если речь идет о МР с новым HS, который применяется по новому показанию.

ст. 10 – генерик („*generic*“ *application*; ранее МР принципиально эквивалентный „*essentially similar*“)

Заявитель не обязан предоставлять результаты преclinical испытаний или результаты клинической оценки, если он может доказать, что МР является генериком референтного препарата (*Reference Product*- RP), который зарегистрирован или был зарегистрирован в MS или ЕС не меньше 8 лет. Генерик не допускается на рынок раньше, чем по истечении 10 лет от первой регистрации (*initial authorization*) RP.

Указанное выше действует и в том случае, если RP не был зарегистрирован в MS, в котором подана заявка на получение торговой лицензии - МА. В таком случае заявитель в заявке на регистрацию укажет MS, в котором был зарегистрирован или зарегистрирован RP. По запросу NCA, в котором подана заявка на получение МА, передаст NCA другого MS справку, подтверждающую, что RP был зарегистрирован или зарегистрирован вместе с его полным составом и, по необходимости, другой важной информацией. То есть, RP на момент подачи заявки на регистрацию генерика не должен быть зарегистрированным и даже не должен быть когда-либо выведен на рынок. При этом можно воспользоваться МА RP в другом MS – так называемый *European Reference Product*.

RP - это МР, зарегистрированный с полностью укомплектованной регистрационной документацией. Период эксклюзивного права (*data exclusivity*) на RP регулируется датой выдачи первой торговой лицензии - МА в рамках так

называемой глобальной регистрацией (*global marketing authorisation* – включает первую торговую лицензию - МА и все ее дальнейшие расширения, т.е., новые формы выпуска, пути введения – способа применения и т.п.).

Генерик - это МР с одинаковым качественным и количественным составом по отношению к активной субстанции (*active substance*) и такой же лекарственной формой, как у РР, биоэквивалентность которого с РР была доказана с помощью адекватных исследований биологической доступности. Разные соли, сложные и простые эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные АФИ считаются одним и тем же АФИ, если они не показывают существенных различий по безопасности и эффективности (в случае различий необходимо предоставить дополнительные данные по S&E). Разные пероральные лекарственные формы с непосредственным высвобождением (*immediate-release oral forms*) АФИ считаются одной и той же лекарственной формой. Исследования биоэквивалентности не обязательны, если заявитель может доказать, что генерик соответствует релевантным критериям, которые приведены в соответствующих руководствах (т.е., освобождающие от обязанности критерии согласно CPMP/EWP/QWP/1401/98).

ст. 10(3)) – „гибридный” генерик

В случаях, когда МР не соответствует указанному выше определению генерика или если отсутствует возможность подтверждения биоэквивалентности путем исследования биологической доступности, или в случаях изменения АФИ или нескольких АФИ, активности, лекарственной формы и пути введения по сравнению с РР, необходимо представить результаты соответствующих преклинических испытаний и клинической оценки (так называемые дополнительные данные по S&E). Определенную модификацию „гибридной” регистрации представляет собой также процедура согласно ст. 10b (известный АФИ в незарегистрированной стандартной комбинации), которой можно воспользоваться для генериков и WEU (см. ниже).

Генерическую процедуру можно также использовать для МР с определенным АФИ растительного происхождения или менее часто для НМР, которые соответствуют определению генерика. Для НМР в большинстве случаев необходимо дополнить досье за счет результатов дополнительных тестов по S&E.

ст. 10a – твердо установившееся медицинское применение (*well established medicinal use - WEU*)

Данная процедура для регистрации НМР используется бесспорно наиболее часто. При ней заявитель не обязан представлять результаты преclinical или clinical испытаний, если он в состоянии доказать, что АФИ в МР на протяжении не меньше 10 лет в ЕС имеет твердо установившееся медицинское применение с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (*well established medicinal use, with recognised efficacy and an acceptable level of safety*), что заявитель подтверждает с помощью подробной библиографии. Любое использование библиографических источников должно быть надлежащим порядком обосновано экспертом и представлено в соответствии с требованиями приложения 1 „Директивы“.

При подтверждении и обосновании WEU необходимо принять во внимание следующие критерии:

- время, в течение которого вещество применяется
- количественные характеристики применения вещества, при этом следует учесть
 - масштаб (*extent*) применения на практике (в том числе и возможные географические характеристики)
 - степень мониторинга применения вещества в рамках систем фармакологического надзора или с помощью других средств
 - степень заинтересованности науки в применении вещества с учетом публикаций в научной литературе (*degree of scientific interest reflected in the scientific literature*)
 - обоснованность научной оценки (*coherence of scientific assessments*)

При подтверждении WEU можно задействовать разные периоды времени, но в любом случае время, востребованное для подтверждения WEU составляющей (*constituent*) препарата не может быть меньше, чем 10 лет с первого систематического и задокументированного применения данного вещества как МР в ЕС. Для десятилетнего периода также необходимо подтвердить, что вещество применялось часто (*has been extensively used*). При этом для подтверждения медицинского применения (*medicinal use*) нет необходимости считать единственно возможным только ссылку на зарегистрированный МР (так называемое. „медицинское применение“ может быть подтверждено и при отсутствии МА, что может иметь большое практическое значение особенно для НМР и при разногласии в законодательстве MSs). Досье может также содержать

информацию о менее частом применении (например, применение в клинических испытаниях, специфических лечебных программах - *compassionate use*, индивидуальный импорт для конкретного пациента - *named patient supply*), которая, однако, не может заменить необходимость предоставить примеры экстенсивного применения. При подтверждении „*extensively medical use*“ можно отнести к применению в ЕС и случаи, когда применение было отмечено в новых странах - членах ЕС еще до их вступления в ЕС. Такой подход действует по всему десятилетнему периоду так же, как и для его части.

WEU относится к применению по определенному терапевтическому назначению. Если вещество с WEU предназначено к применению по совершенно новому показанию, не допускается только ссылка на WEU, но необходимо дополнить досье за счет информации по новому назначению вместе с адекватными данными о преклинической и клинической оценке безопасности (см. также „гибридную“ МА согласно ст. 10(3)).

В предоставляемом досье должны быть охвачены все аспекты оценки S&E (которые требует приложение 1 „директивы“), а документация должна содержать обзор релевантной литературы, причем принимаются во внимание как исследования до вывода на рынок и после вывода на рынок, так публикации в специальной литературе, связанные с опытом из эпидемиологических исследований (главным образом из компаративных). Следует (*communicated*) предоставить всю документацию – с положительными и отрицательными результатами.

С учетом положений о WEU необходимо в досье объяснить и обосновать, что в качестве действительного доказательства по S&E можно использовать библиографические ссылки на другие источники (исследования после вывода на рынок, эпидемиологические исследования и т.п.), а не только результаты тестов и испытаний. Особое внимание следует уделять любой недостающей информации. Если досье в некоторой части неполное, необходимо обосновать, почему может быть признано подтверждение достаточного уровня S&E, несмотря на то, что некоторые исследования отсутствуют. Если в досье представлены данные, относящиеся к отличающемуся МР, в неклиническом и клиническом обзоре следует разъяснить релевантность для МР, который является предметом заявки (т.е., можно ли их считать эквивалентными, и на него может быть выдана торговая лицензия – МА, несмотря на существующие различия).

Для подтверждения WEU можно использовать только опубликованную специальную литературу, причем понятие опубликованная (*published*) означает свободно доступную

информацию из публичных источников (*public domain*) или опубликованную авторитетным источником, лучше всего специальным (*peer-reviewed – проходящие экспертизу*).

Наряду с обзором литературы в досье также должны быть полные тексты, в том числе и переводные (если тексты на другом языке, чем официальный в данном MS, или на английском языке).

Научные монографии (*scientific monographs*), которые издает HMPC или, например, ВОЗ, ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) либо некоторый из NCA (например, немецкий BfARM), содержат перечень опубликованной специальной литературы. Такие монографии можно (вместе с полными текстами публикаций, на которые дается ссылка) использовать как основные или дополнительные материалы для составления досье.

ст. 10с - согласие МАН уже зарегистрированного МР (*informed consent application*)

С целью рассмотрения заявки по МР, который характеризуется одинаковым качественным и количественным составом и лекарственной формой, как уже зарегистрированный МР, владелец торговой лицензии - МАН может дать согласие на использование материалов, содержащихся в его регистрационной документации, причем еще до окончания срока эксклюзивного права (*data exclusivity*). Такую процедуру для НМР можно, однако, использовать скорее только теоретически.

стл. 14 - 16 – регистрация гомеопатических препаратов

Все гомеопатические МРs, которые в ЕС выпускаются и/или выводятся на рынок, должны быть зарегистрированы (*registered*) или разрешены (*authorised*) в соответствии с „Директивой“ (с1993 г.). Регистрация возможна по одной из уже описанных процедур (МА согласно ст. 8, 10, 10а-с), или можно выбрать (новинка для всех MSs) особую упрощенную процедуру регистрации. Упрощенную регистрацию можно использовать только для гомеопатических средств, которые одновременно выдерживают все перечисленные ниже условия:

- пероральное или наружное применение,
- ни в маркировке на упаковке МР, ни в любой другой информации относительно данного препарата, не приводятся терапевтические показания к применению,
- достаточная степень разведения, гарантирующая безопасность МР (не больше, чем 1 часть маточной тинктуры на 10.000 частей или не больше, чем 1/100 минимальной дозы АФИ, наличие которого в аллопатическом лекарственном средстве привело бы, как следствие, к необходимости рецептурного отпуска).

Для гомеопатических МР, зарегистрированных с помощью особой упрощенной процедуры, нет необходимости в досье предоставлять доказательство терапевтической эффективности. Большинство других требований „Директивы“ аналогично распространяется и на гомеопатические препараты (кроме фармакологического надзора).

Заявка на упрощенную регистрацию может относиться к ряду препаратов, выведенных из того же основного гомеопатического вещества/веществ. При регистрации необходимо подтвердить фармацевтическое качество и однородность отдельных серий препарата (*batch-to-batch homogeneity*). В досье следует указать:

- название основного гомеопатического вещества вместе с приведением различных путей введения, лекарственных форм и степени разведения,
- документацию, в которой описано получение и контроль основных веществ и которая на основании библиографических ссылок дает обоснование их гомеопатического применения,
- документацию по производству и контролю для каждой лекарственной формы, описание способа разведения и усиления действия лекарства (*method of dilution and potentization*),
- разрешение на производство по данному МР,
- копии всех решений о МА/регистрации, полученных в других MS,
- проекты наружной и внутренней упаковки,
- данные о стабильности.

MS, однако, может на своей территории в соответствии с принципами гомеопатии, какие приняты в данном MS, ввести или сохранить действие особых правил для преклинических и клинических испытаний гомеопатических препаратов.

ст. 16a -16i – упрощенный процесс регистрации THMPs (*traditional-use registration*)

О возможности использования процедуры регистрации THMP принимает решение NCA, который может прийти к выводу, что необходимо приоритетно использовать другую процедуру лицензирования. В таком случае используется либо процедура по „нормальной“ МА (ст. 8, 10-10c), или упрощенная – для гомеопатических препаратов (ст. 14-16).

Упрощенной процедурой регистрации (*simplified registration procedure*) можно воспользоваться для THMP, которые опираются на продолжительную традицию медицинского применения (часто намного продолжительнее, чем необходимых 30 лет), но заявители не в состоянии по ним

выполнить требования надлежащей регистрации. Как правило, они не могут подтвердить с помощью подробных ссылок на опубликованную специальную литературу, что составляющая или составляющие МР характеризуются твердо установившимся медицинским применением с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (WEU). Упрощенная регистрация ТНМР допускает, что МР может быть зарегистрированным без представления подробных результатов тестов и оценки S&E, если достаточно подтверждено медицинское применение (*sufficient evidence of medicinal use*). Тем не менее, следует подтвердить, что при данных условиях применения ТНМР не вредит здоровью (т.е., обязанность подтверждать безопасность библиографически с резюме эксперта остается и для ТНМР практически такой же, как для WEU). ТНМР может наряду с HS/HP содержать также витамины и минералы, если последние по данному назначению дополняют своим действием эффект растительных материалов и если подтверждена их безопасность.

Заявитель на регистрацию. Местонахождение которого должно быть в ЕС, должен при регистрации ТНМР подать в уполномоченный компетентный орган заявление, к которому прилагаются:

- вся информация и данные как для МА с „полностью укомплектованным досье“, кроме частей, относящихся к доклиническим и клиническим испытаниям, а также к фармакологическому надзору,
 - должно содержать полные результаты фармацевтического тестирования (физико-химического, микробиологического), на которых демонстрируется качество
- SPC (в базовом объеме, кроме части - клинические данные),
- копии разрешения или регистрации, полученные в других MS или в третьих странах (в том числе с указанием деталей по возможному отводу заявки),
- библиографические материалы или отчеты экспертов (*bibliographical or expert evidence*), подтверждающих, что данный или соответствующий МР (*corresponding MP* = МР, содержащий одинаковые АФИ независимо от задействованных вспомогательных веществ, с одинаковым или подобным назначением, эквивалентной активностью и одинаковым или подобным путем введения) на момент подачи заявки применялся для медицинских целей не меньше, чем 30 лет, в том числе не меньше 15 лет в ЕС; условие считается выполненным и в случаях, когда МР применялся без МА/регистрации или на протяжении указанного времени было снижено содержание или число компонентов,

- библиографический обзор данных по безопасности вместе с заключением экспертизы.

В случае если подается заявка на МР, который не выдерживает условие 15 лет медицинского применения в ЕС, но соответствует всем остальным требованиям, НСА может запросить заключение НМРС по вопросу, можно ли считать достаточным представленное доказательство длительного применения.

НМРС разрабатывает ассоциативные монографии ЕС (*Community herbal monographs*), которые можно использовать для процедуры WEU по НМР или упрощенной регистрации по ТНМР. Содержание монографии должно MS принимать во внимание при принятии окончательного решения .

По проекту, разработанному НМРС, ЕС составляет список (*list*) HSs, HPs и их комбинаций для применения как ТНМРs. Такой список должен для каждого вещества содержать специфицированную активность и дозировку, путь введения и всю остальную информацию, необходимую для безопасного применения. Для HSs и HPs, приведенных в списке, отпадает необходимость приводить при регистрации документы по лечебному применению и безопасности; нет необходимости ставить в известность о регистрации в другом MS. В случае если ТНМР исключается из списка, а заявитель в течение 3 месяцев не предоставит дополнительную документацию, торговая лицензия, выданная на основании списка, может быть аннулирована.

Взаимное признание МА/регистрации между MSs (MRP) можно для ТНМР использовать только, если:

- существует монография ЕС по ТНМР, или
- МР образуют растительные вещества, препараты или их комбинации, которые приведены в списке ТНМР, составленном НМРС.

Заявка на регистрацию ТНМР не принимается в случаях, когда:

- качественный/количественный состав не соответствует задекларированному,
- области применения не соответствуют характеристике ТНМР,
- продукт бы мог стать при обычных условиях применения вредным,
- нет достаточного доказательства фармацевтического качества.

Процесс выдачи МА

NCA должен при выдаче торговых лицензий принимать решение в срок до:

- 210 дней для NP и CP
- 90 дней для MRP
- 120 дней для DP

Заключение

Регистрация HMPs еще до недавнего времени была областью, для которой в отдельных MSs действовали разные правила. Ситуация постепенно меняется к лучшему, а в 2011 году закончится переходный период для полного включения директивы 2004/24/EC в национальное законодательство. В MSs должны быть с опережением до этой даты проверены продукты из растительного сырья на соблюдение требований к МА или регистрации THMP. Правила, принятые ЕС, которые постепенно уточняются HMPC, должны по меньшей мере в будущем предотвратить несогласованное применение традиционных или WEU препаратов в разных областях. Должно уменьшаться число случаев, когда, например, HMPs с чесноком (*Allium sativum*) в Англии разрешены к применению при ОРЗ, а в Германии – для профилактики атеросклероза.

Единые правила и подходы NCA должны наоборот позволить более широкое применение процедур взаимного признания (MRP/DP), которые по HMPs/THMPs до сих пор очень мало распространены и ограничиваются только несколькими видами растений (например, MRP с WEU для HMPs *Plantago ovata* или *Valeriana officinalis*).

Приложение 1 – Сводная информация о препарате (SPC/SmPC)

SPC должна содержать следующую информацию:

1. название МР, форма выпуска и лекарственную форму,
2. качественный и количественный состав активных и вспомогательных веществ (общепринятое название или химическое описание),
3. лекарственная форма,
4. клинические данные:
 - 4.1. терапевтические показания,
 - 4.2. дозировка и способ применения (для взрослых и детей),
 - 4.3. противопоказания,
 - 4.4. особые меры безопасности для применения (особенно это касается иммунологических препаратов),
 - 4.5. взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия,
 - 4.6. применение в период беременности и кормления,
 - 4.7. влияние на способность управлять автомобилем и обслуживать машины и оборудование,
 - 4.8. побочные действия,
 - 4.9. передозировка (симптомы, действия в серьезных случаях, антидоты),
5. фармакологические свойства:
 - 5.1. фармакодинамические свойства,
 - 5.2. фармакокинетические свойства,
 - 5.3. доклиническая информация о безопасности,
6. фармацевтические данные:
 - 6.1. перечень вспомогательных веществ (*excipients*),
 - 6.2. (основные) виды несовместимости,
 - 6.3. срок годности (или же после разбавления либо после первого вскрытия),
 - 6.4. особые меры по хранению,
 - 6.5. вид и содержимое первичной упаковки,
 - 6.6. возможные особые меры по утилизации неиспользованных МР или отходов материалов из них,
7. МАН – держатель торговой лицензии (решения о регистрации),
8. номер торговой лицензии - *marketing authorisation number(s)*,

9. дата регистрации или перерегистрации (первая МА/обновление МА),
10. дата (*последнего*) пересмотра текста

Для МА в соответствии со ст.10 (*то есть, с неполной документацией*) в SPC не должны содержаться те части из SPC RP, которые относятся к показаниям или дозировке, а на период введения генерического МР к ним еще относится патентная защита RP.

SPC для ТНМР содержит все перечисленные выше данные кроме части – клинические данные. Для гомеопатических препаратов, зарегистрированных по упрощенной процедуре, SPC не входит в досье как его составляющая.

Приложение 2 - Маркировка

Маркировка упаковки

Для маркировки на упаковке МР и инструкции-вкладыше действуют перечисленные ниже общие требования:

На наружной упаковке (или на первичной упаковке, если у препарата не предусмотрена наружная упаковка) всех МР должна быть приведена следующая информация:

- **название препарата, форма выпуска и лекарственная форма**
 - о по необходимости, также оговорка о назначении – для грудных детей, детей или взрослых,
 - о у МР, содержащего до 3 API, должны быть приведены их INN, или же другое общепринятое название;
- качественный и количественный **состав активных веществ** на единицу дозы либо, в зависимости от способа применения, на определенный объем или вес при использовании общепринятых названий;
- **лекарственная форма и содержимое упаковки** по весу, объему или количеству доз препарата;
- **перечень вспомогательных веществ**:
 - о для инъекционных препаратов, препаратов местного назначения или глазных МР – всех вспомогательных веществ,
 - о для остальных МР – только тех вспомогательных веществ, которые доказательно влияют на организм (перечень таких веществ Комиссия публикует в своем руководстве);
- **способ** или же и путь **введения** (и место для размещения информации о предписанной дозировке);

- **обращение внимания на то**, что препарат необходимо **хранить в недоступном для детей месте**
- **предупреждения**, если последние для данного МР необходимы (например, влияние на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами, информация для больных диабетом и т.п.);
- понятно показанная **дата окончания срока годности**, т.е., в незашифрованной форме, ясно и четко (месяц/год); или же срок годности после первого вскрытия или разбавления
- особые меры по хранению, если последние существуют;
- по необходимости особые меры по утилизации неиспользованных МР или отходов от МР и ссылка на существующую систему их сбора;
- **название и адрес МАН** и, по необходимости, его репрезентанта;
- **номер МА**;
- **номер серии производителя**;
- для препаратов, которые отпускаются без рецепта, - инструкция по применению.

На первичной упаковке, которая имеет форму **блистера** и помещена в маркированную наружную упаковку, следует привести:

- название МР (что означает, название, форму выпуска и лекарственную форму);
- название (имя) МАН;
- дата окончания срока годности;
- номер производственной серии.

На первичной упаковке небольшого размера, на которой нельзя разместить всю информацию, следует привести:

- название МР (что означает, название, форму выпуска, лекарственную форму), а в случае необходимости – путь введения,
- способ применения,
- дату окончания срока годности,
- номер производственной серии,
- содержание по весу, объему или количеству доз.

Информация на первичной и наружной упаковке должна быть четкой, легко понятной и нестираемой. **На наружной упаковке название МР должно быть указано также в шрифте Брейля.** МАН должен, кроме того, обеспечить, чтобы по запросу объединения пациентов он мог предоставить PIL в формате, который подходит для слепых и людей с ослабленным зрением.

Если маркировка МР и информация в PIL соответствуют требованиям Директивы, MS не имеет право запретить или препятствовать размещению МР на рынке в связи с маркировкой и PIL. MS, однако, могут требовать, чтобы на упаковке МР, кроме перечисленного выше, были указаны:

- цена МР,
- условия компенсации организациями социального страхования и медицинского страхования,
- правила отпуска пациенту (т.е., классификация),
- данные по идентификации и проверке подлинности лекарственного препарата.

В каждой упаковке МР должна находиться инструкция-вкладыш. Инструкцию-вкладыш не нужно вкладывать в упаковку только в том случае, если вся необходимая информация, которая должна прилагаться, приведена на наружной или первичной упаковке (примечание: во всех остальных случаях значение понятия „прилагаемая информация” тождественно понятию „инструкция-вкладыш”).

PIL должна соответствовать SPC и содержать следующую информацию, причем в приведенной последовательности:

a) идентификация МР

- название МР, форма выпуска и лекарственная форма
 - о по необходимости, также оговорку о назначении препарата – для грудных детей, детей или взрослых,
 - о общепринятое название, если содержит только одно API, а название МР – название придуманное (например, торговая марка),
- фармакотерапевтическая группа или способ действия в форме, которая легко понятна для пациента

b) терапевтические показания

c) перечень информации, которую необходимо знать до применения МР

- противопоказания,
- адекватные профилактические меры по применению,
- взаимодействие с другими МР и остальные возможные взаимодействия (например, с алкогольными напитками, табачными изделиями и пищевыми продуктами), которые могут повлиять на действие МР,
- специальная предупредительная информация,

d) необходимые и общепринятые указания по правильному применению, главным образом:

- дозировка,
- способ применения или же и путь введения,

- периодичность применения или же и время, когда следует либо, наоборот, не следует принимать МР, а в случаях где этого требует характер препарата:
 - продолжительность курса лечения, если его следует ограничить по времени,
 - меры на случай передозировки (например, симптомы, меры по оказанию первой помощи),
 - меры на случай пропуска одной или нескольких доз,
 - по необходимости также информация о возможных рисках абстиненции после прекращения приема МР;
 - четкая рекомендация или разъяснение необходимости консультироваться по применению МР у врача или провизора;
- е) описание побочных действий, которые возможны при нормальном применении МР, или же подходящие контрмеры; от пациента следует категорически требовать, чтобы он поставил в известность своего лечащего врача или аптекаря о любых побочных действиях препарата, которое не было перечислено в PIL;
- ф) ссылка на дату окончания срока годности, приведенную на упаковке, вместе с
- предупреждением о том, что МР нельзя применять по окончании срока годности,
 - по необходимости, с особыми мерами по хранению,
 - по необходимости, предупреждение по определенным видимым признакам, которые говорят о снижении качества препарата;
 - полный качественный состав (API и вспомогательных веществ) и количественный состав API с использованием общепринятых названий, причем для каждого варианта (презентации) МР,
 - для каждого варианта лекарственная форма и содержание в единицах веса или объема либо количестве доз МР;
 - название (имя) и адрес МАН, или назначенного им в данном MS репрезентанта,
 - название и адрес производителя;
- g) список с названиями по отдельным MS - если МР разрешен в разных MS под разными названиями,
- h) дата последнего пересмотра PIL.

В приведенной информации, которую необходимо знать до начала применения МР, должны быть:

- учтены особые условия для определенных категорий потребителей (например, дети, беременные женщины, кормящие матери, пожилые люди, лица с особыми патологическими состояниями),
- указаны возможные влияния препарата на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами, если это необходимо,
- приведены списки вспомогательных веществ, которые важно знать для безопасного и эффективного применения МР, поэтому они включены в инструкцию по применению.

В PIL должны быть отражены результаты сотрудничества с целевыми группами пациентов, которое должна гарантировать четкость, ясность и простоту для понимания последней.

(Уполномоченным компетентным органам следует передать и результаты оценки, выполненной в сотрудничестве с целевыми группами пациентов).

Наружная упаковка и PIL могут также содержать символы или пиктограммы и другую информацию, не противоречащую SPC и полезную для пациента. Информация, носящая характер рекламы, недопустима.

Вся информация на наружной упаковке и в PIL (за исключением маркировки первичной упаковки малых размеров и блистера) должна приводиться на официальном языке или языках MS, в котором МР размещается на рынке. Информация может быть представлена и на нескольких языках, если во всех мутациях содержится одинаковая информация.

Маркировка и PIL гомеопатических препаратов

Каждый гомеопатический МР должен быть маркирован ясной и четкой надписью „гомеопатический лекарственный препарат”. Гомеопатические препараты, которые прошли регистрацию по особой упрощенной процедуре, должны содержать исключительно приведенную ниже информацию (и никакой другой), причем на упаковке или же в PIL:

- научное название базового гомеопатического вещества или же веществ и степень разбавления (по Ph.Eur., или же согласно действующей фармакопеи MS),
- название и адрес держателя торговой лицензии, при необходимости – и производителя,
- способ применения, а при необходимости – и путь введения,
- дата окончания срока годности, которая написана в незашифрованной форме, ясно и четко (месяц/год)

- лекарственная форма,
- содержимое продажной упаковки,
- по необходимости особые меры предосторожности по хранению,
- специальные предупреждения (если в них имеется необходимость),
- номер серии производителя,
- номер регистрации,
- „гомеопатический препарат без утвержденных терапевтических показаний“,
- предупреждение, чтобы пользователь обратился к врачу, если симптомы заболевания сохраняются, несмотря на применение препарата.

MS могут затребовать и для гомеопатических препаратов использования определенных особенностей в маркировке, как, например, цена МР и условия компенсации организациями медицинского и социального страхования.

Маркировка и PIL ТНМР

Маркировка на упаковке и PIL должна, наряду с перечисленными выше общими требованиями по маркировке, содержать следующую информацию:

- „применение данного традиционного лекарственного препарата из растительного сырья опирается исключительно на опыте от длительного применения“
 - должна также содержать любая реклама ТНМР
- рекомендация для потребителя о необходимости посоветоваться с врачом, если признаки заболевания не исчезают при применении ТНМР, или если появляются побочные действия, не указанные в инструкции-вкладыше - PIL
- MS могут также требовать, чтобы на упаковке и в PIL был указан вид и характер данной традиции

IV. Спецификации на лекарственные средства из растительного сырья и их испытания

Введение

Требования к спецификациям и объему испытаний лекарственных средств из растительного сырья были опубликованы ЕМЕА в общем руководстве Комиссии по лекарственным средствам для человека (CPMP/QWP/2820/00) и Комиссии по лекарственным средствам для ветеринарии (ЕМЕА/CVMP/815/00) „Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products“ (Руководство по спецификациям: Методы испытаний и критерии приемлемости для растительного сырья, растительных препаратов и растительных лекарственных средств/традиционных растительных лекарственных средств). Настоящее руководство предназначено для подачи заявок на регистрацию новых лекарственных препаратов, но не рассматривает проблематику исследуемых лекарственных средств. Объем требований к обращающимся на рынке лекарственным препаратам из растительного сырья данное руководство никоим образом не меняет.

Требования, связанные с качеством лекарственных препаратов из растительного сырья, озвучены в другом общем руководстве комиссий по лекарственным средствам для человека (CPMP/QWP/2819/00) и для ветеринарии (ЕМЕА/CVMP/814/00) „Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products“ (Руководство по качеству лекарственных препаратов из растительного сырья / традиционных лекарственных препаратов из растительного сырья). Общие требования к спецификациям и испытаниям растительного сырья приведены в фармакопеях (Ph.Eur., национальных).

Словарь специальных терминов

Herbal substances – растительное сырье

Растение (целиком, измельченное, разрезанное), части растения, водоросли, грибы, лишайники в необработанной, обычно сушеной, форме, но в некоторых случаях и в свежем виде. К растительному сырью также относят и некоторые экссудаты, не прошедшие специфическую обработку. Растительное сырье определяется использованной частью растения и ботаническим названием в соответствии с биномиальной системой (род, вид, сорт и автор).

Herbal preparations – препараты на основе растительного сырья

Изготавливаются путем переработки растительного сырья с помощью таких процессов, как экстрагирование, дистилляция, отжим, фракционирование, концентрирование или ферментация. Включают измельченное или порошкованное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и экссудаты.

Herbal medicinal products – лекарственные средства из растительного сырья

Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов исключительно растительное сырье и/или препараты на его основе либо их сочетание.

Traditional herbal medicinal products – традиционные лекарственные средства из растительного сырья

Речь идет о лекарственных средствах для человека, которые соответствуют требованиям, предусмотренными в статье 16a(1) Директивы 2001/83/ЕС.

Genuine (native) herbal preparation - естественный (нативный) препарат на основе растительного сырья

Речь идет о растительных препаратах без вспомогательных веществ; мягкие и жидкие растительные препараты могут, тем не менее, содержать различное количество (экстракционного) растворителя.

Herbal teas – травяные чаи

Содержат исключительно одно или несколько наименований растительного сырья, предназначенных для приготовления пероральных водных препаратов, полученных непосредственно перед применением в форме отвара, настойки или мацерата. Травяные чаи поставляются как рассыпные или в пакетиках.

Constituents with known therapeutic activity – компоненты с известной терапевтической активностью

Вещества или группа веществ, химическое строение которых установлено, и известна их роль в терапевтической активности растительного сырья или препарата на его основе.

Quantification - квантификация

Четко определенный компонентный состав препарата на основе растительного сырья, полученный исключительно путем смешивания разных серий лекарственного растительного сырья/препаратов на его основе (например, квантифицированные экстракты).

Standardisation - стандартизация

Четко определенный состав компонентов (группы компонентов) с известной терапевтической активностью в лекарственном растительном сырье/препаратах на его основе путем добавления вспомогательных веществ или смешивания серий лекарственного растительного сырья/препаратов на его основе (например, стандартизированные экстракты).

Drug extract ratio (DER) – коэффициент экстракции лекарственного средства

Выражает соотношение между количеством лекарственного растительного сырья, задействованного для производства растительного препарата, и количеством полученного растительного препарата на его основе (количество лекарственного растительного сырья : количество растительного препарата на его основе).

Markers - маркеры

Компоненты (группы компонентов) лекарственного растительного сырья, химический состав которых определен, и которые используют в целях контроля независимо от их терапевтической активности. Маркеры используют для вычисления количества растительного сырья/препарата на его основе в готовом лекарственном средстве. Существуют две категории маркеров:

- активные - компоненты (группы компонентов), содействующие терапевтической активности
- аналитические - компоненты (группы компонентов) для аналитических целей

Impurity - примесь

- компонент лекарственного растительного сырья, который не входит в число его элементов с определенным химическим составом
- компонент препарата на основе растительного сырья/готового лекарственного средства, который не входит в число его элементов с определенным химическим составом или вспомогательное вещество в препарате на основе растительного сырья/готовом лекарственном средстве.

Degradation product – продукт разложения

Примесь, образующаяся в результате химического преобразования активного вещества в ходе технологического процесса/хранения за счет воздействия света, тепла, pH, воды, реакции со вспомогательным веществом или первичной упаковкой. В связи с особым характером растений для лекарственного растительного сырья/препаратов на его основе или готовых

лекарственных средств обычно следует указать в спецификации только те продукты разложения, которые играют важную токсикологическую роль.

Спецификация

Определение спецификации

Спецификация определяется как перечень испытаний, ссылок на аналитические или биологические методы и соответствующие критерии приемлемости (допустимые пределы, интервалы или описание). В спецификации задается ряд критериев, которым должны соответствовать лекарственное растительное сырье, препараты на его основе и готовое лекарственное средство для предусмотренного применения. „Соответствие со спецификацией“ означает, что лекарственное растительное сырье/препараты на его основе и готовое лекарственное средство должны соответствовать критериям по спецификации, если они проходят испытания с помощью предписанных аналитических методов.

При выдаче разрешения на реализацию серии готовой продукции можно воспользоваться более строгими критериями приемлемости для определения содержания и уровня примесей (продуктов разложения) по сравнению с официальной спецификацией, которые должны выдерживаться на протяжении всего срока годности продукции. Данную концепцию можно использовать для препаратов на основе растительного сырья или и для лекарственного растительного сырья и готовые лекарственных средств на его основе.

Кроме испытаний готовой продукции в спецификации могут приводиться и испытания межоперационные, периодические/скачкообразные. В таких случаях в спецификации следует указать, какие испытания проводятся рутинно, какие периодически. Такой подход можно, например, применять для твердых лекарственных форм по тесту растворения, на остаточные растворители и микробиологическое тестирование. Но независимо от способа контроля лекарственного растительного сырья/препарата на его основе или готовых лекарственных средств они должны всегда соответствовать критериям приемлемости по спецификации.

Общепринятый подход

Качество продукции растительного происхождения можно гарантировать только в тех случаях, если четко определен состав лекарственного растительного сырья. Характеристика растительных продуктов включает как подробную характеристику ботанических и фитохимических свойств растений, так и технологический процесс производства. Связь с технологическим процессом имеет важное значение с учетом веществ/примесей, связанных с продуктом, и примесей, связанных с процессом.

Определение и обоснование характеристик, испытаний и критериев приемлемости должны опираться на информацию из разработки (преклинические, клинические испытания, исследования стабильности, валидационные эксперименты), литературных источников и исторические данные. Изменение технологического процесса и продукты разложения, которые образуются в ходе хранения, могут привести к тому, что продукт будет отличаться от серий, задействованных в преклинических/клинических испытаниях. Значение подобных изменений необходимо оценить.

Обычно следует рассматривать те качественные характеристики, которые связаны с типом лекарственной формы и задействованным лекарственным растительным сырьем/препаратом на его основе. Если это возможно, следует применять испытания и критерии приемлемости из Ph.Eur. Некоторые тесты можно исключить, заменить или редуцировать, например:

- редуцированное тестирование на пестициды, если растительное сырье выращивается в строго естественных условиях без применения пестицидов
- исключение/редуцирование тестов на микробную чистоту для экстрактов/тinktур с содержанием этилового спирта

Учитывая комплексный состав препаратов на основе растительного сырья, нельзя предполагать наличие единственного определения/параметра для контроля стабильности продукта. Поэтому необходимо выполнить серию специфических испытаний данного продукта, которые охватывают изменения его качества на протяжении срока годности.

Референтные стандарты

Референтный стандарт/материал – специально приготовленный материал для определения содержания, испытания на подлинность или примеси. В случае препаратов на основе растительного сырья референтным стандартом может быть

- ботанический образец лекарственного растительного сырья
- образец препарата на основе растительного сырья (экстракт, тинктура)
- материал, химический состав которого определен, т.е.,
 - компонент с известной терапевтической активностью
 - активный маркер
 - аналитический маркер
 - известная примесь

Качество референтного стандарта должно соответствовать его назначению. Состав референтных стандартов лекарственного растительного сырья/препаратов на его основе для определения содержания следует адекватно контролировать, а чистоту стандартов определять с помощью валидированных методов.

Если лекарственное растительное сырье не описано в Ph.Eur. или другой фармакопее страны-члена ЕС, необходимо наличие в гербарии образца растения или его части (например, если растение - дерево).

Обоснование спецификации

Спецификации (и их изменения) составляет и обосновывает производитель, а утверждает уполномоченный компетентный орган. Объем спецификации на лекарственное растительное сырье/препарат на его основе и готовое лекарственное средство - составляющая общей стратегии контроля, которая включает контроль исходного сырья и вспомогательных веществ, ИРС, контроль процесса/валидацию, испытания стабильности и контроль однородности серии. Производитель должен в ходе регистрации обосновать следующие аспекты и характеристики качества:

- спецификации на лекарственное растительное сырье
 - ботаническая характеристика растения/части растения (род, вид, сорт, хемотип; генетически модифицированный организм)
 - макро-/микроскопическая характеристика
 - фитохимическая характеристика (подлинность, содержание, тесты предельных значений)
 - компоненты с известной терапевтической активностью
 - маркеры
 - токсичные компоненты
 - биологическая/географическая изменчивость
 - условия культивирования/сбора/сушки (микробная контаминация, афлатоксины, тяжелые металлы и т.п.)
 - химическая обработка до и после сбора (пестициды, фумиганты)
 - профиль и стабильность компонентов
- спецификация на препараты на основе растительного сырья
 - качество исходного растительного сырья
 - определение препарата на основе растительного сырья (коэффициент экстракции лекарственного

- средства, содержание экстракционного растворителя)
- метод приготовления из растительного исходного сырья
- компоненты
 - с известной терапевтической активностью
 - активные/аналитические маркеры
- остальные компоненты (подлинность, содержание, тесты предельных значений)
- условия сушки (микробная контаминация, остаточные растворители, и т.п.)
- профиль и стабильность компонентов
- микробная чистота при хранении
- серии, задействованные в преклинических/клинических испытаниях (безопасность, эффективность)
- спецификации на готовые препараты
 - качество лекарственного растительного сырья/препарата на его основе
 - технологический процесс (влияние температуры, остаточные растворители и т.п..)
 - профиль и стабильность активных компонентов/рецептурного состава
 - серии, задействованные в преклинических/клинических испытаниях (безопасность, эффективность)

Универсальные испытания и критерии

При разработке проектов универсальных (общего характера) испытаний и критериев следует придерживаться рекомендаций по валидации аналитических методов (ICH/VICH). Спецификация должна быть составлена на основании научных данных, а ее структура должна соответствовать монографии Ph.Eur. Испытания общего характера и критерии приемлемости для отдельных продуктов на растительной основе указаны ниже.

Растительное сырье

- определение
 - качественная характеристика ботанического источника, использованной части растения и ее состоянии (все растение, его часть, порошок, свежее, сухое)
 - географический источник и условия получения
- характерные признаки

- сертификат качества органолептических признаков
- макро-/микроскопические признаки
- подлинность
 - на основании испытаний должна быть возможность различать
 - родственные виды
 - нежелательные примеси/суррогаты
 - испытания обычно включают комбинацию из 3 и более тестов
 - макроскопические признаки
 - микроскопические признаки
 - хроматографические методы
 - химические реакции
- испытания
 - чужеродные примеси
 - общая зола
 - зола, нерастворимая в HCl
 - экстрагируемые вещества, растворимые в воде
 - экстрагируемые вещества
 - размер частиц, если последний влияет на
 - скорость растворения
 - биологическую доступность
 - стабильность
 - содержание воды для гигроскопичных материалов
 - потеря влажности
 - определение содержания воды
 - примеси
 - неорганические примеси, токсичные металлы
 - * сульфатная зола/остаток после сгорания
 - * селективные методы (AAS)
 - микробиологические пределы
 - * общее число аэробных микроорганизмов
 - * общее число дрожжевых и плесневых грибов
 - * отсутствие патогенов (фармакопейных, а также других в зависимости от источника - *Campylobacter*, *Listeria*)
 - микотоксины
 - пестициды, фумиганты и т.п..
 - другие адекватные тесты (коэффициент набухания и т.п.)

- определение содержания (специфическое, неспецифическое) для
 - компоненты с известной терапевтической активностью
 - активные/аналитические маркеры

Препараты на основе растительного сырья

- определение
 - сертификат о ботаническом происхождении и типе препарата (сухой, жидкий экстракт и т.п.)
 - необходимо указать соотношение растительного сырья в препарате
- характерные признаки
 - сертификат качества органолептических признаков
- подлинность
 - испытания должны быть
 - специфическими для препарата на основе растительного сырья
 - давать возможность различать суррогаты/нежелательные примеси
 - определение подлинности только с помощью времени удерживания не считается специфическим, поэтому требуется комбинация из
 - 2 хроматографических тестов (HPLC/TLC, и т.п.)
 - HPLC/UV-спектр, HPLC/MS, GC/MS, и т.п..
- испытания
 - содержание воды для гигроскопичных препаратов
 - потеря влажности
 - определение содержания воды
 - примеси
 - остаточные растворители
 - неорганические примеси, токсичные металлы
 - * сульфатная зола/остаток после сгорания
 - * селективные методы (AAS)
 - микробиологические пределы
 - * общее число аэробных микроорганизмов
 - * общее число дрожжевых и плесневых грибов
 - * отсутствие патогенов (фармакопея)
 - микотоксины
 - пестициды, фумиганты и т.п.

- определение содержания
 - компоненты с известной терапевтической активностью
 - активные/аналитические маркеры
 - специфический метод для контроля стабильности растительного сырья в препарате на его основе
 - неспецифическое определение следует сочетать с соответствующим специфическим испытанием (характеристическая хроматограмма – метод „отпечатка пальца”)

Витамины и минеральные вещества в традиционных лекарственных средствах для человека из растительного сырья

- подлинность витаминов и минеральных веществ
- определение содержания витаминов и минеральных веществ
- примеси
 - в соответствии с руководством (CPMP/ICH/2738/99) и Ph.Eur.
 - мониторинг примесей, которые образуются при разложении витаминов или минеральных веществ
 - если разложение не происходит, можно испытания ограничить/исключить (утверждает уполномоченный компетентный орган)

Лекарственные средства из растительного сырья

- описание
 - описание качественных характеристик лекарственной формы (размер, форма, цвет и т.п.)
 - если в ходе хранения изменяется цвет, может подойти и количественный метод
- подлинность
 - испытания должны быть
 - специфическими для растительного сырья/препарата на его основе
 - давать возможность различать суррогаты/нежелательные примеси
 - определение подлинности только с помощью времени удерживания не считается специфическим, поэтому требуется комбинация из
 - 2 хроматографических тестов (HPLC/TLC, и т.п.)
 - HPLC/UV-спектр, HPLC/MS, GC/MS, и т.п..
 - у препаратов с содержанием порошкового/измельченного растительного сырья следует

- использовать микро/макроскопическую характеристику в сочетании с другими методами
- определение содержания для
 - компонентов с известной терапевтической активностью
 - маркеров активных/аналитических
 - специфический метод контроля стабильности растительного сырья в лекарственном средстве из растительного сырья
 - неспецифический метод можно скомбинировать с адекватным специфическим испытанием (характеристическая хроматограмма – метод „отпечатка пальца”)
 - примеси (ICH/VICH)
 - нет необходимости проводить испытания на примеси в лекарственном средстве из растительного сырья, если последние происходят из
 - растительного сырья/препаратов на его основе, причем в них контролируются (пестициды, тяжелые металлы и т.п.)
 - технологического процесса производства лекарственного средства (экстрагирование), в ходе которого предусмотрен межоперационный контроль - IPC (растворители из операции нанесения покрытия на таблетки необходимо, тем не менее, контролировать)
 - если известны продукты разложения (агликоны из антрагликозидов), то в лекарственном средстве из растительного необходимо проводить мониторинг на наличие последних
 - если разложение не происходит, можно испытания ограничить/исключить (утверждает уполномоченный компетентный орган)
 - микробиологические пределы
 - общее число аэробных микроорганизмов
 - общее число дрожжевых и плесневых грибов
 - отсутствие патогенов (фармакопея)
 - обосновать периодичность испытаний

Специфические испытания и критерии следует включить в спецификацию, если последние лучше характеризуют качество лекарственного средства из растительного сырья или являются характерными для данной лекарственной формы .

Таблетки (с покрытием и без покрытия) и капсулы

- растворение/распадаемость
 - если препараты хорошо растворимые по всему интервалу значений pH, достаточно провести только испытание на распадаемость (данные из разработки препарата)
 - для препаратов с непосредственным высвобождением
 - обычно проводится испытание в одной точке (одно значение pH)
 - если компоненты с терапевтической активностью не известны, можно опустить испытание in-vitro
 - для препаратов с регулируемым высвобождением
 - тест в нескольких точках (разные значения pH) для форм с пролонгированным высвобождением
 - двухфазный тест в нескольких точках (в разных средах) для форм с ретардированным высвобождением
 - корреляция in vitro/in vivo
 - колебание значений скорости высвобождения не должно превышать $\pm 10\%$ от декларированного содержания
- твердость/истираемость
 - если указанные показатели контролируются в рамках ИРС, нет необходимости включать их в спецификацию на готовую продукцию
- однородность отдельных доз (по Ph.Eur.)
 - однородность по массе/содержанию
- содержание воды
 - потеря влажности
 - специфическое испытание на воду (Карл Фишер)
- микробиологические пределы
 - характеристика GMP/QA – испытания не проводятся по каждой серии (мониторинг/скачковые испытания), если проводится контроль исходных компонентов, а технологический процесс
 - провалидирован
 - не создает риска микробной контаминации
 - контроль проводится в соответствии с Ph.Eur.
 - общее число аэробных микроорганизмов
 - общее число дрожжевых и плесневых грибов

- отсутствие патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*)

Пероральные жидкости

- однородность отдельных доз (по Ph.Eur.)
 - однородность по массе/содержанию
 - доза может измеряться напрямую или может быть рассчитана
 - если дозирующее устройство предусмотрено на упаковочной линии, следует его использовать для измерения дозы
 - в противном случае измеряется объем
 - у препаратов после реконституции измеряется масса
 - обычно испытания проводятся в форме выходного контроля, но можно их проводить как IPC (следует оставить и в спецификации на готовую продукцию)
- pH
- микробиологические пределы
 - характеристика GMP/QA – испытания не проводятся по каждой серии (мониторинг/скачковые испытания), если проводится контроль исходных компонентов, а технологический процесс
 - провалидирован
 - не создает риска микробной контаминации
 - контроль проводится в соответствии с Ph.Eur.
 - общее число аэробных микроорганизмов
 - общее число дрожжевых и плесневых грибов
 - отсутствие патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*)
- содержание консервантов
 - допустимые пределы должны гарантировать соблюдение микробиологического качества продукта на протяжении срока годности
 - по минимальной концентрации консерванта необходимо подтвердить эффективность antimicrobial действия (по Ph.Eur.)
 - обычно испытания проводятся в форме выходного контроля, но можно их проводить как IPC (следует оставить и в спецификации на готовую продукцию)
- содержание антиоксидантов
 - обычно испытания проводятся в форме выходного контроля, но можно их проводить как IPC (следует оставить и в спецификации на готовую продукцию)
 - способ контроля следует взвесить при изменениях

- технологического процесса
- первичной упаковки
- экстрагируемые вещества
 - испытания проводятся в случае, если первичная упаковка содержит резиновые/пластиковые пробки, уплотнительные прокладки, крышки, флаконы и т.п.
 - если информация из стадии разработки лекарственного средства подтверждает, что экстрагирование веществ из первичной упаковки не имеет места, нет необходимости проводить такой контроль
 - способ контроля следует взвесить при изменении первичной упаковки
- содержание спирта (если оно декларируется)
- растворение
 - используется у пероральных суспензий и сухих порошков, предназначенных для ресуспендирования
 - в соответствии с Ph.Eur.
 - валидация процесса
 - обычно проводятся для препаратов с
 - непосредственным высвобождением испытания в одной точке (одно значение)
 - регулируемым высвобождением – испытания в нескольких точках (несколько значений)
 - можно проводить как IPC/QC
- распределение размера частиц
 - может проводиться для пероральных суспензий
 - можно проводить как IPC/QC
 - если в ходе разработки препарата было подтверждено быстрое высвобождение лекарственного вещества, нет необходимости включать испытание в спецификацию
 - испытание может заменить тест растворения
 - критерии должны
 - показывать %-ю долю для интервалов размеров частиц
 - включать и возможность возрастания размера частиц
- редиспергируемость (взбалтываемость осевшего седимента)
 - следует определить время и метод взбалтывания
 - испытание можно опустить на основании информации из стадии разработки

- реологические свойства (вязкость)
 - испытание востребовано для вязких растворов/суспензий
 - испытание можно опустить на основании информации из стадии разработки
- удельная масса
 - испытание предусмотрено для пероральных суспензий и относительно вязких или неводных растворов
 - можно проводить как IPC/QC
- время для реконституции
 - испытание предусмотрено для сухих порошков, которые предназначены к реконституции
 - выбор растворителя следует обосновать
 - испытание можно опустить на основании информации из стадии разработки
- содержание воды (для продуктов, предназначенных к реконституции)
 - потеря влажности
 - специфическое испытание (Карл Фишер)

Лекарственные средства из растительного сырья, содержащие исключительно растительные вещества (травяные чаи)*

- (*Чешская фармакопея – лекарственные растения, предназначенные для приготовления чаев)
- потеря влажности
 - следует специфицировать в зависимости от части растений, содержащейся в лекарственном средстве из растительного сырья, если это не было сделано для растительного сырья
 - подлинность
 - испытания должны быть
 - специфическими для растительного сырья
 - на основании испытаний должна быть возможность различать нежелательные примеси/суррогаты
 - можно использовать микро-/макроскопические характеристики
 - чистота
 - необходимо определить нежелательные примеси и суррогаты, имеющие важное значение для препарата
 - однородность по массе/средняя масса пакетика (растительный чай)

- должны существовать критерии для колебаний наполнения (фасовки) по весу/объему (Ph.Eur., национальные фармакопеи)
- можно проводить и как ИРС
- доза может измеряться напрямую или может быть рассчитана
- если дозировочное устройство предусмотрено на упаковочной линии, следует его использовать для измерения дозы
- определение содержания
 - компоненты с известной терапевтической активностью
 - специфический метод контроля стабильности растительного сырья в препарате на его основе
 - неспецифическое определение следует сочетать с соответствующим специфическим испытанием (характеристическая хроматограмма – метод „отпечатка пальца”)
 - для лекарственных средств из растительного сырья, состоящих из одного наименования растительного сырья без вспомогательных веществ, можно включить определение содержания в спецификацию на исходное растительное сырье
 - для комплексных препаратов, состоящих из нескольких компонентов, когда отсутствует возможность определить содержание каждого наименования растительного сырья, необходимо обосновать испытания и воспроизводимость готовой продукции
- размер частиц
- микробиологическое качество
 - характеристика GMP/QA – испытания не проводятся по каждой серии (мониторинг/скачковые испытания), если проводится контроль исходных компонентов, а технологический процесс
 - провалидирован
 - не создает риска микробной контаминации
 - контроль проводится в соответствии с Ph.Eur.
 - общее число аэробных микроорганизмов
 - общее число дрожжевых и плесневых грибов
 - отсутствие патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*)

Качественные и количественные данные об активном веществе в лекарственном средстве из растительного сырья

Растительное сырье/препараты на его основе делятся в зависимости от способа выражения их содержания на:

- стандартизированные
 - регулируются по заданному содержанию компонентов с известной терапевтической активностью в рамках приемлемых допусков
 - стандартизация достигается
 - за счет введения вспомогательных веществ
 - смешиванием растительного сырья/препаратов на его основе
- квантифицированные
 - регулируются по заданному объему компонентов (активных маркеров)
 - квантификация достигается исключительно смешиванием серий растительного сырья/препаратов на его основе
- остальные
 - не известны ни терапевтическая активность, ни активный маркер
 - регулируется по заданному содержанию аналитического маркера

Если в производстве задействованы вспомогательные вещества (по технологическим соображениям или для задания стандартизированных объемов растительного сырья/препаратов на его основе), необходимо указывать их название и количество.

Растительное сырье/препараты на его основе, состоящие измельченного или порошкового растительного сырья

Для таких продуктов необходимо указать степень измельчения, а содержание выразить в соответствии со следующими правилами:

- стандартизированные препараты
 - количество растительного сырья/препарата на его основе следует указывать как пределы, соответствующие определенному количеству компонентов с известной терапевтической активностью
 - пример
 - Folium sennae – Лист сенны

- 415-500 мг, содержащих 12,5 мг антрагликозидов (в перерасчете на сеннозид Б)
- квантифицированные препараты
 - количество растительного сырья/препарата на его основе должно быть четко указано
 - количество квантифицированного растительного сырья может быть дано в пределах
 - пример
 - Cortex salicin – ивовая кора
 - 4 г, содержащая 40-48 мг общих фенольных гликозидов (как салицин)
- остальные препараты
 - количество растительного сырья/натурального препарата на его основе должно быть четко указано
 - пример
 - Radix valerianae – корень валерианы
 - 900 мг

Препараты из растительного сырья, получаемые по методу экстрагирования

Обычно для таких продуктов следует указывать:

- характер и концентрация растворителя
- физическое состояние экстракта
- эквивалентное количество растительного сырья
- соотношение между растительным сырьем и препаратом на его основе

Способ выражения содержания следует приводить для:

- стандартизированных экстрактов
 - пример
 - Folium sennae – лист сенны, сухой экстракт в этиловом спирте 60% (v/v)
 - * эквивалентный (x - y) мг Folium sennae
 - * (a - b) : 1
 - 50-65 мг, содержащий 12,5 мг антрагликозидов (в перерасчете на сеннозид Б)
- квантифицированные экстракты
 - количество препарата на основе растительного сырья следует четко указать
 - количество квантифицированного растительного сырья может быть дано в пределах
 - пример

- Folium ginkgo – лист гинкго, сухой ацетоновый экстракт 60% (v/v)
 - * эквивалентный (x - y) мг Folium ginkgo
 - * (a - b) : 1
- 60 мг, содержащий
 - * 13,2 - 16,2 мг флавоноидов (как флавоновые гликозиды)
 - * 1,68 - 2,04 мг гингколидов A, B & C
 - * 1,56 - 1,92 мг билобалида
- остальные экстракты
 - количество препарата на основе растительного сырья следует четко указать
 - пример
 - Radix valerianae – корень валерианы, сухой экстракт в этиловом спирте 60% (v/v)
 - * эквивалентный (x - y) мг Radix valerianae
 - * (a - b) : 1
 - 125 мг

Если в ходе технологического процесса добавляется любое другое вещество для регулирования препарата по заданному содержанию компонентов с известной терапевтической активностью или с другой целью, следует его указать как „другое вещество”, а экстракт на основе растительного сырья – как „активное вещество”. Если используются разные серии одного экстракта для регулирования компонентов с известной терапевтической активностью по заданному содержанию или с другой целью, окончательная смесь считается экстрактом на основе растительного сырья и указывается как „активное вещество”.

Заключение

Лекарственные средства из растительного сырья – комплексные препараты, поэтому процесс разработки адекватных характеристик, испытаний и критериев приемлемости далеко не простой. Для составления спецификации необходимо поэтому скомбинировать требования из руководства ЕМЕА с общими и специфическими требованиями фармакопей (Ph.Eur., национальных). В рамках законодательства отдельных стран ЕС могут появляться и другие требования к растительному сырью/препаратам на его основе или традиционным лекарственным средствам из растительного сырья.

V. Исследование стабильности лекарственных средств из растительного сырья

Введение

Назначение испытаний стабильности – предоставить доказательство о том, как изменяется качество активного вещества (*Active Pharmaceutical Ingredient* - API, *Active Substance* - AS) или лекарственного препарата (*Medicinal Product* - MP) со временем и под влиянием разных факторов окружающей среды, таких, как температура, влажность и свет. Цель – установить срок годности для готовой продукции („*shelf-life*“) или время до повторного тестирования для активного вещества („*re-test period*“) и дать рекомендации по условиям хранения.

В следующем тексте сведены основные требования к стабильности готового препарата, причем допускается определенная гибкость для практических ситуаций специфического характера, при которых можно выбрать альтернативный, научно обоснованный, метод.

Информация о стабильности составляет неотъемлемую часть регистрационных досье, которые предоставляются уполномоченным компетентным органам при регистрации MPs. В рамках процедуры по регистрации требуется предоставление информации о стабильности MP и AS.

Законодательство

По соображениям унификации информации о стабильности было в рамках „Международной конференции по гармонизации“ (ICH - *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) разработано руководство, в котором определен объем всей необходимой информации по стабильности для новой AS или MP в объеме, достаточном для подачи заявления на регистрацию в ЕС, Японии и США. В ЕС были требования ICH включены в руководство „Комитета по лекарственным средствам для человека“ (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*; ранее - CPMP). В представленном ниже перечне перечислены руководства ICH вместе с названиями эквивалентных европейских руководств:

Q1A(R2) "*Stability testing of new drug substances and products*"

- CPMP/ICH/2736/99

Q1B "*Photostability Testing of New Drug Substances and Products*"

- CPMP/ICH/279/95

Q1C "*Requirements for New Dosage Forms*"

- CPMP/ICH/280/95

Q1D *"Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing"*

- CPMP/ICH/4104/00

Q1E *"Evaluation of Stability Data"*

- CPMP/ICH/420/02

Q1F *"Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV"* - ICH в 2007 году отменила

- CPMP/ICH/421/02 - действует до настоящего времени

Q5C *"Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"*

- CPMP/ICH/138/95

Рабочая группа по качеству (QWP) при CHMP разработала основополагающие правила ICH для исследований стабильности и также приняла руководства для некоторых других областей (известные лекарственные средства, маркировка и т.п.):

CPMP/QWP/122/02 corr. *"Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products"*

Руководство по исследованиям стабильности известных активных веществ и препаратов, содержащих известные активные вещества

- речь идет об основополагающем руководстве, которое прилагается ко всем известным AS и препаратов с ними (кроме биотехнологических, биологических и радиофармацевтических препаратов - MPs), т.е., для AS, химический состав которых определен, и для растительного сырья (HS - *Herbal substance*), препаратов на основе растительного сырья (HP - *Herbal Preparation*) и лекарственных средств из растительного сырья (HMP - *Herbal Medicinal Product*)

CPMP/QWP/609/96 Rev. 1 *"Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products in the Products Particulars"* Требования к информации об условиях хранения, приводимые на упаковке лекарственных препаратов

CPMP/QWP/576/96 *"Note for Guidance on Stability Testing for a Type II Variation to a Marketing Authorisation"* Требования к исследованиям стабильности при подаче заявок на изменения в регистрации типа II

CPMP/QWP/159/96 corr *"Note for guidance on Maximum Shelf-Life for Sterile Products after First Opening or following Reconstitution"* Максимальный срок годности стерильных препаратов для человека после первого вскрытия или после последующего перерастворения

CPMP/QWP/2934/99 *"Note for guidance for In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products"* Требования к испытаниям стабильности в условиях применения лекарственного препарата для человека

**CPMP/QWP/2819/00 Rev. 1 (EMA/CVMP/814/00 Rev 1)
Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (HMP/THMP)**

- уточняет в привязке к руководствам общего характера по стабильности специфические требования по HMP/THMP и содержащихся в них ASs, которыми являются HSs или HPs

Основой приведенных ниже правил для испытаний стабильности является руководство по известным AS/MP (CPMP/QWP/122/02 Rev.1), которое расширяет рамки руководства для новых AS/MP (CPMP/ICH/2736/99). Требования дополнены за счет специфических правил по HMP/THMP (CPMP/QWP/2819/00 Rev. 1).

1. Специальные термины

Известная активная субстанция (existing active substance)

Под известной AS понимается такая AS, которая содержится в лекарственном препарате, зарегистрированном в пределах Европейского сообщества (ЕС).

Стабильная активная субстанция (active substance is known to be stable)

AS считается стабильной, если она соответствует спецификации при условиях хранения 25 °C/60 % относительная влажность на протяжении 2 лет, а при условиях хранения 40 °C/75 % относительная влажность – в течение 6 месяцев.

Долгосрочные испытания (Long term testing)

Исследование стабильности при рекомендованных условиях по хранению, проведенное в течение времени, которое было определено как время для повторного тестирования или срок годности, намеченное либо утвержденное.

Ускоренные испытания (Accelerated testing)

Предложенные исследования для ускорения химической реакции или физических изменений продукта с использованием завышенных условий хранения.

Нагрузочные (стрессовые) испытания (Stress testing)

Исследования, которые предпринимаются для освещения внутренних признаков стабильности. Такие испытания являются составной частью стратегии разработки лекарственного средства и обычно проводятся при более жестких условиях, чем ускоренные испытания.

Составной частью нагрузочных испытаний должны быть и испытания светостойкости (см. ICH Q1B).

Формальное исследование стабильности (*Formal stability studies*)

Долговременные и ускоренные исследования (либо также и среднесрочные при промежуточных условиях = *intermediate testing*), предпринятые с первичными или арбитражными сериями (*primary and/or commitment batches*) в соответствии с предусмотренным протоколом по стабильности, чтобы определить или подтвердить время для проведения повторного тестирования AS/срок годности МР.

Время до повторного испытания (*Re-test period*)

Отрезок времени, в течение которого ожидается, что AS останется в интервале допустимых пределах по спецификации и в этой связи подходит для использования в производстве данного МР при предпосылке, что оно хранилось в заданных условиях. По истечении этого периода времени серия, предназначенная для производства МР, должна пройти повторные испытания на соответствие со спецификацией, после чего сразу же используется.

Серия AS может проходить повторный контроль (что означает и несколько раз), а разные части данной серии после каждого повторного контроля можно использовать так долго, пока они соответствуют спецификации.

Срок годности при хранении (*Shelf life*)

Интервал времени, на протяжении которого ожидается, что МР сохраняет параметры в рамках спецификации при предпосылке, что он хранится в условиях, приведенных на этикетке, в предусмотренных емкостях с предусмотренными пробками.

Спецификация на выпуск (*Specification - release*)

Сочетание физических, химических, биологических и микробиологических испытаний и критериев приемлемости, которые определяют соответствие МР в период выдачи разрешения на его реализацию.

Спецификация для контроля (*Specification - shelf life*)

Сочетание физических, химических, биологических и микробиологических испытаний и критериев приемлемости, которые определяют в течение всего срока:

- до повторного испытания соответствие AS,
- годности соответствие МР.

Наработочная серия (*Pilot scale batch*)

Серия AS или МР, которые были изготовлены с использованием такого же технологического процесса, который может быть и будет использован для финишного процесса (штатный производственный масштаб). Для пероральных твердых лекарственных форм объем такой серии обычно составляет не меньше, чем 1/10 от производственной серии или 100.000 таблеток/капсул.

2. Активное вещество

Информация о стабильности AS – составная часть систематической оценки стабильности лекарственных средств.

Объем

- для AS, описанной в монографии признанной фармакопеи (т.е., Ph.Eur./фармакопеи стран-членов ЕС), которая содержит адекватные пределы для испытаний на продукты разложения, но в которой, в свою очередь, не определено время до повторных испытаний, можно воспользоваться двумя подходами:
 - предусмотреть в спецификации, что AS соответствует монографии при испытаниях непосредственно перед производством, МР – нет необходимости проводить испытания стабильности
 - монография должна подходить для данного технологического процесса (т.е., не должны появляться другие, чем предусмотренные примеси)
 - установить время до повторного тестирования на основании результатов долгосрочного исследования стабильности.
- для AS, которые в фармакопее не описаны, требуется проведение испытаний стабильности.
- в случае лекарственных средств из растительного сырья активными ингредиентами являются растительное сырье и препараты на его основе. HSs, которые используются в качестве исходного сырья для производства HPs, должны перед применением по назначению соответствовать спецификации (например, перед экстрагированием).

Нагрузочные испытания

Нагрузочные испытания помогают идентифицировать вероятные продукты разложения, что может впоследствии помочь в определении механизма разложения и внутренней стабильности молекулы. Испытания также должны предоставить информацию в поддержку адекватности выбранных аналитических методов (т.е., как методов, определяющих стабильность). Испытания обычно проводятся на одной серии AS и дает оценку влиянию:

- повышенной температуры (на 10°C выше, чем при ускоренных испытаниях; например, 50°C, 60°C и т.д.)
- повышенной влажности (например, 75% RH или выше)
- окисления
- фотолиза
- гидролиза в широком интервале значений pH (в растворе или в суспензии)

Считается, что некоторые пути разложения могут быть сложными и что в вынужденных условиях могут возникнуть продукты разложения, которые не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных испытаний. Но, тем не менее, такая информация полезна для разработки и валидации аналитических методов.

Выбор серий

В рамках формального исследования стабильности необходимо представить результаты испытаний по сериям ASs, которые были изготовлены с применением одинакового синтеза и одинакового технологического процесса, как тот, который будет задействован для финишного процесса в производственном масштабе (т.е., технологический процесс, который описан в досье – формат CTD - часть 3.2.S.2). При подаче заявки на регистрацию результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности должны быть представлены по меньшей мере за 6 месяцев, причем в зависимости от масштаба производства не меньше, чем:

- по 2 производственным сериям или
- по 3 пилотным сериям

Информацию о стабильности лабораторных серий AS можно использовать только как вспомогательную.

Система упаковка/упупорка

Испытания стабильности проводятся с AS, помещенной в такой же упаковке и с такой же системой укупорки, как предложенные для хранения и дистрибьюции финишной AS, или в упаковке, которая соответствующим образом имитирует рыночную упаковку.

Спецификация - свойства, методы и критерии приемлемости испытаний

Испытания должны охватить свойства AS (физические, химические, биологические и микробиологические свойства), которые чувствительно реагируют на изменения в ходе хранения и которые вероятно могут повлиять на его качество, безопасность или эффективность. Испытания должны проводиться с помощью валидированных контрольных методов, определяющих стабильность.

В качестве критериев приемлемости по испытаниям принимаются численные пределы, интервалы или другие масштабы и критерии описанных тестов, в том числе верхние пределы по содержанию отдельных примесей и продуктов разложения, а также для их общего содержания. Обоснование названных пределов должно опираться на требования по безопасности или эффективности (т.е., должны быть выведены из серий, задействованных в доклинических и клинических испытаниях). Для ASs, описанных в монографии Ph.Eur./фармакопее стран-членов ЕС, тесты должны проводиться в соответствии с монографиями с применением метода, который был валидирован на сравнение с фармакопейным методом

(*cross-validation – перекрестная валидация*). Необходимо также подтвердить, что все потенциальные примеси (продукты разложения, примеси из синтеза/технологического процесса) достаточно контролируются.

Для составления спецификаций и выбора пределов, методов и критериев приемлемости по тестам можно воспользоваться рекомендациями, приведенными в руководстве ICH Q6.

Для составления спецификаций на HSs и HPs действует специфическое руководство CPMP/QWP/2820/00 Rev. 1 (EMA/CVMP/815/00 Rev 1) **Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products**.

Периодичность испытаний

Испытания стабильности следует проводить с достаточной частотой, чтобы можно было определить профиль стабильности AS. Испытания, предусмотренные по спецификации, обычно проводятся в начале исследований, а далее с указанной ниже частотой:

- *длительное испытание* (мин. периодичность повторных испытаний - 6 месяцев)
 - каждые 3 месяца в течение первого года
 - каждые 6 месяцев в течение второго года
 - затем 1 раз в год
- *ускоренное испытание*
 - испытания не меньше 3 раз (например, 0, 3 6 месяцев)
 - если предполагаются изменения (на основании опыта при разработке), проводятся испытания других образцов в конце временного интервала или если будет введена четвертая временная точка
- *промежуточное (среднесрочное - intermediate) испытание* (при ухудшении стабильности в условиях ускоренного хранения)
 - мин. 4 временные точки испытаний (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев)
 - для HSs и HPs, по которым заявитель располагает полученными ранее результатами по сериям, можно на основании достаточного обоснования ограничить частоту испытаний.

Условия хранения

В принципе оценивать стабильность AS следует в соответствии с условиями хранения (термическая стабильность, стабильность в условиях повышенной влажности). Условия хранения и продолжительность выбранных исследований должны быть достаточными, чтобы охватить хранение на складе, транспортировку и последующее

применение AS.

Условия хранения, при которых проводятся долгосрочные испытания, становятся условием для периода повторного испытания (не меньше 6 месяцев) и используются также для маркировки продукции. Информация по условиям ускоренного хранения или среднесрочного хранения может быть использована для оценки последствий краткосрочных отклонений (которые могут отмечаться в ходе перевозок).

В ходе исследований стабильности может произойти „существенное изменение” стабильности, которое может быть определено как **несоответствие со спецификацией**.^o

Общий случай для активных веществ			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные *	25 °C ± 2 °C	60 % ± 5 % RH	6 месяцев
	30 °C ± 2 °C	65 % ± 5 % RH	
Среднесрочные **	30 °C ± 2 °C	65 % ± 5 % RH	6 месяцев
Ускоренные	40 °C ± 2 °C	75 % ± 5 % RH	6 месяцев

* решение по выбору условий для долгосрочных исследований принимает заявитель на регистрацию

** в случае 30 °C / 65 % для долгосрочных исследований, среднесрочные исследования не проводятся

Если в ходе шестимесячного хранения произойдет „существенное изменение” при ускоренном исследовании следует провести дополнительные испытания для среднесрочного исследования при промежуточных (*intermediate*) условиях.

Для HSs и HPs ускоренные испытания стабильности и испытания стабильности при промежуточных условиях можно опустить, если заявитель предоставит для этого достаточное обоснование и если на упаковке промаркированы условия „хранить при температуре до 25 °C“.

Активные субстанции, предназначенные для хранения в холодильнике			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные	5 °C ± 3 °C	-	6 месяцев
Ускоренные	25 °C ± 2 °C	60 % ± 5 % RH	6 месяцев

Если значительное изменение произойдет между 3-им и 6-ым месяцем ускоренного исследования, то при определении

периодичности повторных испытаний следует исходить из информации по долгосрочным исследованиям.

Если в условиях ускоренных испытаний стабильности в течение первых 3 месяцев произойдет существенное изменение, следует представить комментарий, оценивающий влияние краткосрочного отклонения от условий хранения, указанных на упаковке, которое может иметь место, например, в ходе перевозки или погрузочно-разгрузочных работ. Оценка может быть подтверждена другими испытаниями на одной серии AS, проводимыми в течение периода меньшего, чем 3 месяца, но с более высокой частотой испытаний, чем принято обычно. Если существенное изменение произойдет в течение первых 3 месяцев испытаний ускоренного исследования, нет необходимости продолжать испытания AS в течение всего периода в 6 месяцев.

Активные субстанции, предназначенные для хранения в морозильнике			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные	- 20°C ± 5°C	-	6 месяцев

Для ASs, предназначенных к хранению в морозильной камере, время до повторных испытаний следует определять на основании представленных результатов долгосрочного исследования стабильности. Вместо ускоренных испытаний стабильности на ASs, которые предназначены для хранения в морозильной камере, проводятся испытания одной серии при повышенной температуре (например, 5 °C ± 3 °C или 25 °C ± 2 °C) в течение соответствующего времени. Цель таких испытаний – оценка влияния краткосрочного отклонения от условий хранения, указанных на упаковке, которое может иметь место в ходе перевозки или погрузочно-разгрузочных работ.

Если планируется хранение AS при температуре ниже - 20°C, следует во всех случаях провести индивидуальное исследование стабильности.

Заявление об обязательстве по контролю стабильности в послерегистрационном периоде

Если с целью регистрации представляются данные по долгосрочному исследованию для менее, чем 3 производственных серий, охватывающие весь предлагаемый период до повторных испытаний, необходимо, чтобы заявитель представил заявление, в котором он обязуется, что будет продолжать проведение исследований стабильности вплоть до момента, когда будут в наличии данные о стабильности по меньшей мере по трем производственным сериям за весь период до повторного тестирования. Все исследования стабильности будут проводиться по одному протоколу

испытаний стабильности, который был утвержден для первичных серий, если нет достаточного обоснования для другого решения.

Оценка

Цель исследований стабильности – определить период времени до повторных испытаний, который будет действовать для всех серий AS, что опирается на оценку информации о стабильности 2 или 3 серий. Степень колебаний отдельных серий влияет на достоверность предположения.

Данные могут показывать настолько небольшой разброс и колебания, что стабильность очевидна в течение всего периода до повторных испытаний. При таких обстоятельствах статистический анализ не проводится, но только следует обосновать, по какой причине он не проводился.

Приемлемый подход к определению количественных свойств (у которых предполагается изменение во времени) заключается в определении времени, в течение которого 95% односторонняя доверительная вероятность предположения кривой разложения пересечет допустимый предел по спецификации. Если анализы показывают, что колебания от серии к серии небольшие, рекомендуется комбинировать данные в одном статистическом предположении. Этому должно предшествовать использование соответствующих статистических тестов, с помощью которых проверяются углы наклона и отрезки прямой регрессии отдельных серий на уровне значимости $\alpha = 0,25$. Если же комбинировать данные из нескольких серий не представляется удобным, то период до повторных испытаний можно определить как минимум из статистических предположений для каждой серии.

Можно также выполнить экстраполяцию данных из долгосрочных исследований кроме подтвержденного интервала времени, если существует возможность подтверждения такого предположения данными из ускоренного тестирования. Каждый случай использования экстраполяции должен быть обоснован (механизм разложения, пригодность математической модели, объемы серий, наличие вспомогательных результатов по стабильности и т.п.).

Оценка не должна проводиться только относительно определения содержания AS, но также продуктов разложения и других соответствующих параметров.

3. Лекарственный препарат

Проект формального исследования стабильности МР должен исходить из знаний об AS и опыта, накопленного в ходе клинических исследований. Следует описать вероятные изменения при хранении и обосновать выбор всех признаков стабильности.

Испытания фотостабильности

Тесты на фотостабильность следует проводить на по меньшей мере одной первичной серии МР (*if appropriate*). Стандартные условия хранения для испытаний фотостабильности описаны в руководстве ICH/ЕМЕА (CPMP/ICH/279/95).

Выбор серий

Необходимо представить результаты формальных исследований стабильности, выполненных на сериях МР, которые характеризуются таким же составом, с одинаковой упаковкой и укупоркой, какие предусмотрены для рынка. Технологический процесс, использованный для первичных серий, должен имитировать процесс, который будет задействован для производственных серий, и предоставлять продукцию с такой же спецификацией. Если это возможно, следует подбирать серии МР, изготовленные из разных серий АС. В зависимости от типа лекарственной формы и стабильности АС в исследования необходимо включить:

- не меньше 2 по крайней мере пилотных серий, если
 - АС известна как стабильная
 - речь идет об обычной лекарственной форме (например, твердая лекарственная форма с непосредственным высвобождением, раствор и т.п.)
- не меньше 3 серий, 2 из которых по меньшей мере пилотные, а 1 может быть меньше по объему (например, 25 - 50 тысяч капсул или таблеток), если
 - АС известна как нестабильная, или
 - речь идет о критической лекарственной форме

В случае если не используется заключение в скобки (*bracketing*) или матрицирование (*matrixing*), то исследования стабильности необходимо провести для каждой формы выпуска лекарственного препарата и каждого размера первичной упаковки.

Можно представить также вспомогательные данные (лабораторные серии, подобный рецептурный состав и т.п.).

Упаковка и укупорка

Испытания стабильности следует проводить на лекарственной форме, которая хранится в упаковке, предназначенной для продажи (т.е., одинаковая упаковка и укупорка). Испытания незащищенного МР может составлять часть нагрузочного испытания и оценки упаковки. Подобным образом можно проводить исследования в другом упаковочном материале, чтобы подтвердить правильность выбора окончательной упаковки.

Спецификация - свойства, методы и критерии приемлемости испытаний

Объем испытаний должен охватить все физические, химические, биологические и микробиологические свойства продукта, содержание консервантов и антиоксидантов, физические свойства, характерные признаки, испытания функциональности (например, дозировочных систем), которые чувствительно реагируют на изменения в ходе хранения и которые, вероятно, могут повлиять на его качество, безопасность или эффективность. Следует использовать валидированные методы испытаний, с помощью которых определяют стабильность.

Критерии приемлемости должны быть привязаны к допускам для выдачи разрешения на реализацию, причем следует принимать во внимание уже имеющуюся в наличии информацию о стабильности. Критерии приемлемости в течение всего срока годности (*shelf life*) могут отличаться от критериев приемлемости для выдачи разрешения (*release*), что, однако, следует доказать за счет оценки стабильности и изменений, отмеченных в ходе хранения. Любые различия в пределах по консервантам в спецификациях для „*shelf-life*“ и „*release*“ должны быть подтверждены проверкой корреляции (*validated correlation*) между химическим определением содержания консерванта и испытанием антимикробного эффекта. Такое испытание необходимо провести для МР, в котором содержанию консерванта будет соответствовать нижнему пределу спецификации „*shelf-life*“. Испытание следует провести в ходе фармацевтической разработки МР с его окончательным составом (кроме концентрации консерванта). На одной первичной серии МР, заложенной на стабильность, следует для контроля провести в конце срока годности испытание на антимикробный эффект консерванта (и определение содержания), причем и в случае, когда нет никакой разницы в пределах по содержанию консерванта между спецификациями „*release*“ и „*shelf-life*“.

При определении максимально допустимых пределов по продуктам разложения необходимо учитывать концентрацию последних в продуктах, которые использовались для доклинических и клинических испытаний. Определение допустимых пределов для остальных испытаний (размер частиц, растворение) должно также опираться на результаты исследований биологической доступности или клинических испытаний.

Параметры, методы и критерии приемлемости тестирования (в том числе и по спецификации „*release*“ и спецификации „*shelf-life*“) представлены в общем плане в руководстве ICH Q6. Для составления спецификаций на НМРs действует специфическое руководство ЕМЕА (CPMP/QWP/2820/00 Rev. 1).

Периодичность испытаний

Испытания стабильности следует проводить с достаточной периодичностью, чтобы можно было определить профиль стабильности AS. Испытания, указанные в спецификации, обычно проводятся в начале исследований, после чего частота из проведения следующая:

- *длительное испытание* (мин. срок годности 6 месяцев для стабильной AS и обычной лекарственной формы, в остальных случаях - 12 месяцев)
 - каждые 3 месяца в течение первого года
 - каждые 6 месяцев в течение второго года
 - затем 1 раз в год до истечения предусмотренного срока годности
- *ускоренное испытание*
 - испытания не меньше 3 раз (например, 0, 3, 6 месяцев)
 - если предполагаются изменения (на основании опыта при разработке), проводятся испытания других образцов в конце временного интервала или если будет введена четвертая временная точка
- *промежуточное (среднесрочное - intermediate) испытание* (при ухудшении стабильности в условиях ускоренного хранения)
 - мин. 4 временные точки испытаний (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев)
 - для НМРPs, по которым заявитель располагает полученными ранее результатами серий, можно частоту испытаний ограничить (достаточное обоснование)

В особых (и обоснованных) случаях можно использовать измененный план испытаний стабильности (*bracketing + matrixing* в соответствии с руководством CPMP/ICH/4104/00).

Условия хранения

Общую оценку продукта следует проводить исходя из условий хранения на складе, при которых можно проверить его термическую стабильность и стабильность в условиях повышенной влажности. Для жидких продуктов в полупроницаемых контейнерах оценивается возможность потери растворителя. Условия хранения и продолжительность исследований должны быть достаточными для того, чтобы отразить хранение на складе, транспортировку и последующее применение МР. Общие случаи хранения указаны ниже, причем в исключительных случаях можно применять альтернативные условия хранения, если последние достаточно обоснованные.

Исследования стабильности МР после реконституции/разбавления проводятся с целью определения условий хранения и срока годности МР после реконституции, которые затем будут указаны на упаковке. Исследования проводятся на первичных сериях МР после реконституции/разбавления, а их продолжительность соответствует всему предполагаемому сроку годности. Исследования входят как составляющая в долгосрочные исследования стабильности и проводятся в начале и конце последних. В случае если на момент подачи заявки не представлены результаты исследований за весь период срока годности, исследования проводятся по истечении 6 месяцев или в последней временной точке, для которой имеются в наличии результаты (обычно нет необходимости повторять при завершении формального исследования – см. „Заявление об обязательстве...“).

Условия хранения для долгосрочного тестирования выбираются заявителем на регистрацию исходя из характера продукта (или исходя из целевого рынка), последние затем становятся условием для определения срока годности и используются для маркировки продукта. Информация по условиям ускоренного хранения или среднесрочного хранения может быть использована для оценки последствий краткосрочных отклонений (которые могут отмечаться в ходе перевозок).

Для готовой лекарственной формы МР к **„существенным изменениям“** стабильности обычно относят ситуации, когда отмечается:

- 5% изменение содержания АС (по сравнению с исходным значением содержания)
- произвольный продукт разложения, который не соответствует спецификации
- несоблюдение критериев приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам и функциональному тесту (цвет, распределение фаз, разделение суспензии, образование комков - *caking*, прочность и т.д.)
- значение pH не соответствует спецификации
- растворимость по 12 единицам дозы, выходящая за рамки критериев приемлемости

Для НМРs в качестве АСs считаются HSs/HPs как единое целое. Поэтому определение стабильности только у компонентов с известной терапевтической активностью (*constituents with known therapeutic activity*) считается недостаточным. Следует также определить стабильность остальных субстанций (*other substances*), которые содержатся в HS/HP. Можно, например, воспользоваться хроматограммами „отпечатка пальца“, - *fingerprint* для подтверждения того, что их актуальное пропорциональное содержание сравнимо с

исходным (*their proportional content remains comparable to the initial fingerprint*).

В случае если НМР содержит несколько HSs/HPs и нет возможности определить стабильность каждой AS, следует определять стабильность МР с помощью набора соответствующих методов, как, например, хроматограммы *fingerprint*, определение содержания (*overall methods of assay*), физические тесты, органолептические испытания или другие подходящие методы (адекватность аналитического метода должен заявитель на регистрацию обосновать).

Отклонение содержания HS/HP от содержания, указанного в спецификации *shelf-life* на НМР на должно на протяжении срока годности быть больше, чем (*unless justified*):

- $\pm 5 \%$ у известного активного компонента
- $\pm 10 \%$ у маркера

У ТНМРs, содержащих витамины или минеральные вещества, необходимо подтвердить стабильность последних на протяжении срока годности.

Общий случай для активных веществ			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	$60\% \pm 5\% \text{ RH}$	6 мес. (SAS+NCDF) /
	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	$65\% \pm 5\% \text{ RH}$	12 мес. (NSAS/CDF)
Среднесрочные **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	$65\% \pm 5\% \text{ RH}$	6 месяцев
Ускоренные	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	$75\% \pm 5\% \text{ RH}$	6 месяцев

* решение по выбору условий для долгосрочных исследований принимает заявитель на регистрацию

** в случае $30^{\circ}\text{C}/65\%$ для долгосрочных исследований, среднесрочные исследования не проводятся

Если в ходе шестимесячного хранения произойдет „существенное изменение” при ускоренном исследовании, следует провести дополнительные испытания по среднесрочному исследованию в промежуточных (*intermediate*) условиях. При подаче заявления будут представлены результаты не меньше, чем за 6 месяцев (из общей продолжительности в 12 месяцев).

Чувствительность к влажности или возможность потери растворителя не принимается в расчет у продуктов в непроницаемых контейнерах, которые представляют постоянный барьер для попадания влажности или растворителя (например, алюминиевые тубы, запаянные стеклянные ампулы). Поэтому можно проводить исследования стабильности продуктов, которые хранятся в непроницаемых емкостях, при любой относительной влажности.

Для водных растворов, упакованных в полупроницаемые контейнеры, необходимо, кроме исследований на физическую, химическую и микробиологическую стабильность, рассматривать также возможную потерю воды. Оценку последнего факта необходимо проводить в условиях сниженной относительной влажности. Для продуктов с другими растворителями, чем вода, следует разработать и применять сравнимые методы.

Лекарственный препарат в полупроницаемой внутренней упаковке			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные *	25°C ± 2°C	40% ± 5% RH	6 мес. (SAS+NCDF) /
	30°C ± 2°C	35% ± 5% RH	12 мес. (NSAS/CDF)
Среднесрочные **	30°C ± 2°C	65% ± 5% RH	6 месяцев
Ускоренные	40°C ± 2°C	< 25% RH	6 месяцев (потеря воды за 3 месяца)

* решение по выбору условий для долгосрочных исследований принимает заявитель на регистрацию

** в случае 30°C/65% для долгосрочных исследований, среднесрочные исследования не проводятся

Приемлемый альтернативный метод хранения при сниженной влажности – проведение исследований стабильности при повышенных значениях RH и выведение потери воды путем расчета. Это можно выполнить либо экспериментально путем определения коэффициента проницаемости для системы контейнер/пробка, либо используя расчетное соотношение потери воды для двух значений влажности при одинаковой температуре.

Пример для RH

Потеря веса продукта после трехмесячного хранения при RH < 25%, 40°C эквивалентна потере веса продукта при 75% RH, 40°C за три месяца, которая умножается на коэффициент 3

Альтернативная влажность	Номинальная влажность	Соотношение
60% RH	25% RH	1,9 (100-25):(100-60)
60% RH	40% RH	1,5 (100-40):(100-60)
65% RH	35% RH	1,9 (100-35):(100-65)
75% RH	25% RH	3,0 (100-25):(100-75)

Существенным изменением считается потеря воды, превышающая 5% от начального значения (т.е., через 3 месяца при RH < 25% и 40°C). Для небольших упаковок (<1мл) или

одноразовых упаковок можно, с соответствующим обоснованием, считать адекватной и потерю, превышающую 5%. Одно лишь изменение в потере воды не должно быть, кроме того, основанием для проведения среднесрочного исследования.

При других условиях по относительной влажности - RH, чем были указаны выше, можно воспользоваться другими, валидированными, значениями коэффициентов потери влажности.

Активные препараты, предназначенные для хранения в холодильнике			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные	5°C ± 3°C	-	6 или 12 месяцев
Ускоренные	25°C ± 2°C	60% ± 5% RH	6 месяцев

Если существенное изменение произойдет между 3-им и 6-ым месяцем ускоренного исследования, то предположения по определению срока годности должны исходить из информации, полученной в ходе долгосрочного тестирования.

Если в условиях ускоренных испытаний стабильности в течение первых 3 месяцев произойдет существенное изменение, следует представить комментарий, в котором будет дана оценка влияния краткосрочных отклонений от условий хранения, указанных на упаковке, которые могут иметь место, например, в ходе перевозки или погрузочно-разгрузочных работ. Оценку следует подтвердить, например, проведением новых испытаний на одной серии готовой продукции МР, которые будут проводиться на протяжении периода времени меньше, чем 3 месяца, но с большей частотой испытаний, чем обычно. Если же существенное изменение будет иметь место в течение первых 3 месяцев, нет необходимости продолжать испытания до конца шестимесячного периода.

Если упаковка МР полупроницаемая, то необходимо указать адекватную информацию, которая позволит дать оценку потере воды.

Активные препараты, предназначенные для хранения в морозильнике			
Исследования	Условия хранения		Минимальный период времени при применении
Долгосрочные	- 20°C ± 5°C	-	6 или 12 месяцев

Для МРs, у которых предусмотрено хранение в морозильных камерах, срок годности должен определяться по фактической информации из долговременного исследования. Следует, однако, провести испытания одной серии при повышенной температуре (например, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ или $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) в течение адекватного периода времени, которое должно охватить влияние краткосрочного отклонения от условий хранения, указанных на упаковке.

Для лекарственных препаратов, у которых предполагается хранение при температуре ниже -20°C , во всех случаях разрабатывается индивидуальное исследование стабильности.

Заявление об обязательстве по контролю стабильности в послерегистрационном периоде

Если с целью регистрации представляются данные по 3 производственным сериям и полученные результаты испытаний охватывают весь предлагаемый срок годности в условиях долгосрочных исследований, нет необходимости представлять заявление об обязательстве продолжать проведение исследований стабильности в послерегистрационном периоде. Если же информация неполная, заявитель обязан представить заявление, в котором обязуется, что будет продолжать программу исследования стабильности вплоть до момента, когда будут в наличии данные о стабильности по меньшей мере по трем производственным сериям за весь период предлагаемого срока годности (*shelf life*) в условиях долгосрочного исследования и 6 месяцев в условиях ускоренных исследований (или 12 месяцев в промежуточных условиях).

Оценка

Составной частью представляемой обработанной информации о стабильности должны быть, наряду с результатами физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, также и специфические характеристики лекарственной формы (например, растворение).

Цель исследований стабильности – определить на основании результатов испытаний не меньше 2 или 3 серий МР срок годности и условия хранения для всех будущих серий готовой продукции данного наименования МР, изготовление и упаковка которой проходила в подобных условиях. Степень изменчивости отдельных серий определяет уверенность в том, что будущие производственные серии до конца срока годности будут соответствовать своей спецификации.

Данные могут показывать настолько небольшой разброс и изменчивость, что стабильность очевидна в течение всего срока годности. При таких обстоятельствах статистический анализ не проводится (необходимо, однако, обосновать, почему анализ не проводился).

Приемлемым методом для оценки количественных параметров (у которых предполагается, что их значение будет

со временем изменяться) считается определение времени, когда 95% односторонний интервал надежности кривой средних значений пересечет предел по спецификации. Если анализы показывают, что колебания от серии к серии небольшие, рекомендуется комбинировать данные в одном статистическом предположении. Этому должно предшествовать применение соответствующих статистических тестов, с помощью которых проверяются углы наклона и отрезки прямой регрессии отдельных серий на уровне значимости $\alpha = 0,25$. Если нет возможности комбинировать данные из нескольких серий, то срок годности должен соответствовать кратчайшему сроку, в течение которого предполагается, что серии будут соответствовать своей спецификации.

Оценка должна проводиться не только в отношении определения содержания AS, но также продуктов разложения и других адекватных параметров. Там, где это имеет смысл, следует уделять внимание оценке баланса по весу.

Можно также выполнить и ограниченную экстраполяцию данных из долгосрочных исследований за временной период, кроме представленного, если можно подкрепить эту предпосылку с помощью данных из ускоренных испытаний. Каждый случай использования экстраполяции должен быть обоснован (механизм разложения, пригодность математической модели, объем серий, наличие вспомогательных результатов испытаний стабильности и т.п.).

Экстраполяция результатов AS/MP

Если результаты долгосрочных исследований подкреплены результатами ускоренных или промежуточных испытаний, можно время до повторных испытаний AS/срок годности MP расширить за рамки срока, подтвержденного результатами долгосрочных исследований. Допускается и принимается экстраполяция результатов, в два раза превышающих подтвержденные сроки, однако не больше, чем на 12 месяцев (см. Приложение 1). При этом необходимо учитывать изменения по отдельным испытаниям, колебания значений результатов, предлагаемые условия хранения и масштаб проведенных статистических анализов.

4. Стабильность MPs - „In-use“

Цель исследования стабильности в употреблении („in-use“) – доказать, что разбавленный/перерастворенный препарат или открытый препарат многоразового применения соответствует утвержденной спецификации в течение всего рекомендованного срока годности. Речь идет о препаратах, у которых за счет повторного открытия и закрытия упаковки может содержимому угрожать микробная контаминация либо могут произойти физические и химические изменения.

Несмотря на то, что европейская фармакопея Ph. Eur. и европейские директивы допускают риск влияния на качество препарата после открытия, не существует единая форма для определения и проведения исследования стабильности в употреблении “in-use”. Руководство CPMР/2934/99 только пытается выделить определенные рамки испытаний.

Регистрационное досье для препарата многоразового применения должно, тем не менее, содержать либо данные по стабильности, на основании которых принят срок годности в употреблении “- in-use”, либо обоснование того факта, почему не был определен срок годности.

Испытания проводятся на по меньшей мере 2 наработочных (пилотных) сериях, у одной из которых срок годности при хранении - “shelf life”- должен приближаться к окончанию. В случае нескольких форм выпуска или размеров упаковки следует выбрать форму, максимально склонную к изменению. Исследования должны в максимальной степени имитировать употребление препарата на практике. Условия хранения должны в течение всего срока соответствовать рекомендованным условиям (т.е., в SPC и PIL). Испытания следует проводить не только в конце действия срока годности, но и в нескольких других точках испытания. Чаще всего контролируются следующие параметры:

- физические – цвет, прозрачность, целостность упаковки, размер частиц
- химические – содержание AS, содержание консервантов и антиоксидантов, уровень продуктов разложения
- микробиологические – общее содержание микроорганизмов или стерильность.

5. Текущая стабильность /“On going“/

В конце 2005 года опубликовала Европейская комиссия дополненный текст главы 6. базового руководства ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных средств - GMP (*Part I: Basic Requirements for Medicinal Products*), касающихся правил по текущему контролю стабильности распространенных лекарственных препаратов (по API были приведены уже в приложении 18 – сегодня в *Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials*). Целью непрерывной программы по исследованиям стабильности должна быть возможность обнаружить любое изменение стабильности (например, в общем уровне или профиле примесей, профилю растворения и т.д.) после вывода препарата на рынок (то есть, на протяжении его срока годности - *shelf life period*). Речь идет об обнаружении любых изменений, которые могли бы быть связаны с прописью препарата, несмотря на то, что продукт хранился при рекомендованных условиях.

Текущий контроль стабильности преимущественно направлен на готовый препарат в обычной упаковке, в которой он выходит на рынок. Рекомендуется, однако, взвесить вопрос включения в такую программу и нерасфасованного готового (*bulk*) препарата (что означает дать оценку и рассматривать влияние на стабильность в условиях окружающей среды, если, например, „балк” продукция перед операцией по упаковке находится на длительном хранении или поставляется с места производства на место упаковки и т.п.). Следует также рассмотреть вопрос таких исследований по полупродуктам в ситуации, если последние находились на длительном хранении или использовались через длительное время („*over prolonged periods*“). Стабильность восстановленного препарата рассматривается в процессе разработки препарата и нет необходимости проводить ее мониторинг на базе „*on going*“ (тем не менее, в случае необходимости можно проводить мониторинг стабильности и у восстановленных препаратов).

Текущая программа исследования стабильности должна быть описана в плане (*protocol*), а ее проведение формально описано в отчете (*report*). Задействованное оборудование (кроме прочего, шкаф/камера) должно соответствовать требованиям GMP, пройти квалификацию и проходить планово-профилактический ремонт.

План текущей программы исследования стабильности должен охватывать весь период срока годности (вплоть до его окончания) и, по меньшей мере, включать:

- число серий (в зависимости от формы выпуска и разных объемов серий)
- соответствующие аналитические методы – физические, химические, микробиологические, биологические
- критерии приемлемости
- ссылки на аналитические методы
- описание системы укупорки первичной упаковки
- интервалы между анализами (временные точки тестирования)
- описание условий хранения (стандартизованные – в соответствии с руководством ICH по долгосрочным исследованиям стабильности)
- подробности по обращению с образцами (время между извлечением из шкафа и проведением анализа)
- по необходимости другие параметры, специфические для данного препарата

Протокол текущей программы по исследованиям стабильности может отличаться от протокола первоначальных долгосрочных исследований стабильности, представленного в

досье в ходе процедуры по регистрации (например, периодичность испытаний/актуализация руководства ICH). Любые различия между названными протоколами должны быть обоснованы.

Число серий и периодичность испытаний должны предоставлять достаточный объем информации для проведения тренд-анализа. Если не обосновано иначе, в программу исследования стабильности необходимо включить не меньше одной серии в год по всем формам выпуска изготавливаемого препарата и всем типам внутренней упаковки (за исключением случаев, когда в конкретном текущем году не выпущено ни одной серии). В обоснованных случаях можно и здесь использовать метод заключения в скобки /bracketing/ или матрицирования /matrixing/ (эрудированное обоснование должно быть включено в протокол). Для препаратов, у которых долгосрочный контроль стабильности обычно требует проведение испытаний на животных, а адекватный альтернативный провалидированный метод отсутствует, можно для определения периодичности испытаний воспользоваться методом соотношения риск/польза (*risk-benefit approach*).

Программа исследования стабильности должна охватывать состояния наихудшего случая. В определенных ситуациях необходимо в текущую программу по стабильности включить и другие серии сверх задействованных – например, после каждого значительного изменения или значительного отклонения от процесса обработки или упаковки. Любая операция по переработке (*reworking*), повторной обработке (*re-processing*) или извлечения и повторного использования (*recovery operation*) служит поводом для рассмотрения вопроса о включении перечисленных серий в программу.

Результаты текущего исследования стабильности следует предоставлять ключевым сотрудникам, в первую очередь, уполномоченному лицу, причем и в тех случаях, когда исследования проводятся в другом месте, чем производство нерасфасованной или готовой продукции (письменный договор в соответствии с требованиями GMP). Результаты должны быть в наличии по месту производства также для целей контроля со стороны уполномоченного государственного органа. Соответствующему компетентному уполномоченному органу следует сообщать о любых подтвержденных результатах за пределами по спецификации (OOS), достоверно негативных или нетипичных трендах (с надзорным органом также необходимо консультироваться по вопросам дальнейшей судьбы препарата на рынке или его отзыву).

Совокупность всех полученных данных (в том числе и временных мер в ходе программы) необходимо сохранять в письменном виде; они являются предметом дальнейшей оценки внутри фирмы (самоинспекции и проверка качества продукции).

6. Требования к данным по условиям хранения, приводимым на упаковке лекарственных препаратов

Для заявления условий хранения не допускается использование таких определений, как „хранить в обычных условиях” или „хранить при комнатной температуре”. Заявление должно соответствовать национальным или региональным требованиям. В ЕС подобные требования приведены в руководстве CPMP/QWP/609/96. Цель данного руководства – принять для всего Европейского Союза единую форму информации по условиям хранения, которая приводится на упаковке, в инструкции - вкладыше (PIL) и инструкции по медицинскому применению (SPC).

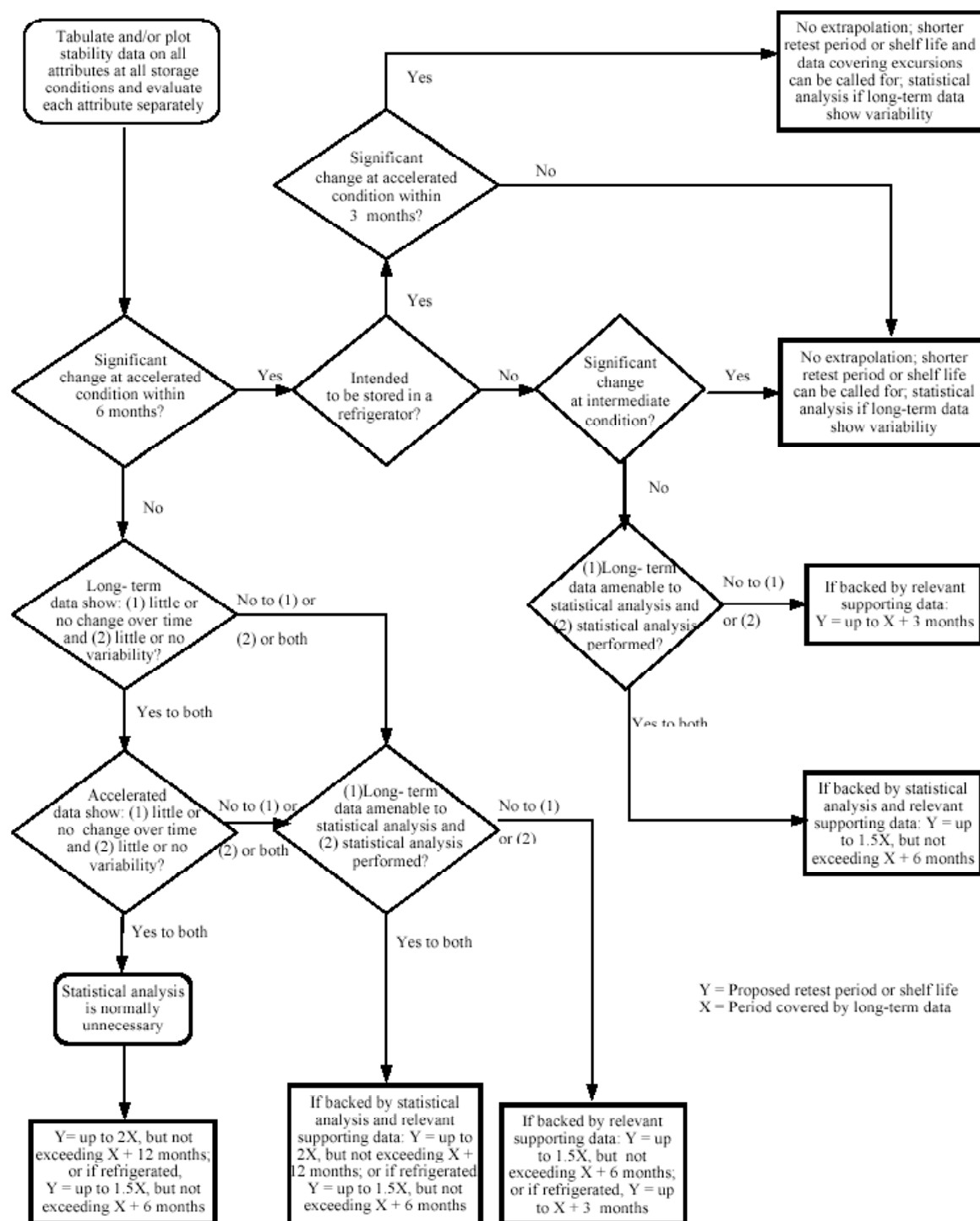
Информация на упаковке зависит от типа, условий и результатов проведенных исследований стабильности. Основная и дополнительная информация по хранению приведена в таблицах, содержащихся в приложении. Другая информация по условиям хранения приемлема только в случае ее совершенной необходимости и, если оговорено, что исходные данные о хранении неприменимы. Альтернативный проект должен подтверждаться соответствующей информацией и должен быть реально осуществимым на практике.

Подробная информация проведена в Приложении 2.

Заключение

Проведение исследований стабильности подтверждает информацию о сроке годности лекарственных препаратов и активных веществ. Предписанные методы для их проведения представляются практичными с учетом их стандартизации и весьма полезными при разработке, регистрации и производстве лекарственных средств.

Приложение №1: Рекомендованное дерево решений для экстраполяции срока годности



Приложение №2: Рекомендованные данные по условиям хранения, указанные на упаковке лекарственных препаратов

Стабильность, подтвержденная при...	Предусмотренная маркировка	Дополнительная маркировка *
25 °C / 60 % RV (долгоср.) и 40 °C / 75 % RV (ускор.) или 30 °C / 65 % RV (долгоср.) и 40 °C / 75 % RV (ускор.)	не приводить никакой маркировки ***	в холодильнике не хранить, беречь от мороза
25 °C / 60 % RV (долгоср.) и 30 °C / 60 % RV (ускор.) или 30 °C / 65 % RV (долгоср.)	хранить при температуре до 30 °C	в холодильнике не хранить, беречь от мороза
25 °C / 60 % RV (долгоср.)	хранить при температуре до 25 °C	в холодильнике не хранить, беречь от мороза
5 °C ± 3 °C (долгоср.)	хранить в холодильнике или хранить и транспортировать в холодильнике **** **	беречь от мороза
температура ниже 0 °C	хранить в морозильнике или хранить и транспортировать в морозильнике **** **	

* В зависимости от лекарственной формы и свойствах препарата может появиться риск ухудшения качества вследствие физических изменений, если препарат подвержен воздействию низких температур. В некоторых случаях низкие температуры также могут влиять на упаковочную емкость препарата. В таких случаях необходимо предусмотреть такую возможность с помощью дополнительной маркировки.

** В тексте SPC и листке - вкладыше следует уточнить температурный интервал, напр. (2-8 °C)

*** В тексте SPC и листка-вкладыше в таком случае следует указать: „Данный препарат не требует особых условий хранения.“

**** От результатов ускоренных исследований стабильности (при 25 °C/60 % отн. вл. -RV) зависит необходимость хранения препарата в холодильнике и в ходе транспортировки. Такое предупреждение приводится только в исключительных случаях.

***** Настоящее предупреждение приводится только в тех случаях, если несоблюдение предусмотренной температуры в ходе транспортировки является критическим для препарата.

Причина	Дополнительная информация на упаковке (в зависимости от типа упаковки) *
Влагочувствительность напр., пластиковые флаконы	Хранить в хорошо закрытой упаковке***
Влагочувствительность напр., блистеры	Хранить в оригинальной внутренней упаковке
Светочувствительность ** напр., непрозрачные блистеры	Хранить в оригинальной внутренней упаковке
Светочувствительность ** напр., прозрачные блистеры	Хранить внутреннюю упаковку в пачке

* Обоснование такой дополнительной маркировки следует привести в инструкции-вкладыше (напр., „Хранить в хорошо закрытом флаконе, чтобы препарат был защищен от влажности воздуха.“ „Хранить в оригинальной внутренней упаковке, чтобы препарат был защищен от света.“) и, по возможности, привести информацию также на наружной упаковке препарата.

** Подробная информация по оценке светочувствительности содержится в Руководстве Q1B и CPMP/ICH/279/95

*** Следует приводить конкретное наименование внутренней упаковки (напр., флакон, блистер)

VI. GMP для лекарственных средств на основе растительного сырья

Введение

Исходными материалами для производства лекарственных средств из растительного сырья (herbal medicinal products) могут быть лекарственные растения (medicinal plants), растительные субстанции (herbal substances) или препараты на их основе (herbal preparations). Объем требований по производству растительных продуктов в значительной степени зависит от комплексного и, часто, изменчивого характера исходных материалов. Эти требования описаны с помощью трех „надлежащих практик”[”]:

- Volume 4: Good manufacturing practices - Medicinal products for human and veterinary use
 - Part I: Basic Requirements for Medicinal Products & Annex 7: Manufacture of Herbal Medicinal Products (GMP-FP)
 - Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (GMP-API)
- EMEA/HMPC/246816/2005: Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP)

Требования к качеству лекарственных средств из растительного сырья описаны, кроме перечисленных выше документов, и в руководствах EMEA:

- CPMP/QWP/2820/00 & EMEA/CVMP/815/00: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products
- CPMP/QWP/2819/00 & EMEA/CVMP/814/00: Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products

Производитель лекарственных средств из растительного сырья должен обеспечить применение соответствующей надлежащей практики для производства всех растительных продуктов. Для этой цели можно воспользоваться классификацией требований к отдельным действиям в соответствии со следующей таблицей:

Действие	GACP	GMP - API	GMP - FP
Культивирование и сбор растений, водорослей, грибов и лишайников	+		
Разрезка, измельчение, сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и экстрагирование из растений		+	+
Кумуляция и обработка экссудатов /выпотов/		+	+
Дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация растительных субстанций		+	+
Переработка в лекарственную форму, включая также упаковку готового препарата			+

В связи с тем, что проблематике GACP посвящена отдельная лекция, в настоящей лекции будут рассмотрены общие и специфические требования GMP по лекарственным средствам из растительного сырья (GMP - FP), а именно для следующих областей:

- обеспечение качества (QA)
- персонал
- помещение и оборудование
- документация
- технологический процесс
- контроль качества (QC)
- производство и анализ по контракту
- рекламации и отзыв продукции
- аудиты качества

Обеспечение качества

Система QA представляет собой совокупность всех предусмотренных мер с целью обеспечения перечисленных ниже аспектов производства лекарственных средств:

- производитель должен выпускать лекарственные средства
 - соответствующие своему назначению
 - соблюдающие требования регистрационной документации
 - безопасные, эффективные и качественные
- производитель должен иметь достаточное количество компетентного персонала, соответствующие рабочие помещения и оборудование
- ответственность за качество лежит на руководстве компании, но требует и активного участия персонала компании, поставщиков и дистрибьюторов
- к основополагающим требованиям QA относятся
 - лекарственные средства разрабатываются при соблюдении принципов GMP
 - производственные и контрольные операции четко документируются; принципы GMP внедрены

- обязанности руководящих сотрудников заранее определены
- обеспечено производство, закупка, использование соответствующего исходного сырья и упаковочных материалов
- проводятся испытания полупродуктов, ИРС и валидация
- готовая продукция изготавливается и контролируется в соответствии заранее принятых процедур
- лекарственные препараты продаются и распространяются только после сертификации и выдачи разрешения на реализацию QP
- хранение, дистрибьюция и обращение с лекарственными препаратами не должны ставить под угрозу их качество на протяжении всего срока годности
- определены методики проведения внутренних инспекций и аудитов качества, назначение которых - дать оценку эффективности и действенности системы QA
- качество выпускаемых продуктов следует регулярно проверять

Персонал

Все системы качества так же, как и GMP, внедрены, поддерживаются и совершенствуются только людьми.

Организация

- достаточное количество персонала, обладающего соответствующей квалификацией и опытом
- степень ответственности персонала не должна ставить под угрозу качеству продукции
- организационная схема
- описание должностных обязанностей (компетенция, ответственность) в должностных инструкциях
- круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики без дублирования сфер ответственности
- взаимная независимость должностей руководителей, ответственных за
 - производство
 - QC
- должна быть представлена должность QP

Обязанности

- уполномоченное лицо (QP)
 - должно ручаться, что каждая серия лекарственных средств, выпущенная в ЕС, произведена и испытана/ проверена в соответствии с директивами и торговой лицензией

- должно ручаться, что каждая серия лекарственных средств, произведенных вне ЕС, прошла импортирующей стране соответствующий контроль
- зафиксировать в реестре любую выдачу разрешения на реализацию
- QR должно быть постоянно к услугам производителя
- обязанности QR могут быть переданы только другому QR
- руководитель производственного подразделения
 - обеспечивает производство и хранение продукции
 - утверждает инструкции и обеспечивает их строгое выполнение
 - обеспечивает контроль протоколов производства серии
 - обеспечивает проведение техобслуживания
 - обеспечивает проведение валидации
 - обеспечивает проведение обучения и тренинга персонала
- руководитель отдела QC
 - одобряет или отбраковывает исходное сырье, упаковочные материалы и продукты
 - оценивает протоколы контроля серий
 - обеспечивает проведение всех необходимых испытаний
 - утверждает спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики, связанные с QC
 - утверждает результаты и проводит текущий контроль за работой сторонних контрольных лабораторий, работающих по контракту
 - обеспечивает проведение техобслуживания
 - обеспечивает проведение валидации
 - обеспечивает проведение обучения и тренинга персонала
- руководители производственного отдела и отдела QC совместно обеспечивают
 - утверждение инструкций, письменных методик и других документов
 - текущий контроль за окружающей средой на производстве
 - соблюдение гигиены труда
 - валидация процессов
 - обучение и тренинг
 - утверждение поставщиков исходного сырья и надзор за ними
 - утверждение производителей, работающих по контракту, и надзор за ними
 - определение условий хранения и надзор за их соблюдением
 - сохранение протоколов

- надзор за соблюдением требований GMP
- инспектирование, расследование дефектов и отбор проб в целях текущего контроля за качеством продукции

Обучение

- обучение персонала, служебные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях
- основное обучение по теории и практике GMP и QA
- специализированное обучение в соответствии с закрепленными обязанностями
- регулярное повторение обучения
- регулярная проверка практической эффективности обучения
- учебные программы, утвержденные руководителем производства или отдела контроля качества
- протоколы обучения следует сохранять
- инструктаж посетителей (гигиенические требования, использование защитной одежды, поведение)

Гигиенические требования к персоналу

- гигиенические правила должны описывать
 - состояние здоровья
 - гигиенические навыки
 - одежда персонала
- каждый поступающий на работу должен пройти медицинское обследование; последующие медосмотры проводятся в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала
- необходимо наличие инструкций, в соответствии с которыми обеспечена информированность производителя о таком состоянии здоровья сотрудника, которое может повлиять на качество продукции
- ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не может быть занят в производстве лекарственных средств
- каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям
- в производственных зонах, зонах хранения и контрольных лабораториях запрещено
 - есть, пить, жевать или курить
 - хранить еду, напитки, табачные изделия, личные лекарственные средства
- запрещены все действия, нарушающие гигиенические требования
- следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией/оборудованием

Помещения и оборудование Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

- окружающая среда с минимальным риском контаминации
- ремонт и эксплуатация не должны представлять никакой опасности для качества продукции
- уборка или дезинфекция в соответствии с СОПами
- освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими
- защита от проникновения насекомых или животных
- меры по предотвращению входа посторонних лиц
- зоны производства, хранения и QC не должны использоваться как проходные для персонала, который в них работает

Производственная зона

- в производственных помещениях запрещается производство другой продукции, чем лекарственные средства
- производство должно проходить в помещениях, планировка которых соответствует логической последовательности технологических операций с минимизацией риска
 - подмен
 - пропуска или неправильного выполнения производственной операции
- исключение перекрестной контаминации
- внутренние поверхности комнаты там, где материалы подвержены влиянию окружающей среды:
 - должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках
 - от них не должны отделяться частицы
 - должны легко и эффективно очищаться и, при необходимости, дезинфицироваться
- трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие инженерные системы должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку
- доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон
- стоки должны быть соответствующих размеров
- следует избегать открытых сливных желобов
- эффективная вентиляция, регулирование температуры, влажности, фильтрации в зависимости от характера

продукции, производимых операций и внешней окружающей среды

- взвешивание исходного сырья должно проводиться в отдельной комнате
- специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки в тех случаях, когда происходит образование пыли (отбор проб, взвешивание, смешивание и операции с необработанными растениями)
- ИПС можно проводить внутри производственной зоны без угрозы для производства

Складские зоны

- достаточная вместительность, упорядоченное хранение различных категорий материалов
- обеспечение и контроль надлежащих условий хранения (T, RH)
- защита материалов от воздействия погодных условий (рампы)
- возможность очистки тары с продукцией в зонах приемки
- отдельные зоны для
 - материалов в карантине
 - одобренных растительных материалов
 - лекарственное растительное сырье (crude plants)
- эффективная защита от
 - распространения животных и микроорганизмов
 - ферментации/заплесневения
- зона должна быть хорошо вентилируемой, а емкости (тара) должны быть расположены таким образом, чтобы обеспечивать свободную циркуляцию воздуха
- особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения (пыль)
- наличие отдельной зоны для отбора проб исходного сырья с предотвращением контаминации или перекрестной контаминации
- изолированные зоны для материалов/продуктов
 - отбракованных
 - рекламируемых
 - возвращенных
- безопасное хранение печатных упаковочных материалов в зонах, защищенных от несанкционированного входа

QC

- лаборатории QC должны быть отделены от производственных зон
- контрольные лаборатории должны быть достаточно просторными для
 - предотвращения путаницы и перекрестной контаминации
 - хранения образцов и протоколов

защиты чувствительных приборов

Вспомогательные зоны

- комнаты отдыха и столовые должны быть отделены от других зон
- раздевалки, умывальные и туалеты должны соответствовать численности персонала
- туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами
- мастерские должны быть отделены от производственных зон
- запасные части и инструменты должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или шкафах

Оборудование

- проект, конструкция, размещение и обслуживание в соответствии с предусмотренным назначением
- работы по ремонту и техобслуживанию оборудованию не должны представлять опасности для качества продукции
- простота и тщательность очистки в соответствии с СОП
- оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии
- оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, не должно быть источником контаминации
- оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации
- части оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества (совместимость с экстракционными растворителями)
- весы и средства измерения с соответствующим диапазоном и точностью
- средства измерения, весы, записывающие и контрольные приборы следует через определенные промежутки времени калибровать с составлением протоколов
- стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы (среда, направление потока)
- водоводы должны проходить санитарную обработку
- неисправное оборудование должно быть ясно промаркировано как таковое

Документация

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы QA. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии. Спецификации, производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не должны содержать ошибок и должны быть в наличии в письменном виде при соблюдении четкости документов.

Общие требования

- документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. Они должны строго соответствовать регистрационной документации
- документы должны быть утверждены, подписаны и датированы уполномоченными на это лицами
- содержание документов должно быть однозначным; их название, тип и назначение должны быть ясно изложены
- расположение документов должно быть упорядоченным для простоты контроля
- копии должны быть ясными и разборчивыми
- копирование рабочих документов с оригинала не должно приводить к возникновению ошибок
- регулярный пересмотр и актуализация
- должна существовать система, предотвращающая ошибочное применение утративших силу документов
- документация не должна быть только рукописной
- внесение данных в документ должно быть ясным, четким и нестираемым
- любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации (при необходимости следует указать и причину изменения)
- протоколы следует заполнять сразу после выполнения соответствующего действия
- документы сохраняются по крайней мере 1 год после истечения срока годности готовой продукции
- данные могут быть записаны в электронной форме, фотографически или другим надежным способом

Спецификации

- существуют на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости - на полупродукты и нерасфасованную продукцию
- спецификации на исходное сырье и первичные или печатные упаковочные материалы содержат
 - описание материалов, включающее
 - присвоенное наименование и ссылку на внутренний код
 - ссылку на фармакопею или стандарт качества
 - названия утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя продукции
 - образец печатных материалов
 - ссылку на чертеж для первичных упаковочных материалов
 - способ отбора проб или ссылка на методики
 - качественные и количественные параметры с указанием допустимых пределов
 - условия хранения и меры предосторожности

- максимальный период хранения до повторного контроля
- спецификации на готовую продукцию включают:
 - название и референтный код
 - состав или ссылку на него
 - описание лекарственной формы (ингредиента) и подробные сведения об упаковке
 - указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылка на методики
 - качественные и количественные параметры с указанием допустимых пределов
 - условия хранения и меры предосторожности
 - срок годности
- спецификация на исходное растительное сырье/препараты на его основе должна содержать
 - ботаническое название (род, вид, подвид/сорт и имя автора), а также другую информацию (название разновидности, хемотип и т.п.)
 - подробные данные о происхождении растения (страна/регион произрастания, способ культивирования, время сбора, методики сбора, используемые пестициды, радиоактивная контаминация и т.п.)
 - используется ли все растение или только его часть
 - способ сушки растения
 - макроскопическое и микроскопическое описание растения
 - испытания на подлинность (активные ингредиенты, маркеры); специфические испытания необходимы, если существует возможность разбавления, подделки, подмены растительных ингредиентов
 - содержание воды в растительном сырье
 - определение содержания (компоненты с известной терапевтической активностью, маркеры)
 - определение контаминации пестицидами (Ph.Eur., другие)
 - испытания по определению микробной контаминации, в том числе определение содержания афлатоксинов и степени поражения вредителями
 - испытания на наличие тяжелых металлов и других контаминантов
 - испытания на наличие инородных примесей
 - другие дополнительные испытания в соответствии с Eur.Pharm

Производственная рецептура и технологические инструкции

- существуют на каждый производимый препарат и каждый объем серии
- производственная рецептура включает:
 - наименование продукции со ссылкой на спецификацию
 - объем серии, описание препарата, лекарственной формы, содержания активного ингредиента
 - перечень всего используемого исходного сырья и технических веществ (название, референтный код, количество)
 - ожидаемый выход готовой продукции (допустимые пределы) и по возможности выходы полупродуктов
- технологические инструкции включают:
 - данные о месте ведения процесса и основном оборудовании
 - методы или ссылки на методы подготовки оборудования (очистка, монтаж, калибровка, стерилизация)
 - технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие, главным образом, такие, как
 - предохранительное просеивание/устранение инородных материалов о процессы очистки/выборка растительных материалов до хранения или производства
 - любое вмешательство с целью снижения уровня микробной контаминации или другой инвазии (с указанием допустимых пределов)
 - операции, которые проводятся с исходным растительным сырьем (очистка, сушка, измельчение и просеивание) с приведением
 - * времени и температуры сушки
 - * метода достижения нужного гранулометрического состава
 - подробные данные относительно
 - * используемого растворителя
 - * времени и температуры экстракции
 - * методов концентрирования препарата и т.п.
 - инструкции по ИРС с указанием допустимых пределов для результатов
 - требования к хранению нерасфасованной продукции (тара, маркировка и специальные условия хранения, где это требуется)
 - особые меры предосторожности

Инструкции по упаковке

- для каждого препарата, размера и типа упаковки включают:
 - наименование продукта
 - описание его лекарственной формы и содержания активного ингредиента, где это необходимо
 - размер упаковки (штуки, масса или объем продукта)
 - перечень всех упаковочных материалов (наименования, референтные коды и количество)
 - образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности
 - особые меры предосторожности (проверка зоны и оборудования)
 - описание процесса упаковки
 - ИРС с допустимыми пределами и инструкциями по отбору проб

Протоколы производства серий

- составляются на каждую изготовленную серию или ее часть
- способ ведения протоколов должен быть определен заранее
- каждый протокол должен содержать номер изготовленной серии
- перед началом технологического процесса следует запротоколировать контроль оборудования и рабочей зоны
- содержат по крайней мере следующие данные:
 - наименование продукции
 - дату и время начала и завершения основных промежуточных стадий технологического процесса
 - фамилию лица, ответственного за каждую стадию технологического процесса
 - фамилию оператора различных важных этапов технологического процесса (проведение и контроль)
 - номер серии и/или номер аналитического протокола, а также фактически отвешенное количество каждого исходного сырья, регенерированного или переработанного материала
 - предыдущий продукт, который перерабатывался на данном оборудовании
 - перечень технологических операций и задействованного оборудования
 - протокол контрольных операций /ИРС/ с результатами и фамилиями лиц, выполнивших их
 - выход продукции на различных стадиях производства
 - подробные сведения о проблемах и отклонениях с письменным заключением ответственного лица

Протоколы упаковки серий

- состояются на каждую изготовленную серию или ее часть
- способ ведения протоколов должен быть определен заранее
- протокол должен содержать номер серии, количество нерасфасованной продукции и планируемое количество готовой продукции
- перед началом любой операции по упаковке должен быть запрототоколирован контроль технологического оборудования и рабочей зоны (устранение остатков предыдущих продуктов и материалов)
- содержат по крайней мере следующие данные:
 - наименование продукции
 - дату и время операций по упаковке
 - фамилию лица, ответственного за операции по упаковке
 - фамилии операторов различных важных этапов упаковки
 - протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, результаты ИРС
 - подробные сведения об упаковке (оборудование, упаковочные линии)
 - предыдущий продукт, упаковка которого проводилась на упаковочной линии
 - образцы использованного печатного упаковочного материала с указанием номера серии, срока годности и других дополнительных печатных надписей
 - подробные сведения о проблемах и отклонениях с письменным заключением ответственного лица
 - количество, референтный код или идентификация печатного упаковочного материала, количество поврежденных или возвращенных упаковочных материалов и выход готовой продукции

СОП и протоколы

- СОП по приемке и протоколы на получение каждой поставки исходного сырья, первичного и печатного упаковочного материала
- СОП по маркировке, карантинному хранению и хранению материалов
- СОП по отбору проб
- СОП по испытаниям исходного сырья, упаковочных материалов и продуктов на разных стадиях технологического процесса
- СОП по одобрению или отбраковке исходного сырья, упаковочных материалов и продуктов
- СОП по выдаче разрешения на реализацию готовой продукции QP

- протоколы дистрибуции каждой серии готовой продукции
- СОП по действиям и протоколам
 - валидация
 - монтаж технологического оборудования и метрологическая поверка
 - техобслуживанию, очистка и санитарная обработка
 - подготовка, обучение и тренинг персонала, одежда и личная гигиена
 - контроль рабочей среды
 - меры по борьбе с паразитами, вредными насекомыми и мелкими животными
 - рассмотрение претензий и/или рекламаций
 - отзыв продукции из обращения
 - обращение с возвращенной продукцией
- инструкции по обслуживанию оборудования и приборов
- журналы оборудования и приборов

Технологический процесс Технологический процесс включает изготовление лекарственного средства из растительного сырья/препарата на его основе при необходимости с добавлением витаминов и минеральных веществ. Отдельные технологические операции должны проводиться в соответствии с четко установленными методиками при соблюдении принципов GMP в целях получения продукции требуемого качества, а также соответствовать требованиям лицензии на производство и регистрационной документации.

Общие требования

- технологический процесс должен осуществляться и контролироваться компетентными лицами
- все действия с материалами и продуктами должны осуществляться в соответствии с письменными методиками с составлением протокола
- исходные и упаковочные материалы контролируются на соответствие с заказом
- тара должна быть очищена и промаркирована
- поврежденный материал расследуется с составлением протокола и сообщением в отдел QC
- материал и готовая продукция после получения или завершения производства должны содержаться в карантине
- если закупается промежуточная и нерасфасованная продукция, то с ней следует обращаться как с исходным сырьем
- все исходные вещества, упаковочные материалы и продукты должны храниться в соответствующих условиях и в определенном порядке с разделением по сериям
- оборачиваемость складского запаса в соответствии с принципом FIFO

- проверка выходов и сопоставление с количеством исходного сырья
- работы с различной продукцией не должны осуществляться одновременно или последовательно в одном и том же помещении (подмена, перекрестная контаминация)
- защита материалов и продуктов от контаминации
- особые меры предосторожности при работе с пылеобразующими материалами
- маркировка всех материалов, емкостей, оборудования и комнат
- контроль транспортных трубопроводов и оборудования, применяемого для транспортирования продукции
- отклонения расследуются ответственным сотрудником производственного подразделения/QC
- доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу
- исключение производства другой продукции, чем лекарственные средства

Предотвращение перекрестной контаминации

- должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией
- для этого используются технические или организационные меры, например:
 - изготовление в отдельных зонах или с разделением во времени (по кампаниям) с последующей очисткой рабочей зоны
 - обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами
 - сведение к минимуму рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха
 - использование специальной защитной одежды
 - методики очистки и деконтаминации с известной эффективностью
 - использование „закрытых технологических систем”
 - испытание на наличие остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования
- эффективность мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации следует периодически проверять

Валидация

- валидационные исследования следует проводить в соответствии с СОП
- результаты и заключения должны быть запротоколированы
- проверяется воспроизводимость качества при введении нового процесса

Исходное сырье

- существенные изменения (производственной рецептуры, исходного сырья или оборудования) должны пройти валидацию
- процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации
- исходное сырье следует закупать только у утвержденных поставщиков и производителей, указанных в соответствующих спецификациях
- с производителем и поставщиком следует обсудить
 - изготовление и контроль соответствующего исходного сырья
 - требования к обращению, маркировке и упаковке
 - действия при рекламациях
 - отклонение несоответствующих партий
- контроль тары в поставленной партии (целостность упаковки и пломб, маркировку)
- если одна поставка сырья состоит из разных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование
- маркировка исходного сырья на этикетке:
 - название и при необходимости внутризаводской референтный код
 - номер серии, присвоенный при получении
 - статус содержимого (например: в карантине, на испытании, разрешено, отбраковано)
 - срок годности или дата повторного контроля
- проверка идентичности содержания каждой единицы упаковки
- каждый контейнер с растительным сырьем должен пройти испытания на
 - разбавление (подделку)/замену
 - наличие инородных материалов (металлические, стеклянные предметы, части животных, экскременты, камни, песок, признаки гниения/разложения и т.п.)
- единицы упаковки, из которых взята проба, должны быть промаркированы
- разрешается использование только одобренных соответствующих исходных материалов
- развеска исходного сырья должна выполняться только уполномоченными на это лицами в соответствии с письменными методиками (точность количества, чистые и правильно промаркированные емкости)
- каждое количество исходного сырья проходит независимый контроль с составлением протокола
- исходное сырье, отпущенное на определенную серию продукции, содержат вместе и маркируют как целое

- на переработку допускаются только такие растительные материалы, которые соответствуют GMP и регистрационному досье

Производство промежуточной и нерасфасованной продукции

- перед началом любой технологической операции проверяется чистота рабочей зоны и технологического оборудования (отсутствие исходного сырья, продукции или документации)
- промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в соответствующих условиях
- критические процессы должны пройти валидацию
- должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль - IPC и контроль окружающей среды
- отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и расследовано

Упаковочные материалы

- закупка, обращение и контроль первичного и печатного упаковочного материала проводится так же, как по исходному сырью
- печатные упаковочные материалы должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц
- разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать в закрытой таре для предотвращения путаницы
- каждой серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный знак
- просроченный или вышедший из употребления первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить с составлением протокола

Операции по упаковке

- сведение к минимуму риска перекрестной контаминации, путаницы или подмены продукции
- операции по упаковке различной продукции следует физически отделить
- перед началом операций по упаковке проверяются рабочая зона, упаковочные линии и оборудование на чистоту (отсутствие продуктов, материалов или документации) с записью в протоколе
- наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте
- все продукты и упаковочные материалы проверяются при поставке в отдел упаковки по количеству, идентичности и качеству
- упаковки, подлежащие наполнению, должны быть чистыми

- этикетирование должно осуществляться непосредственно после наполнения и укупорки первичной упаковки
- способ манипуляции должен исключить путаницу, смешивание продуктов или ошибочное этикетирование
- нанесение печати на готовую продукцию проходит контроль с записью в протокол
- особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток с дополнительным нанесением печати вне упаковочной линии (этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток)
- контроль правильности и надежности работы электронных считывающих устройств (контроль кодов, счетчики этикеток и т.п.)
- информация на упаковочных материалах, нанесенная путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света (выгоранию) и стиранию
- контроль продукции на линии во время упаковки должен включать проверку:
 - общего внешнего вида упаковок
 - комплектности упаковки
 - наполнение нужного продукта в соответствующие упаковки
 - правильность нанесения любой печати
 - правильность функционирования контрольных устройств на линии
- образцы, взятые с упаковочной линии, не должны возвращаться обратно
- если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, продукцию можно снова вернуть в процесс после проведения расследования с записью в протокол
- необычное расхождение между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом единиц готовой продукции должно быть расследовано и объяснено перед реализацией
- неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения - запротоколирован
- неиспользованный материал без дополнительной печати можно вернуть на склад с записью в протокол

Готовая продукция

- карантин в условиях, установленных производителем
- после выдачи разрешения на реализацию хранится в условиях, установленных производителем
- отбракованный материал и продукцию необходимо четко промаркировать и хранить отдельно в зонах с ограниченным доступом

Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы

- отбракованные материалы и продукты можно вернуть поставщикам, переработать или уничтожить (СОП)
- переработка отбракованной продукции
 - только в исключительных случаях
 - без влияния на качество готовой продукции
 - продукт должен соответствовать спецификации
 - в соответствии с установленной методикой и записью в протокол
- QC определяет необходимость дополнительных испытаний любой готовой переработанной продукции или продукции с включением регенерированной продукции
- возвращенная продукция, вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена с записью в протокол, если есть сомнения в том, что ее качество удовлетворительно
- возвращенная продукция удовлетворительного качества может быть продана, перемаркирована или включена в другую серию только после критической оценки всех факторов (характер продукта, условия хранения, статус, история и время) с записью в протокол
- в случае любого сомнения в отношении качества возвращенной продукции, последнюю нельзя опять вернуть в обращение

Контроль качества

К задачам QC относится отбор проб, составление спецификаций, проведение испытаний, а также организационной деятельностью, документированием и процедурами выдачи разрешений. QC не ограничивается только лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом для удовлетворительной работы отдела QC считается его независимость от производственного отдела.

Общие требования

- каждый владелец лицензии на производство должен иметь независимый отдел QC
- руководитель отдела QC должен иметь соответствующую квалификацию и опыт
- QC должен иметь одну или несколько контрольных лабораторий
- отдел QC имеет следующие обязанности:
 - разработка, валидация и выполнение всех процедур по контролю качества
 - хранение референтных образцов исходных материалов и продуктов
 - обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и продуктами

- наблюдение за стабильностью продуктов
- участие в расследовании рекламаций в отношении качества лекарственных средств
- все эти операции осуществлять в соответствии с письменными методиками и при необходимости протоколировать
- оценка готовой продукции должна охватывать:
 - условия производства
 - результаты ИРС
 - обзор производственной документации (включая документацию по упаковке)
 - соответствие со спецификациями
 - проверку окончательной готовой упаковки
- персонал отдела QC должен иметь доступ в производственные зоны (отбор проб, расследования)

Надлежащая лабораторная практика контроля качества

- численность и квалификация персонала, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать производственной деятельности
- персонал QC должен обладать специфическими знаниями из области растительного сырья для того, чтобы уметь
 - проводить испытания по идентификации
 - узнавать примеси, наличие роста грибов, инвазии плесенью и вредителями, неединообразие в поставке растительного сырья и др.

Документация

- в распоряжении QC должна находиться следующая документация:
 - спецификации
 - методики отбора проб
 - методики проведения испытаний и протоколы о проведенных испытаниях
 - аналитические отчеты и/или сертификаты
 - данные по контролю окружающей среды
 - протоколы валидации аналитических методов
 - методики и протоколы калибровки приборов и техобслуживания оборудования
- протоколы QC о производстве серии должны сохраняться 1 год после истечения срока годности
- протоколы должны позволять оценку трендов (например, результаты анализов, выходы, результаты контроля окружающей среды)
- должны сохраняться и быть легко доступны и другие данные

Отбор проб

- письменные методики по отбору проб определяют:
 - способ отбора пробы
 - используемое оборудование
 - количество пробы

- инструкции по разделению пробы
- тип пробоотборной емкости, включая особые требования
- способ идентификации единиц упаковки с отобранными пробами
- особые меры предосторожности (стерильные или вредные вещества)
- условия хранения
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб
- контрольные образцы должны быть репрезентативными для серии; в связи с тем, что растительные лекарственные сборы представляют собой совокупность отдельных растений, отбор проб из них должен проводить персонал, обладающий особыми навыками
- могут быть также отобраны другие пробы для контроля критических этапов технологического процесса (например, его начало или окончание)
- из каждой серии готовой продукции сохраняются референтные образцы по меньшей мере 1 год после истечения срока годности (особенно в случаях, если растительное сырье не описано в Ph.Eur.)
- образцы готовой продукции хранятся в окончательной упаковке при рекомендованных условиях хранения
- образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) следует сохранять по крайней мере 2 года после выпуска готовой продукции
- количество референтных образцов должно быть достаточным для проведения полного повторного контроля

Проведение испытаний

- аналитические методы должны пройти валидацию
- полученные результаты следует протоколировать и проверять на соответствие друг другу
- все вычисления должны тщательно проверяться
- протоколы испытаний должны включать по меньшей мере следующие данные:
 - наименование материала или продукта и, при необходимости, лекарственную форму
 - номер серии и, при необходимости, название производителя и/или поставщика
 - ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний
 - результаты испытания, включая наблюдения, вычисления и ссылки на аналитические сертификаты
 - даты проведения испытаний
 - фамилии лиц, выполнивших испытание
 - фамилии проверяющих

- ясное заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе), дату и подпись ответственного лица
- ИРС проводится производственным персоналом в соответствии с методами, утвержденными QC, и протоколированием результатов
- применение и подготовка реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, референтных материалов и питательных сред в соответствии с СОП
- реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы датой приготовления и подписью
- для нестабильных реактивов и питательных сред следует указать на этикетке срок годности и условия хранения
- для титрованных растворов должны быть указаны дата последнего установления титра и последний поправочный коэффициент
- каждая упаковка вещества (реактива, референтного образца) должна быть маркирована датой получения. Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению; может быть необходимо проведение их испытания на идентичность и/или иного испытания

Контроль растительного сырья

- определение содержания
 - компонентов с известной терапевтической активностью
 - маркеров, если терапевтическая активность не известна
- проводятся испытания на микробиологическое качество, остатки пестицидов, фумигантов, токсичных металлов, инородных материалов, примесей и т.п.
- запрещено использовать окись этилена в целях деконтаминации
- испытание на радиоактивность проводится в обоснованных случаях
- аналитические методы должны быть
 - фармакопейные
 - другие (валидированные)
- должны быть в наличии референтные образцы

Контроль препаратов на основе растительного сырья

- следует использовать хроматографические методы
- проводятся испытания на микробиологическое качество, остатки пестицидов, фумигантов, растворителей, токсичных металлов и т.п.
- испытание на радиоактивность проводится в обоснованных случаях

- определение содержания
 - компонентов с известной терапевтической активностью (указать методику)
 - если терапевтическая активность не известна
 - активного маркера
 - аналитического маркера

Контроль лекарственных средств из растительного сырья

- аналитические методы должны быть валидированными (ICH/VICH)
- определение содержания
 - компонентов с известной терапевтической активностью
 - если терапевтическая активность не известна
 - активного маркера
 - аналитического маркера
 - витаминов/минералов
- если количественное определение каждого активного ингредиента невозможно, то может быть определена сумма нескольких активных ингредиентов (обосновать)
- микробиологическое качество в соответствии с Ph.Eur., периодичность тестирования необходимо обосновать

Текущий контроль стабильности (On going stability)

После того, как лекарственное средство зарегистрировано, следует проводить мониторинг его стабильности. Основанием для его проведения является контроль качества продукта на протяжении всего срока годности в целях подтверждения, что продукт будет соответствовать своей спецификации при соблюдении предусмотренных условий хранения. Такой мониторинг относится в первую очередь к готовой продукции и/или нерасфасованной продукции. Протокол текущего контроля стабильности должен включать:

- число серий (с учетом формы выпуска или объема серии)
- релевантные аналитические методы (физические, химические, микробиологические)
- критерии приемлемости
- ссылку на аналитические методы
- описание системы упаковки/укупорки
- интервалы между анализами (точки на оси времени)
- описание условий хранения
- способ обращения с образцом в интервале между извлечением из термостата и проведением анализа
- другие специфические параметры для лекарственных средств

Программа текущего контроля стабильности продуктов должна также охватывать и/или обеспечивать следующие моменты:

- число серий и частота проведения анализов должны предоставить информацию для анализа трендов (например, 1 серия продукта в год по всем формам выпуска и типам упаковок)
- можно воспользоваться принципами „bracketing/matrixing“
- программа должна охватывать наихудшие состояния процесса (такие, как изменения / отклонения от процесса, переработка, возвраты и т.п.)
- результаты должны предоставляться QP
- любые различия между результатами текущего контроля стабильности и исследований стабильности, которые были представлены в рамках регистрации, необходимо разъяснить
- все результаты OOS и негативные тренды необходимо предоставить государственному авторитетному органу и оценить их последствия для серий, которые уже выпущены в обращение
- обзор данных и результатов должен быть актуальным и в письменной форме

Производство и анализ по контракту

Общие требования

- должны быть четко оговорены, согласованы и подлежать контролю
- должен быть заключен письменный контракт на производство и/или анализ, в том числе и на все технические мероприятия
- все соглашения о производстве и анализе по контракту должны соответствовать торговой лицензии на соответствующее лекарственное средство

Заказчик

- несет ответственность за оценку способности исполнителя успешно выполнять требуемую работу и за соблюдение GMP
- предоставляет исполнителю всю необходимую информацию для проведения заказанных работ в соответствии с торговой лицензией и другими узаконенными требованиями
- гарантирует, что исполнитель полностью осведомлен о всех возможных рисках
- обязан гарантировать, что
 - вся произведенная продукция, вещества и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют своим спецификациям
 - продукция была разрешена для реализации QP

Исполнитель

- должен иметь соответствующие помещения и оборудование, необходимые знания и опыт, компетентный персонал
- производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся владельцем лицензии на производство
- должен гарантировать, что вся поставленная ему продукция и материалы пригодны для предусмотренной цели
- не должен передавать третьей стороне никакие работы без предварительной оценки и утверждения заказчиком
- не должен заниматься деятельностью, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции

Контракт

- должен определять взаимные обязательства заказчика и исполнителя в отношении производства и контроля продукции
- соглашения по техническим вопросам должны разрабатывать компетентные лица, обладающие знаниями фармацевтической технологии, аналитической химии и GMP
- все договоренности по производству и анализу должны соответствовать торговой лицензии
- должен быть определен способ выдачи разрешения на продажу серии QR
- должно быть ясно озвучено, кто является ответственным за закупку, испытания и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за ведение технологического процесса, контроль качества, отбор проб и анализ
- протоколы производства, анализов и дистрибьюции, а также референтные образцы должны храниться у заказчика или быть для него доступны
- должен позволять заказчику проводить у исполнителя инспекции и аудиты

Рекламации и отзыв продукции

Все рекламации и другая информация относительно потенциально дефектной продукции должна быть тщательно рассмотрена в соответствии с письменными методиками. На случай любых непредвиденных обстоятельств необходимо создать систему быстрого и эффективного отзыва продукции из торговой сети.

Рекламации

- должно быть назначено лицо, ответственное за работу с рекламациями и за выбор принимаемых мер
- QR должно быть поставлено в известность о любой рекламации, расследовании или отзыве продукции

- СОП по учету и рассмотрению жалоб, рекламаций и отзыву продукции
- протоколы содержат все подробности по рекламации и расследованию
- при обнаружении дефекта в одной определенной серии проверяются и другие серии
- все решения и меры по рекламации должны быть запротоколированы
- записи о рекламациях регулярно просматриваются для выявления повторяющихся проблем
- государственные авторитетные органы должны быть проинформированы о:
 - действиях, связанных с возможным ненадлежащим производством
 - ухудшенном качестве продукции
 - серьезных проблемах с качеством

Отзывы

- должно быть назначено лицо, ответственное за организацию и координацию отзыва продукции с рынка
- QR должно быть поставлено в известность об отзыве продукта
- актуальные и эффективные СОПы по организации отзывов
- необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время
- необходимо проинформировать компетентные органы всех стран, в которые могла быть поставлена отзываемая продукция
- протоколы дистрибьюции, содержащие информацию о дистрибьюторах и прямых заказчиках, а также об экспортированных препаратах и образцах для врачей, должны быть легко доступны
- отозванная продукция должна быть идентифицирована (маркировка) и храниться отдельно
- протоколы отзыва и заключительный отчет, которые должны содержать:
 - общий баланс
 - количество поставленной на рынок продукции
 - количество возвращенной продукции
- эффективность мероприятий по отзывам следует проверять

Аудиты качества

Внутренние и внешние аудиты качества проводятся в целях контроля функциональности и эффективности системы обеспечения качества, соблюдения принципов GMP, улучшения системы QA и предложения необходимых корректирующих действий. При проведении аудитов должны быть соблюдены следующие требования:

- регулярность проведения в соответствии с заранее принятым планом
- проверяются
 - персонал
 - помещения и оборудование
 - документация
 - технологический процесс, контроль качества, дистрибьюция, рассмотрение рекламаций и отзывы продукции с рынка
 - продукты и материалы
- проводятся компетентными лицами из числа сотрудников или сторонними организациями
- протоколы должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций и, при необходимости, предложения корректирующих действий

Производители лекарственных средств из растительного сырья должны проводить аудиты поставщиков растительного сырья и должны обеспечить, чтобы поставщики растительного сырья/препаратов на его основе соблюдали требования GMP, а также, чтобы все материалы были отслеживаемыми.

Заключение

Требования GMP опираются на эмпирический опыт. В целях их соблюдения необходимо внедрить эффективную систему QA с соответствующей привязкой к регистрации, производству и QC. Цель такой системы QA заключается в первую очередь в обеспечении стандартного производства качественных лекарственных средств, которые будут для пациента безопасными и эффективными. Универсальной модели QA, которую можно использовать, не существует, поэтому необходимо при формировании системы QA исходить главным образом из условий своего предприятия и требований GMP, которые будут предметом регулярных инспекций надзорных органов.

VII. Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений (GACP)

Введение

GACP (*Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin*), надлежащая практика культивирования и сбора исходных материалов растительного происхождения, - очередная из надлежащих практик, образующих систему обеспечения качества фармацевтического производства. Сформированный новый комитет ЕМЕА по лекарственным препаратам из растительного сырья принял по данной практике руководство ЕМЕА/НМРС/246816/2005, которое вступило в силу с 01.08.2006.

Руководство состоит из перечисленных ниже частей:

- Введение
- Общая часть
- Обеспечение качества
- Персонал и квалификация
- Здания и производственная зона
- Оборудование
- Документация
- Семена и рассада
- Культивирование
- Сбор
- Уборка урожая
- Первичная обработка
- Упаковка
- Хранение и дистрибьюция

Для систематического обеспечения соответствующего качества лекарственного растения/ растительной субстанции (*medicinal plant/herbal substance*, МР/HS) необходимо ввести принципы по культивированию и сбору лекарственных растений. Для таких материалов также необходимо приложение принципов надлежащей практики по производству, переработке, упаковке и хранению активных веществ (GMP для АФИ). Понятие растительное вещество (*herbal substance*) считается равнозначным с понятием растительное лекарственное средство (*herbal drug*) согласно Ph. Eur. (или *Plantae medicinales* согласно Чешской фармакопеи).

В случае препаратов из растительного сырья производство и первичная обработка исходных материалов

напрямую влияют на качество АФИ. В связи со сложностью натуральных веществ и ограниченными возможностями аналитических методов для их полной характеристики, обеспечение качества требуется уже для сбора, культивирования, уборки урожая и первичной обработки последних. Понятие „растительный препарат” (*herbal preparation*) считается равнозначным с выражением „препарат из растительного лекарственного вещества” (*herbal drug preparation*) согласно Ph. Eur. (или *Plantarum medicinalium praeparata* согласно Чешской фармакопеи).

Общая часть

Настоящее руководство предназначено как для сельскохозяйственного производства лекарственных растений, так и для их сбора в природе. Руководство следует воспринимать в привязке к правилам GMP для АФИ, кроме того, необходимо принимать во внимание региональные или национальные правила по охране природы, сельскому хозяйству и другим областям (ниже по тексту – местные правила). Особенно важно в связи с безопасностью для потребителей, чтобы лекарственные растения были:

- произведены в гигиенических условиях с минимальной микробиологической нагрузкой
- обработаны и хранились таким образом, чтобы не было снижено их качество

Руководство предназначено как для первичных производителей, так для продавцов и переработчиков. Все перечисленные звенья должны соблюдать правила GACP, в первую очередь - документальное отражение всех выполняемых действий, сохранять протоколы серий материалов и предоставлять их остальным заинтересованным сторонам. Растениеводы и сборщики лекарственных растений должны также руководствоваться положениями **Конвенции по международной торговле вымирающими видами дикой фауны и флоры** (CITES, *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*).

Обеспечение качества

Между производителями и покупателями должны быть заключены письменные контракты на поставку, составленные с учетом местных правил, которые должны содержать подробную информацию о качестве, как, например.:

- содержание действующего вещества (основы, *principle*)
- макроскопические и ароматические свойства
- предельные значения по
 - микробной контаминации

- химическим остаткам
- тяжелым металлам

Персонал и квалификация Для сотрудников первичного производства и сбора лекарственных растений действуют следующие требования:

- высокий уровень личной гигиены
- освоение принципов работы в пищевой промышленности
- обучение по вопросам санитарно-гигиенической ответственности
- контроль за состоянием здоровья сотрудников
- пользование защитными средствами против токсичных или аллергических действий лекарственного растения/растительной субстанции - МР/HS
- сотрудники, страдающие инфекционными заболеваниями, которые передаются через пищу, или их носители не допускаются к работе с лекарственными растениями/растительными субстанциями - МР/HS
- сотрудники с открытыми ранами, кожными инфекциями и воспалениями не допускаются к работе с лекарственными растениями/растительными субстанциями - МР/HS (защитные приспособления)
- обучение персонала перед началом работы по ботанике
- сборщики должны располагать достаточными знаниями о растениях, включающих
 - идентификацию
 - характеристики
 - страну или регион произрастания
 - способность распознать родственные или подобные растения
 - время, подходящее для сбора растений
 - методику сбора
 - первичную обработку
- в случае если сборщики не располагают необходимыми знаниями, они должны работать под надзором лица, которое обладает необходимой квалификацией и гарантирует контроль и составление документации
- рекомендуется проводить обучение всего персонала, в том числе и по вопросам адекватного применения гербицидов и пестицидов
- сборщики также должны быть проинструктированы по вопросам охраны окружающей среды и растений, особенно это касается заповедных видов

Здания и производственная зона

Здания и производственная зона должны быть чистыми, хорошо проветриваемыми. Их нельзя использовать под разведение сельскохозяйственных животных. Объекты должны предоставлять соответствующую защиту от птиц, насекомых, грызунов и домашних животных. Следует предпринимать адекватные меры против вредителей, как, например, приманка, мышеловки, под надзором квалифицированных сотрудников или поставщиков.

Рекомендуется хранить упакованные лекарственные растения/ растительные субстанции - МР/HS:

- в зданиях с бетонным или другим, легко очищаемым, полом
- на поддонах
- на достаточном расстоянии от стен
- емкости (тара) должны храниться таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию
- органические продукты следует хранить в отдельных помещениях

В производственной зоне следует предусмотреть наличие раздевалок и туалетов с возможностью вымыть руки после пользования.

Оборудование

Приборы и оборудование должны быть в чистом состоянии, проходить регулярный планово-предупредительный ремонт и смазку для обеспечения хороших условий работы. Машины для удобрения и опрыскивания необходимо регулярно калибровать. Части машин, контактирующие с МР/HS, следует всегда чистить после использования. Оборудование должно быть изготовлено из надлежащих материалов, которые не могут привести к контаминации продуктов.

Документация

Все процессы и методы, которые могут повлиять на качество продукта, следует документировать, так же, как чрезвычайные обстоятельства (экстремальные погодные условия, вредители) на протяжении вегетационного периода и особенно во время сбора. Для культивирования и переработки МР/HS следует также записать в документации:

- растениевод
- страна или регион произрастания
- предыдущие культуры
- средства по защите растений
- тип, объем и дата сбора

- использованные химикаты и остальные вещества
 - удобрения
 - пестициды
 - гербициды
 - стимуляторы роста
- использование фумигантов

Географическое положение, место и время сбора следует описать с максимально возможной точностью. Серии растительных материалов должны быть отслеживаемыми вплоть до первоисточника. Материалы следует как можно раньше промаркировать. Сборные и культивированные МР/НС должны быть обозначены разными номерами серий. Серии из разных мест произрастания можно смешивать только в том случае, если можно гарантировать однородность смеси. Такой процесс необходимо задокументировать. Любые соглашения (руководства по производству, договора) между производителями или сборщиками и заготовителями должны быть составлены в письменной форме, причем необходимо подтвердить документально, что все действия выполнялись в соответствии с такими соглашениями. В соглашениях следует по меньшей мере привести:

- географическое положение
- страну происхождения
- ответственного производителя

Результаты аудита качества необходимо задокументировать в отчетах и сохранять не меньше 10 лет.

Семена и рассада

Семена должны быть получены от растений, у которых четко идентифицированы следующие признаки:

- род, вид, сорт
- культивар /культурная разновидность/, хемотип
- происхождение

Подобные требования действуют для растений с вегетативным размножением. Семена и рассада, которые используются для органического производства, должны быть как органические сертифицированы. Исходный материал должен быть в максимально возможной степени избавлен от вредителей и болезней, чтобы было гарантировано здоровое прорастание и рост. Там, где это возможно, следует использовать сорта с естественной устойчивостью или переносимостью по отношению к болезням.

Наличие разных видов, разновидностей или разных частей растений следует контролировать в ходе всего процесса производства, причем необходимо предотвращать подобное состояние, которое приводит к обесцениванию сырья. Использование генетически модифицированных растений или семян должно соответствовать положениям местных законодательных актов /правил/.

Культивирование

В зависимости от использованного метода культивирования – стандартного или органического – могут быть приемлемыми различные процедуры (*Standing Operating Procedures*). Всегда необходимо избегать любого воздействия на окружающую среду. Следует учитывать принципы эффективности сельского хозяйства (*good crop husbandry*) в том числе и соответствующий севооборот.

Почва и удобрение

Лекарственные растения не следует культивировать на почве, загрязненной шлаками, тяжелыми металлами, отходами, продуктами защиты растений и другими химикатами. Химикаты для улучшения роста и защиты следует применять в минимальном объеме. Навоз следует перед употреблением тщательно компостировать; он не должен содержать человеческие экскременты. Остальные удобрения нужно использовать в зависимости от потребностей вида и в минимальной степени, чтобы предотвратить элюирование.

Полив /орошение/

необходимо контролировать с учетом потребности растений. Вода должна соответствовать стандартам качества.

Поддержание культуры и защита растений

Почву для культивирования необходимо обрабатывать. По возможности следует избегать применения пестицидов и гербицидов. Если же их применение необходимо, то только в соответствии с рекомендациями производителя, силами квалифицированного персонала и с помощью утвержденного оборудования. Необходимо соблюдать рекомендованный временной интервал между применением защитных средств и уборкой урожая, а также максимально допустимые пределы по остаткам в соответствии с действующими нормативными документами (Ph. Eur., *Codex Alimentarius*).

Сбор

Необходимо назначить персонал, который будет заниматься идентификацией и контролем собираемых МР/НС, а также осуществлять надзор за сборщиками. Сбор должен проходить в соответствии с положениями нормативных документов по защите видов. Методы сбора не должны наносить вред среде места произрастания и должны оставлять оптимальные условия для регенерации собираемых растений.

Вымирающие виды растений (CITES) нельзя собирать без разрешения соответствующего авторитетного органа.

Уборка урожая

Следует убирать урожай МР/НС лучшего качества с учетом предполагаемого назначения. Поврежденные растения или их части следует устранить и/или ограничить с помощью допустимого предела по спецификации. Уборка урожая должна проводиться при наилучших условиях, когда нет:

- влажной почвы
- росы
- дождя
- высокой влажности воздуха

Если же приходится убирать урожай при перечисленных выше условиях, необходимо предпринять меры против повреждения урожая за счет влажности. Уборочные машины должны быть отрегулированы таким образом, чтобы контаминация от почвы была сведена к минимуму. Растения не должны контактировать с почвой; их следует в ускоренном порядке вывезти при соблюдении условий по чистоте и сухости. В ходе уборки урожая необходимо обеспечить, чтобы в массу МР/НС не попадали токсичные сорняки.

Контейнеры, используемые при уборке урожая, должны быть очищены от предыдущего сбора. Контейнеры, которые не используются, должны храниться в сухом месте, незагрязненном от вредителей, грызунов, хозяйственных и домашних животных. Необходимо предотвратить возможность механического повреждения и утрамбовки МР/НС, так как это может вызвать нежелательные изменения качества.

Следует уделять внимание переполнению и складыванию мешков. Свежесобранные МР/НС необходимо как можно скорее доставить на обработку во избежание теплового разложения. Урожай необходимо беречь от вредителей, грызунов, хозяйственных и домашних животных. Меры против вредителей необходимо записывать в документах.

Первичная обработка

Обработка растений должна следовать как можно скорее после уборки, проводиться в соответствии с местными правилами и может включать:

- мойку
- нарезку перед сушкой
- фумигацию
- замораживание
- дистилляцию
- сушку

После поступления в цех по переработке МР/НС следует немедленно распаковать и обязательно перед обработкой защищать от прямого солнечного света (если процесс обработки этого не требует), дождя, отравления насекомыми и т.д.

В случае сушки на открытом воздухе МР/НС необходимо распределить тонким слоем. Для обеспечения циркуляции воздуха полки сушилki следует расположить на достаточном расстоянии от земли. Сушка на земле или под прямым солнечным светом допускается только в тех случаях, когда она востребована по спецификации. Для достижения равномерного высушивания и предотвращения образования плесени необходимо проводить испытания МР/НС (*make attempts*).

Кроме сушки на открытом воздухе следует тщательно подбирать (и записывать) условия сушки, такие, как температура, время, сушки, циркуляция воздуха и т.д. в зависимости от типа и части МР/НС (корень, лист, цветок) и характеристики действующего вещества (например, эссенциальное масло).

Каждый материал необходимо проверять и, если это необходимо, просеивать через сито, чтобы устранить нестандартные продукты и чужеродные примеси. Сита следует поддерживать в чистом и работоспособном состоянии. Необходимо наличие четко обозначенных емкостей для отходов, которые ежедневно опорожняются и очищаются.

Упаковка

Для защиты продукта и уменьшения риска поражения вредителями рекомендуется своевременная упаковка. Упаковка продукта должна проводиться при текущем контроле в чистые, лучше всего, новые пакеты, мешки или ящики. Маркировка должна быть четкой, устойчивой и нетоксичной. Информация должна соответствовать местным правилам по маркировке. Возвратную тару следует перед повторным использованием хорошо вычистить и высушить, чтобы избежать контаминации. Упаковочные материалы необходимо хранить в чистом и сухом месте, в котором последние защищены от вредителей и животных. Должна быть гарантия, что упаковочные материалы не вызовут никакой контаминации, особенно в случае текстильных мешков.

Хранение и дистрибуция

Упакованные высушенные МР/НС, включая эссенциальные масла, следует хранить в сухой, хорошо проветриваемой комнате, в которой ограничена большая разница в температуре в течение дня и предусмотрена вентиляция. Свежие продукты необходимо хранить при температуре 1-5°C, в то время, как замороженные продукты при температуре ниже -18°C (ниже -20°C для длительного хранения).

В случае перевозок нерасфасованной готовой продукции (*bulk*) важно выдерживать сухую среду. Для снижения риска образования плесени или брожения рекомендуется использовать проветриваемые контейнеры. В качестве замещающего решения рекомендуется использовать проветриваемые машины и другие вентиляционные устройства. Перевозки эссенциальных масел регулируются соответствующими правилами безопасности. Необходимо соблюдать местные правила для транспорта.

Фумигация против вредителей проводится:

- только в случае острой необходимости
- исключительно силами утвержденного (*licensed*) персонала
- при использовании зарегистрированных химреактивов
- с подробной записью

Для фумигации складов можно использовать только утвержденные вещества в соответствии с местными правилами. В случае если против вредителей применяется мороз или насыщенный пар, необходимо после обработки проверить влажность материала.

Терминология

Растительные вещества (*herbal substances*)

- в большинстве случаев целые, разломанные или нарезанные растения, части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанном состоянии, обычно сушеные иногда свежие. К растительным веществам относятся также выбранные экссудаты), которые не подлежат специфической обработке. Растительные вещества четко определены использованной частью растения и ботаническим названием согласно биномиальной системы (с именем автора описания).

Растительные препараты (*herbal preparations*)

получаются в результате переработки растительного сырья, например, путем экстрагирования, дистилляции, прессования, измельчения, очистки, концентрирования или ферментации. Такая переработка проводится с измельченным или порошковым растительным сырьем, тинктурами, экстрактами, эссенциальными маслами (эфирными маслами), выдавленными соками и обработанными экссудатами.

Органические продукты (*organic products*)

сельскохозяйственная продукция, культивируемая с применением растениеводческих, биологических и механических методов, улучшающих качество почвы и/или обработку, но без использования синтетических материалов для защиты против вредителей.

Заключение

Производство лекарственных средств из растительного сырья отличается рядом специфических факторов по обеспечению качества, которые должен учитывать каждый производитель растительных лекарственных препаратов при формировании концепции и стратегии внедрения принципов GMP. Несмотря на много общего с пищевой промышленностью (травяные чаи, БАДы), производство лекарственных средств все же намного сложнее и более ответственное в связи с более высоким потенциальным риском. Тестирование готовой продукции становится только одной из составляющих концепции качества и защиты потребителя (пациента).

VIII. Квалификация и валидация в производстве лекарственных средств из растительного сырья

Введение

Подробной информации по вопросам квалификации и валидации в производстве лекарственных средств из растительного сырья не содержится ни в нормативных документах, ни в литературе. Приведенный ниже обзор содержит доступные источники, которые можно использовать для квалификации и валидации в производстве лекарственных средств из растительного сырья:

- Phil Cloud: „Pharmaceutical Equipment Validation, The Ultimate Qualification Guidebook“ (Interpharm Press, 1998)
- R.A.Nash, A.H.Wachter: „Pharmaceutical Process Validation“ (Marcel Dekker, 2003)
- PDA Technical Report No. 29 ”Points to Consider Cleaning Validation”
- ISPE Baseline Guide
 - Volume 2: „Oral Solid Dosage Forms“ (1997)
 - Volume 5: „Commissioning and Qualification“ (2001)
 - GAMP 4: „Guide for Validation of Automated Systems, Good Automated Manufacturing Practice“ (2001)
- ISO 2859-1: „Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection“

Объем и выбор подхода к валидации будет всегда связан с процессом производства конкретной продукции. Для целей настоящей лекции было выбрано производство лекарственных чаев, по которому будут рассмотрены:

- квалификация систем и оборудования
- валидация процесса
- валидация процессов очистки

Квалификация систем и оборудования

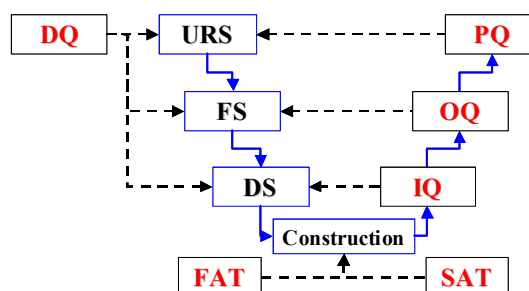
Проведение квалификации востребовано для оборудования и системы, которые оказывают прямое воздействие на качество выпускаемой продукции (методология по ISPE), а ее цель – предоставить доказательство того, что оборудование было правильно спроектировано, установлено и протестировано в соответствии с заранее определенными критериями приемлемости, предусмотренным назначением и потребностями продукта. Для выбранного производства

лекарственного чая можно разделить все системы на три категории:

- технологические системы и оборудование (Process systems)
 - весы (Balance)
 - сушильная/увлажнительная камера (Drying/Moistening chamber)
 - куттер (Cutter)
 - шнековые конвейеры (Screws)
 - пневматическая трубопроводная система (Pipeline pneutransport)
 - циклон (Cyclone)
 - машина наполнения в мешки (Bag filling machine)
 - загрузочный бокс (Mounding box)
 - линия наполнения (Filling line)
 - упаковочная линия (Packaging line)
- вспомогательные технологические системы (Support process systems)
 - сжатый воздух
 - вакуум
 - складские системы и оборудование
- инженерные системы (Auxilliary systems)
 - питьевая вода
 - горячая вода
 - электрораспредсеть
 - отопление

Согласно рекомендации ISPE технологические системы и оборудование напрямую влияют на качество выпускаемой продукции. Квалификацию таких систем следует:

- запланировать уже на момент составления спецификации на них и выборе поставщика
- проводить в соответствии с так называемой. „V-образной моделью“ валидации



Спецификация требований пользователя (URS, User Requirements Specification)

Перед разработкой проектной документации необходимо разработать исходные требования пользователя (в форме URS), которые должны охватывать:

- информацию о материалах и продуктах
 - законодательные требования
 - характеристики продуктов
 - спецификации на материалы
 - другие регистрационные данные
- информацию о процессе
 - требования к операциям процесса
 - описание и объемы серий
 - мощности (смена, день, месяц, год)
 - материальный баланс
- производственная информация
 - требования к окружающей среде
 - риск контаминации и перекрестной контаминации
 - потоки материала, персонала
 - требования к конструкции и работе оборудования
 - требования к инженерным системам (среды и энергоносители)
 - особые требования (безопасность, блокировки, сигналы тревоги)
 - отходы и их утилизация
- требования к квалификации и приемке
 - объем и способ проведения DQ, FAT, SAT, IQ, OQ, PQ
 - требования к обучению персонала
 - объем и способ приемки (commissioning)
- требования к документации (объем и форма)
 - проектная документация (FS, DS)
 - протоколы о конструкции и установке оборудования
 - протоколы о проведенных тестах
 - руководства по обслуживанию и эксплуатации
 - рабочий журнал

Проектная документация

Такая документация обычно включает как функциональную спецификацию (FS, Functional Specification), так проектную спецификацию (DS, Design Specification). Проектная документация обычно содержит следующую информацию:

- конфигурация систем оборудования

- отдельные единицы оборудования и их обвязка
- системы управления (HW/SW)
- распределительный шкаф, распределит
- предохранительные элементы и т.п..
- схемы и чертежи
 - конструкционные
 - механико-технологические (P&ID)
 - посты обслуживающего персонала, и т.п.
- способ эксплуатации
 - эксплуатационные параметры и критерии приемлемости
 - способ регулирования и мониторинга процесса
 - дублирование и архивирование информации
 - защита данных
 - планово-предупредительный ремонт и сервисное обслуживание, и т.п.
- основные технические параметры
 - мощность, производительность, баланс
 - габаритные размеры, размещение
 - материалы, обработка поверхности
 - встроенные устройства и оснастка
- функции и их последовательность для отдельных единиц оборудования (графики)
- предохранительные и блокировочные функции для отдельных единиц оборудования (графики)
- списки и спецификации
 - форматных деталей
 - расходного материалы для работы
 - запасных частей
- объем документации поставщика (руководства)
- организация проведения
 - приемочные испытания у поставщика (FAT, Factory Acceptance Testing)
 - приемочные испытания у заказчика (SAT, Site Acceptance Testing)
 - приемка (Commissioning)

Квалификация проекта (DQ, Design Qualification)

Цель DQ – собрать ключевую информацию и проверить соответствие отдельных спецификаций (URS, FS, DS) требованиям GMP, что обычно включает проверку требований продукта и процесса, обоснование проекта оборудования, его

конструкции и пригодности к эксплуатации. Обычно одновременно также проводится проверка документации поставщика.

Приемочные испытания у поставщика (FAT, Factory Acceptance Testing)

Предметом FAT является проверка технической документации, конструкции технологического оборудования и демонстрация его работы у поставщика. FAT следует проводить при участии конечных пользователей с имитацией фактических условий эксплуатации. Протоколы по FAT можно использовать для IQ/OQ.

Тесты эксплуатации оборудования включают подтверждение того, что оборудование работает в соответствии со спецификацией. Тесты могут копировать IQ/OQ, но в связи с тем, что инженерные системы поставщика могут влиять на работу оборудования, критерии приемлемости не обязательно одинаковые. Обычно в рамках FAT проверяется:

- соответствие с проектной документацией
- основные компоненты
- материалы, контактирующие с продуктом
- работа отдельных машин
- калибровка измерительных приборов
- система управления
- состояние и параметры энергоносителей и технических сред

Кроме эксплуатационных характеристик, в рамках FAT проверяются также и критические параметры продуктов.

Монтаж (Construction), приемочные испытания у заказчика (SAT) и приемка (Commissioning)

После проведения FAT отдельные единицы оборудования доставляются по месту назначения и монтируются у заказчика. В ходе монтажа оборудования обычно проводится последовательный контроль, который следует четко задокументировать.

После инсталляции необходимо выполнить пуско-наладку и ввод оборудования в промышленную эксплуатацию. Названные действия обычно включают калибровку, предварительную установку параметров приборов, датчиков и элементов, а также подключение оборудования к внешним источникам и проверка правильности подключения. Перечисленные действия иногда называют приемочными испытаниями у заказчика (SAT), их можно дополнить за счет подобных тестов, как те, которые проводились в рамках FAT. Объем всех перечисленных действий – вопрос контракта. Если

проведение SAT надлежащим образом задокументировано, можно такие протоколы использовать для IQ/OQ.

Опыт показывает, что не всегда удастся с первой попытки запустить относительно сложное оборудование и часто проводятся небольшие доработки оборудования или компонентов линии. Кроме того, для надлежащего пуска оборудования в промышленную эксплуатацию необходимо на данной стадии провести и обучение персонала (т.е., операторов и механиков).

После завершения инсталляции и пуско-наладки оборудования обычно проводится так называемая приемка. Данная процедура представляет собой формальную приемку оборудования пользователем и напрямую связана с контрактом (условиями платежа). Поскольку предполагается, что оборудование будет полностью готово к работе, часто процедура приемки проводится только после успешного завершения IQ/OQ.

Инсталляционная квалификация (IQ, Installation Qualification)

IQ обычно проводится как квалификация отдельных единиц оборудования и включает следующие типы контроля и проверок:

- проверка документации (P&ID, чертежи, руководства по обслуживанию и эксплуатации, СОПы, рабочие журналы)
- контроль оборудования
 - идентификация
 - главные компоненты
 - материалы, контактирующие с продуктом, смазочные материалы
 - предохранительные элементы
 - принадлежности и запасные части
- контроль калибровки измерительных приборов
- проверка соответствия установленного оборудования со схемами P&ID и чертежами
- проверка обвязки с инженерными системами
 - электроэнергия (В,А)
 - сжатый воздух (Р или также целостность фильтров)
- контроль инсталляции системы управления (HW/SW)

С точки зрения проведения IQ большинство перечисленных действий означает визуальный контроль и сравнение фактического состояния с документацией. Ряд этих действий может быть выполнен уже в ходе FAT, монтажа оборудования или SAT. Если все тщательно задокументировано,

можно в рамках IQ провести только контроль соответствующих документов.

При проверке инженерных систем выполняется измерение их параметров (А, В, Р) с помощью наружных калиброванных измерительных приборов. Такие измерения можно проводить в ходе установки оборудования (например, электроэнергия) или в рамках квалификации инженерных систем (сжатый воздух).

Главным критерием приемлемости IQ является соответствие проектной спецификации (design specification) по каждой единице оборудования, что обычно включает:

- укомплектованность документации поставщика и пользователя
- правильность инсталляции по сравнению с документацией построенного состояния – „as built“
- действующие калибровочные сертификаты
- адекватность и комплектность результатов тестов

Операционная квалификация (квалификация функционирования) (OQ, Operational Qualification)

Цель OQ – проверить функциональность и работу отдельных единиц оборудования, а также подтвердить их работоспособность при проведении критических шагов процесса. В рамках OQ проводятся общие и специфические тесты на порожнем оборудовании или также с обрабатываемыми материалами. К указанным выше тестам относятся:

- весы (Balance)
 - поверка и калибровка
- сушильная/увлажнительная камера (Drying/Moistening chamber)
 - контроль работы
 - распределение температуры и относительной влажности
 - имитация нагрузки
 - проверка системы управления (функции, тренды, алармы и т.п.)
- куттер (Cutter)
 - контроль работы
 - проверка вращения главного двигателя
- шнековые конвейеры (Screws)
 - контроль работы
 - проверка вращения главного двигателя

- пневматическая трубопроводная система (Pipeline pneutransport)
 - контроль герметичности
 - контроль Р
- циклон (Cyclone)
 - контроль работы
- машина наполнения в мешки (Bag filling machine)
 - контроль работы
 - проверка системы взвешивания
- загрузочный бокс (Mounding box)
 - контроль работы
- линия наполнения (Filling line)
 - контроль работы
 - проверка скорости наполнения
 - проверка контрольных функций
- упаковочная линия (Packaging line)
 - контроль работы
 - проверка скорости упаковки
 - проверка контрольных функций
 - контроль правильности нанесения дополнительной печати

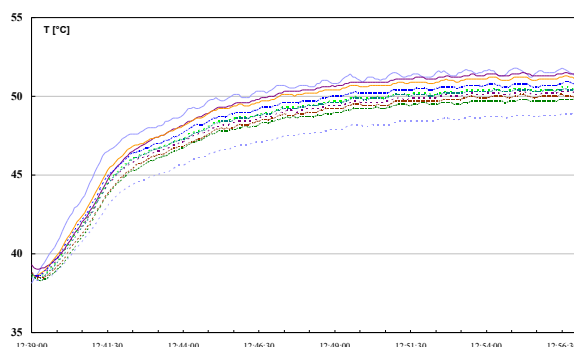
Критерий приемлемости – соответствие с FS или технологическими требованиями к подконтрольным параметрам (например, температура $\pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $\pm 5\%$, скорость $\pm 5\%$, давление $\pm 5\%$).

Примеры:

- измерение скорости главного двигателя
 - критерий: $\pm 5\%$ от заданного значения.

Power	Set point [rpm]	Measured speed [rpm]	Difference [%]	Result [OK/NOK]
minimum	50	49	-2,0	OK
middle	120	122	1,7	OK
maximum	200	198	-1,0	OK

- распределение температуры в порожней сушильной камере
 - измерение в разных точках камеры до выхода на устойчивое значение Т
 - критерий: $\pm 2^{\circ}\text{C}$ от заданного значения.



Квалификация эксплуатации (PQ, Performance Qualification)

PQ можно проводить с использованием растительного материала, который не будет отпущен на реализацию. В рамках такого подхода обычно проводится и оптимизация параметров процесса. Вторая возможность - проведение PQ одновременно с валидацией процесса производства конкретных продуктов и подтверждение соответствия всех единиц оборудования требованиям рутинного производства. В настоящей лекции будет использован именно такой подход.

Валидация процесса (PV, Process Validation)

Валидация процесса востребована для выпускаемых продуктов, а ее цель – предоставление доказательства того, что повторяемо и стандартно будет выпускаться готовая продукция необходимого качества.

Приготовление препарата из растительного сырья /балк продукт/ (Herbal preparation)

- процесс производства
 - поступившее растительное сырье/препараты на его основе высушиваются (Drying) или увлажняются (Moistening)
 - проводится контроль (Inspection) обработанных материалов с ручным устранением чужеродных примесей
 - материал измельчается (Cutting) и с помощью пневматического транспорта (Pneutransport) подается на циклон, где происходит удаление легких порошковых частиц (Air filtration)
 - отсортированное таким образом растительное сырье наполняется в бумажные мешки (Bag filling), а после контроля (IPC) поступает на хранение
- проведенные тесты
 - сушка (Drying)/увлажнение (Moistening)
 - распределение температуры /T/ и относительной влажности /RH/ в камере с растительным материалом

- контроль однородности влажности в растительном материале
- проверка скорости измельчения
- проверка упаковки продукции по массе
- проверка качества продуктов (по спецификации)
- проверка однородности выбранных параметров
- критерии приемлемости
 - подтверждение по однородности T и RH
 - соблюдение предписанных параметров процесса
 - подтверждение качества и однородности продуктов

Пример:

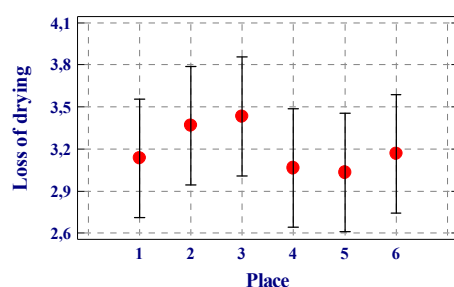
- проверка однородности потери влажности в нерасфасованной готовой продукции
 - отбор проб проводится
 - в 6 временных точках (Place) в ходе процесса наполнения
 - отбор 3 проб (поверхность, середина объема, днище) из случайно выбранного бумажного мешка (Sample)
 - критерий приемлемости – независимость параметра потери влажности от процесса (Place, Sample)

Place	Sample	Loss of drying [%]	Place	Sample	Loss of drying [%]	Place	Sample	Loss of drying [%]	Average
1	1	2,80	3	1	3,50	5	1	2,40	3,20
1	2	3,50	3	2	3,80	5	2	3,60	SD
1	3	3,10	3	3	3,00	5	3	3,10	0,40
2	1	3,90	4	1	2,70	6	1	3,10	RSD
2	2	2,90	4	2	3,30	6	2	2,80	12,5
2	3	3,30	4	3	3,20	6	3	3,60	

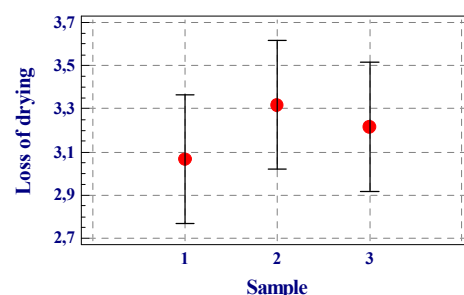
Analysis of Variance for Loss of drying

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:Place	0,4	5	0,08	0,37	0,8566
B:Sample	0,19	2	0,095	0,44	0,6548
RESIDUAL	2,15	10	0,215		
TOTAL (CORRECTED)	2,74	17			

Means and 95,0 Percent LSD Intervals



Means and 95,0 Percent LSD Intervals

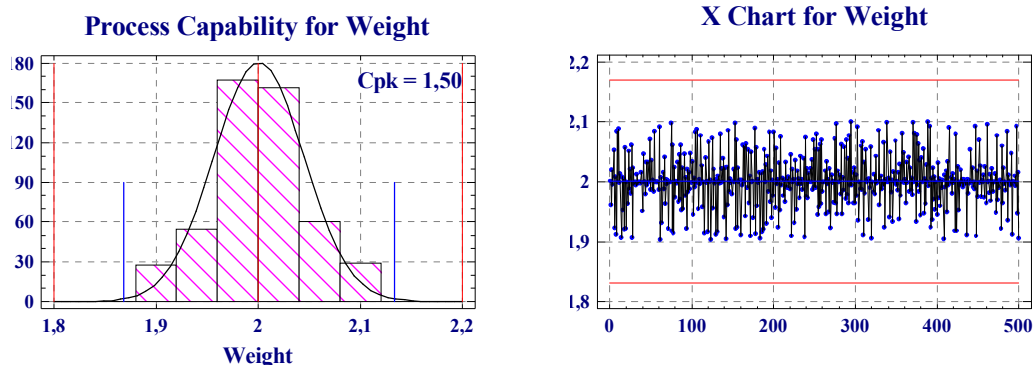


Упаковка лекарственного средства из растительного сырья (Herbal medicinal product)

- процесс наполнения и упаковки
 - в специальном боксе проводится загрузка (Mounding) нерасфасованного продукта и его доставка (Transport) на машину наполнения
 - растительный материал наполняют в пакетики с укупоркой последних (Filling/Sealing)
 - наполненные пакетики помещаются в пачки, на которые наносится дополнительная печать с номером серии и сроком годности
 - заполненные пачки упаковывают в пленку
 - в процессе упаковки проводится отбор образцов как для текущего (IPC), так для выходного контроля (QC)
- проведенные тесты
 - проверка скорости наполнения и упаковки
 - проверка массы наполненных пакетиков
 - проверка правильности упаковки продуктов
 - проверка качества продуктов (по спецификации)
- критерии приемлемости
 - соблюдение предписанных параметров процесса
 - подтверждение однородности массы пакетиков
 - подтверждение качества продуктов

Пример:

- проверка однородности массы наполненных пакетиков
 - в ходе процесса наполнения равномерно отбирается 500 образцов
 - взвешивается содержимое каждого пакетика
 - критерий приемлемости
 - отдельные результаты взвешивания должны находиться в интервале значений 1,8 - 2,2 г
 - $CPK > 1,33$
 - полное отсутствие трендов, а значения UCL, LCL находятся в интервале 1,8 - 2,2 г

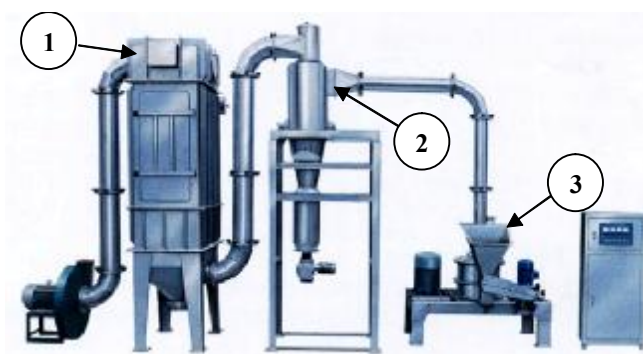


Валидация процессов очистки

Цель процессов очистки – стандартно очистить внутренние поверхности оборудования и, тем самым, предотвратить перенос остатков из одного продукта в другой. Цель валидации процессов очистки, в свою очередь, заключается в предоставлении доказательства эффективности процессов очистки, а также того, что перенос остатков не выходит за допустимые пределы. Валидация обычно включает:

- процесс очистки между кампаниями
 - демонтаж частей оборудования
 - ручная сухая/влажная очистка
 - санитарная обработка с помощью раствора спирта (до высыхания)
 - вакуумная очистка неразборных частей
 - визуальный контроль
- проведенные тесты
 - визуальный контроль
 - сухие смывы с поверхностей оборудования
 - снятие отпечатков с поверхностей оборудования
- критерии приемлемости
 - соблюдение предписанных параметров процесса очистки
 - макс. 10 ppm остатков в следующем продукте
 - макс. 50 КОЕ / 25 см²

Пример:



Sample	Limit (max) [mg/25 cm ²]	Residuals [mg/25 cm ²]	Result [OK/NOK]
1	30	5	OK
2	30	12	OK
3	30	10	OK

Sample	Limit (max) [CFU/25 cm ²]	MO [CFU/25 cm ²]	Result [OK/NOK]
1	50	10	OK
2	50	0	OK
3	50	5	OK

Заключение

Несмотря на то, что квалификация и валидация были введены в первую очередь для производства стерильных лекарственных средств, постепенно их проведение распространилось на все типы производства, а на сегодняшний день и для производства лекарственных средств из растительного сырья требуется проведение квалификации и валидации. В нормативных документах нет подробного описания объема и способа проведения квалификации и валидации, поэтому необходимо исходить из известных по другим типам производства методов, которые описаны в литературных источниках. Обоснование, планирование и проведение квалификации и валидации должен фармацевтический производитель „отстоять” при инспекции государственного уполномоченного компетентного органа. Цель всех перечисленных выше действий – предоставить доказательство того, что процесс производства лекарственных средств из растительного сырья является стандартным и подконтрольным.