

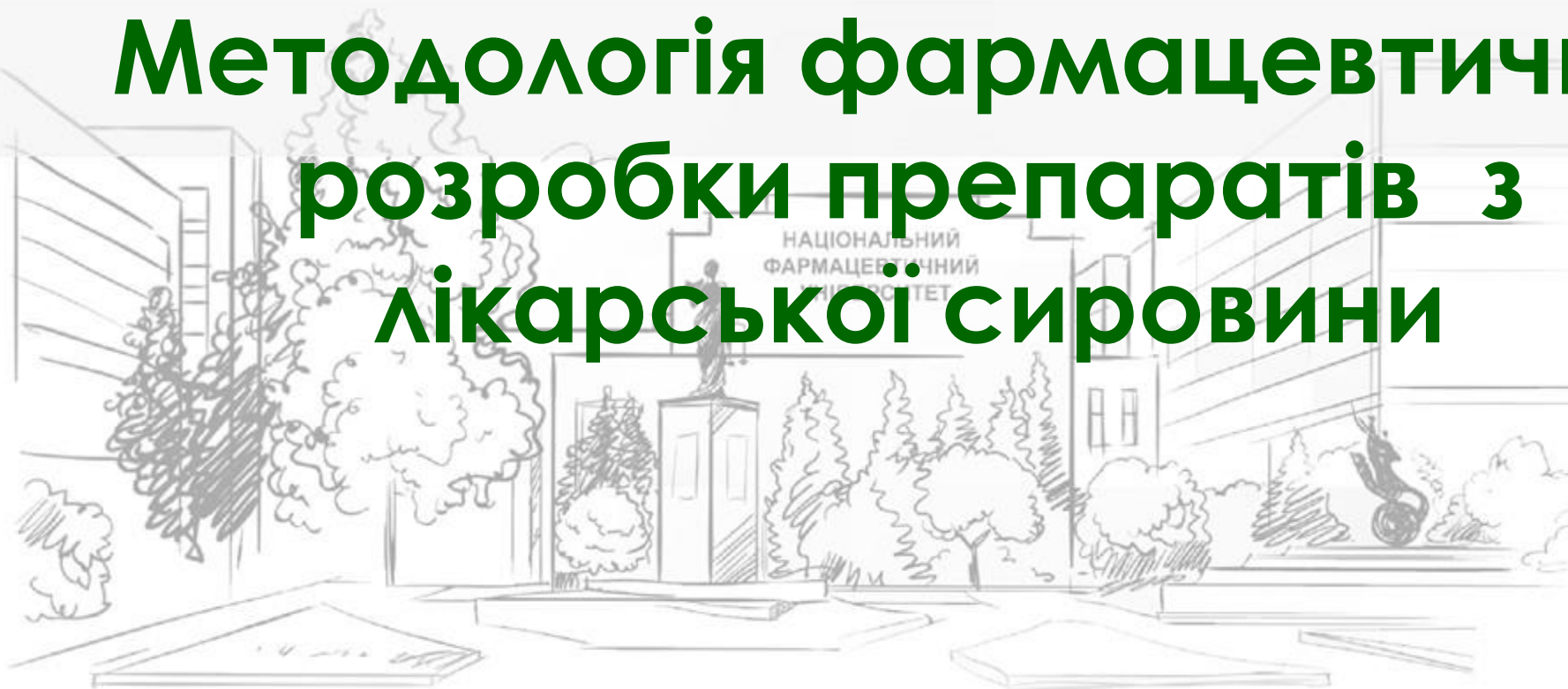


Національний фармацевтичний університет
Кафедра аптечної технології ліків



ОСВІТНЯ КОМПОНЕНТА «СУЧАСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА»

Методологія фармацевтичної розробки препаратів з лікарської сировини



План

1. Спеціальні терміни і поняття
2. Нормативні документи, які регламентують порядок створення і впровадження у виробництво лікарських препаратів на основі лікарської сировини
3. Принцип та етапи створення лікарських препаратів на основі лікарської сировини
4. Вимоги до технологічного процесу лікарських препаратів на основі лікарської сировини
5. Документація при розробці лікарських препаратів на основі лікарської сировини
6. Забезпечення якості препаратів на основі лікарської сировини
 - 6.1. Загальноприйнятий підхід
 - 6.2. Універсальні дослідження та критерії
 - 6.3. Контроль якості таблеток і капсул
7. Дослідження стабільності препаратів на основі лікарської сировини
8. Реєстрація лікарських препаратів на основі лікарської сировини

Література

- CPMP/ICH/2738/99 Note for Guidance on impurities in new drug products.
- CPMP/QWP/122/02 Rev.1 Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished products (2004).
- Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- Directive 2004/24/EC amending, as regards traditional herbal medicinal products.
- EMEA/CPMP/QWP/2819/00 Guideline on quality of herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products.
- EMEA/CPMP/QWP/2820/00 Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.
- EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin (2006).
- European Pharmacopoeia. 5th Ed., 2005.
- 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.
- Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е видання. – Харків: PIPEГ, 2014
- Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 / М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2015 – 315 с.
- Настанова. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація Настанова 42-01-2003 / М. Ляпунов, В. Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2003 – 42 с.
- Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2011 – 33 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів. Настанова 42-3.5- 2004 / М. Ляпунов, В. Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 11 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3-2004 / В. Георгіївський, М. Ляпунов та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 60 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. Настанова 42-3.4-2004 / М. Ляпунов, В. Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 11 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. Настанова 42- 3.6-2004 / М. Ляпунов, В. Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 12 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. Настанова 42-3.2-2004 / М. Ляпунов, В. Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 40 с.

1. СПЕЦІАЛЬНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ

Домішка (Impurity) - компонент препарату на основі РС/ГЛЗ, який не входить в число його елементів з визначеним хімічним складом або ДР в препараті на основі рослинної сировини / готовому ЛЗ.

Загальноприйняті випробування (Common test) – методи випробування, які застосовуються до усіх рослинних субстанцій / рослинних препаратів або усіх рослинних лікарських засобів (наприклад, опис, ідентифікація, кількісне визначення, супутні домішки).

Квантифікація (Quantification) - чітко визначений компонентний склад препарату на основі РС, отриманий виключно шляхом змішування різних серій лікарської рослинної сировини / препаратів на її основі (наприклад, квантифіковані екстракти).

Кількісно визначений рослинний препарат (Quantified herbal preparation) – рослинний препарат, приведений до вказаного діапазону компонентів, що досягається виключно шляхом змішування різних серій рослинних субстанцій та / або рослинних препаратів (наприклад, кількісно визначений екстракт).

Компоненти з відомою терапевтичною активністю (Constituents with known therapeutic activity) - речовини або група речовин, хімічна будова яких є встановлена, і відома їх роль в терапевтичній активності рослинної сировини або препарату на її основі.

Лікарські засоби рослинного походження (рослинні лікарські засоби) (Herbal medicinal products) – лікарські засоби, які містять у якості активного компоненту одну чи декілька рослинних субстанцій або один чи декілька рослинних препаратів, або одну чи декілька рослинних субстанцій у комбінації з одним чи кількома рослинними препаратами

1. СПЕЦІАЛЬНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ

Лікарські рослини (Medicinal plants) – рослини, що містять біологічно активні речовини та використовуються науковою чи народною медициною з метою профілактики, лікування або діагностики захворювання.

Лікарська рослинна сировина (Medicinal plant material) – цілі ЛР або їх частини, що використовуються у висушеному (іноді свіжому) вигляді для отримання лікарських речовин, лікарських засобів рослинного походження (фітопрепаратів) та ЛФ і дозволені до використання.

Маркери (Markers) - компоненти (групи компонентів) ЛРС, хімічний склад яких визначений, і, які використовують з метою контролю незалежно від їхньої терапевтичної активності. Маркери застосовують для розрахунку кількості рослинної сировини/препарату в ГЛЗ. Існують 2 категорії маркерів: активні – компоненти (групи компонентів), сприяючі терапевтичній активності; аналітичні – компоненти (групи компонентів) для аналітичних цілей.

Препарати рослинного походження (рослинні препарати) (Herbal preparations) – препарати, які отримують в результаті обробки рослинних субстанцій, наприклад, в результаті екстрагування, дистиляції, фракціонування, очищення, згущення або ферментації. До рослинних препаратів відносять також подрібнені або порошкоподібні рослинні субстанції, настойки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені виділення (смоли, камеді тощо).

Продукт розкладу (Degradation product) - домішка, яка утворюється в результаті хімічного перетворення активної речовини в ході технологічного процесу / зберігання за рахунок дії світла, температури, рН, води, реакції з ДР або первинним пакуванням.

1. СПЕЦІАЛЬНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ

Специфікація (Specification) - перелік показників якості, посилань на методи контролю і відповідні допустимі межі прийнятності, що являються кількісними межами, діапазонами або іншими критеріями для описання методів випробування.

Стандартизація (Standardisation) - чітко визначений склад препарату (групи компонентів) з відомою терапевтичною активністю в ЛРС / препаратах на її основі шляхом додавання допоміжних речовин або змішування серій ЛРС / препаратів на її основі (наприклад, стандартизовані екстракти).

Стандартизований рослинний препарат (Standardized herbal preparation) - рослинний препарат, приведений до визначеного вмісту речовини або групи речовин з відомою терапевтичною дією шляхом додавання допоміжних речовин або змішування рослинних субстанцій або рослинних препаратів (наприклад, стандартизований екстракт).

Субстанції рослинного походження (рослинні субстанції) (Herbal substances) – це, в основному цілі, а також подрібнені або різані рослини, частини рослин, водорості, гриби, лишайники в необробленому вигляді, в основному висушені, інколи свіжі.

Рослинними субстанціями вважають також окремі необроблені виділення (наприклад смоли) без особливої обробки. Рослинні субстанції визначають відповідно до назви використовуваної частини рослини та назви рослини у бінарній номенклатурі (вид, рід, сімейство, клас).

Фармацевтична розробка (Pharmaceutical development) – комплексні дослідження щодо розробки готового лікарського засобу, яке переконливо демонструє, що обрана лікарська форма, запропонований склад і технологія виробництва препарату відповідають заявленим цілям.

2. НОРМАТИВНІ ДОКУМЕНТИ, ЯКІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ ПОРЯДОК СТВОРЕННЯ І ВПРОВАДЖЕННЯ У ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

1. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
2. Монографії ДФУ, ЄФ та провідних фармакопей світу.
3. Нормативна документація вхідного контролю (підприємства).
4. Закон України «Про лікарські засоби».



Системи забезпечення і гарантування якості ЛРС в Україні:

- система реєстрації і ліцензування ГЛЗ на основі ЛРС;
- система контролю якості;
- система принципів і правил належної виробничої практики (GMP);
- система належної практики вирощування і збору лікарських рослин (GACP).



3. ПРИНЦИП ТА ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Фармацевтична розробка разом із фундаментальними елементами системи забезпечення якості (системи належних практик) складають загальну систему забезпечення якості лікарських препаратів

Основна мета фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі лікарської сировини

цілеспрямоване формування якості лікарського препарату

визначення найбільш значущих аспектів, які необхідно контролювати при виробництві

гарантування імовірності того, що кожна одиниця кожної серії препарату, що буде виготовлятися у промислових умовах, матиме якість, яка відповідатиме її передбачуваному використанню

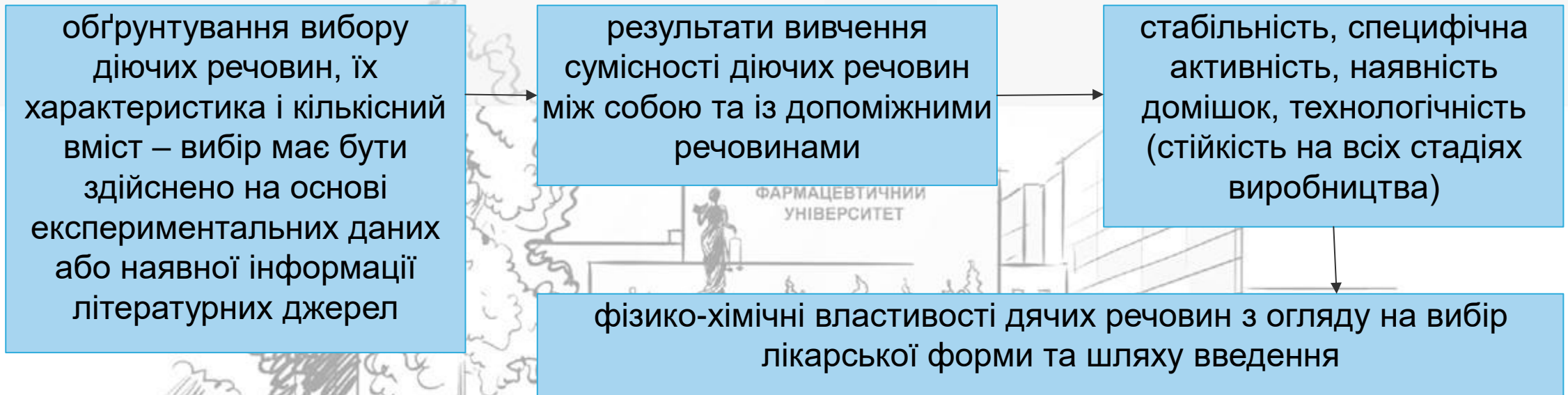
визначення меж, в яких можна змінювати процес після впровадження, коли неможливий випуск продукту з тією ефективністю, безпечністю, якістю, які встановлені в клінічних дослідженнях

Основними об'єктами досліджень з фармацевтичної розробки при цьому мають бути: компоненти АЗ, сама АФ, технологічний процес та пакувальні матеріали.

3. ПРИНЦИП ТА ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Компоненти ЛЗ

У ході фармацевтичної розробки для діючих речовин має бути надана наступна інформація:



На стадії фармацевтичної розробки має бути визначено перелік виробників ДР для подальшого їх затвердження як основних постачальників. Вибір ДР та їх якісні і кількісні характеристики мають відповідати пропонованій ЛФ і шляху введення.

3. ПРИНЦИП ТА ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Допоміжні речовини

Вибір допоміжних речовин необхідно здійснювати з урахуванням функціональних характеристик лікарського препарату, що розробляється, особливостей технологічного процесу, умов і термінів зберігання готового продукту. У ході фармацевтичної розробки до допоміжних речовин висуваються наступні вимоги:

- відсутність токсичної дії;
- відсутність або передбачувана взаємодія з діючими речовинами;
- забезпечення необхідного фармакологічного ефекту діючих речовин з урахуванням їх фармакокінетики;
- технологічність;
- відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки, технологічним обладнанням;
- позитивний вплив на органолептичні властивості препарату;
- відповідність за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти;
- стабільність.

Допоміжні речовини, включаючи ті, які додають у процесі виробництва рослинних препаратів, необхідно описувати відповідно до [Настанови 42- 3.6:2004 «Лікарські засоби. Допоміжні речовини»](#).

3. ПРИНЦИП ТА ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Лікарська форма

Фармацевтична розробка має бути спрямована на створення лікарської форми, яка забезпечить максимальний терапевтичний ефект ДР при мінімальній побічній дії, а також фармакологічну раціональність, зручність при зберіганні та використанні.

При розробці **твердих лікарських форм для орального застосування** (таблеток, капсул тощо) особлива увага повинна приділятися створенню оптимальних умов для процесів вивільнення і наступної абсорбції діючої речовини з лікарської форми.

Необхідно надавати резюме, в якому описується розробка ЛФ з урахуванням запропонованого шляху введення або застосування. У резюме необхідно представити основні етапи розробки складу ЛФ від початкової концентрації до того складу, що вказано у заявці на реєстрацію. Резюме повинно містити обґрунтування вибору кожного компонента із зазначенням фізико-хімічних властивостей, що впливають на біодоступність, лікарську форму, процес виробництва, упаковку.

При фармацевтичній розробці препарату повинні наводитись можливі особливості ЛФ (наприклад, унікальна форма таблеток, rischi, фаски, ґрунтовки, тощо) з наданням пояснення їх позитивного використання.

4. ВИМОГИ ДО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Загальні вимоги до технологічного процесу виробництва ЛЗ на основі ЛРС

технологічний процес повинен здійснюватися і контролюватися компетентними особами

всі дії з матеріалами і продуктами повинні здійснюватися у відповідності з письмовими методиками із складанням протоколу

вихідні і пакувальні матеріали повинні контролюватись на відповідність із замовленням

тара повинна бути очищена і промаркована

пошкоджений матеріал має розслідуватись із складанням протоколу і повідомленням у відділ забезпечення якості

матеріал і готова продукція після одержання або завершення виробництва повинні міститися в карантині

якщо закуповується проміжна і нерозфасована продукція, то з нею слід поводитись як з вихідною сировиною

всі вихідні речовини, пакувальні матеріали і продукти повинні зберігатися у відповідних умовах у певному порядку з поділом за серіями

4. ВИМОГИ ДО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Загальні вимоги до технологічного процесу виробництва ЛЗ на основі ЛРС

роботи з різною продукцією не повинні здійснюватися одночасно або послідовно в одному і тому ж приміщенні (підміна, перехресна контамінація)

необхідно забезпечувати захист матеріалів і продуктів від контамінації

потрібно дотримуватись особливих заходів обережності при роботі з пилоутворювальними матеріалами

обов'язковим є маркування всіх матеріалів, ємностей, устаткування і кімнат

потрібно здійснювати контроль транспортних трубопроводів та обладнання, що застосовується для транспортування продукції

відхилення мають розслідуватися відповідальним співробітником виробничого підрозділу / відділу забезпечення якості

доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу

необхідно забезпечувати виняток виробництва іншої продукції, крім лікарських засобів

4. ВИМОГИ ДО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Запобігання перехресній контамінації

Повинна бути виключена контамінація вихідної сировини або продукції іншою сировиною або продукцією. Для цього повинні використовуватися технічні або організаційні заходи, наприклад:



4. ВИМОГИ ДО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Валідація

- валідаційні дослідження слід проводити відповідно до СОП,
- результати і висновки повинні бути запротокольовані,
- перевіряється відтворюваність якості при введенні нового процесу,
- істотні зміни (виробничої рецептури, вихідної сировини або обладнання) мають пройти валідацію,
- процеси та процедури слід піддавати періодичній ревалідації.

Вихідна сировина – рослинні препарати (екстракти)

- вихідну сировину слід закуповувати тільки у затверджених постачальників і виробників, зазначених у відповідних специфікаціях,
- контроль тари в поставленій партії (цілісність упаковки та пломб, маркування),
- якщо одна поставка сировини складається з різних серій, то кожну серію необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробувань і видачі дозволу на використання,
- маркування вихідної сировини на етикетці,
- перевірка ідентичності змісту кожної одиниці упаковки,
- одиниці упаковки, з яких взята проба, повинні бути промарковані,
- дозволяється використання тільки схвалених відповідних вихідних матеріалів,
- на переробку допускаються тільки такі матеріали, які відповідають вимогам Монографій фармакопей або затвердженим специфікаціям підприємства.



4. ВИМОГИ ДО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Операції з пакування

Контроль продукції на лінії під час упаковки має включати перевірку:

загального зовнішнього вигляду упаковок

комплектності упаковки

наповнення продукту у відповідні упаковки

правильність нанесення будь-якого друку

правильність функціонування контрольних приладів на лінії

Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

тільки у виняткових випадках

без впливу на якість готової продукції

продукт повинен відповідати специфікації

відповідно до встановленої методики і записом у протокол

5. ДОКУМЕНТАЦІЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Специфікації на вихідні матеріали

Специфікації докладно описують вимоги, яким мають відповідати продукція або матеріали, що використовуються чи одержуються в ході виробництва

Специфікації на рослинні препарати (екстракти) мають містити:

- наукову назву рослини відповідно до бінарної системи (род, види, підвиди/різновиди), за необхідності також слід надати іншу інформацію, таку як назва сорту та хемотип;
- докладні дані про походження рослини;
- відомості про те, яку(і) частину(и) рослини використовують;
- відомості про необхідні випробування на ідентичність;
- вміст вологи у рослинній субстанції, що визначають відповідно до ЄФ, ДФУ чи іншої фармакопеї;
- методики кількісного визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю;
- методики випробувань для визначення грибкової і/або мікробної контамінації;
- методики випробувань на наявність сторонніх матеріалів;
- будь-який інший додатковий тест відповідно до загальної статті ЄФ, ДФУ чи іншої фармакопеї щодо рослинних субстанцій або до окремої монографії на рослинну субстанцію, якщо необхідно.

5. ДОКУМЕНТАЦІЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Технологічні інструкції

Виробничі рецептури, технологічні інструкції та інструкції з пакування містять відомості про всю використовувану вихідну сировину й установлюють усі технологічні процеси й операції з пакування.

В технологічних інструкціях мають бути письмові інструкції та протоколи, які гарантують, що кожний контейнер з рослинними препаратами перевірений з метою виявлення будь-якої фальсифікації/підміни або наявності сторонніх матеріалів, таких як шматочки металу або скла, частини тварин або їх екскременти, камінці, пісок та ін., або ознак гниття.

У технологічних інструкціях також мають бути описані надійні методи вилучення сторонніх матеріалів та відповідні методики очищення/відбору матеріалу рослинного походження перед його зберіганням.

Інструкції з пакування

Для кожного препарату, розміру і типу пакування слід мати офіційно затверджені інструкції з пакування.

Як правило, вони мають включати таку інформацію :

- a) найменування препарату;
- b) опис його лікарської форми;
- c) кількість препарату в остаточному пакуванні;
- d) повний перелік усіх пакувальних матеріалів;
- e) при необхідності, зразок або копію відповідних друкованих пакувальних матеріалів;
- f) особливі застережні заходи, які підлягають дотриманню;
- g) опис процесу;
- h) докладний опис контролю в процесі виробництва з інструкціями щодо відбору проб і припустимих граничних значень.

5. ДОКУМЕНТАЦІЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Протокол виробництва серій

Він має бути заснований на відповідних частинах затверджених документів: виробничої рецептури і технологічних інструкцій.

Протокол має містити таку інформацію:

- a) найменування продукції;
 - b) дати, час технологічного процесу;
 - c) прізвище особи, відповідальної за кожну стадію технологічного процесу;
 - d) номер серії і/або номер аналітичного контролю;
 - e) інформація про використане обладнання;
 - f) протокол контролів у процесі виробництва, а також отримані результати;
 - g) вихід продукції на різних стадіях виробництва;
 - h) докладні відомості про особливі проблеми;
- підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури і технологічних інструкцій.

Протокол пакування серій

Необхідно, щоб у протоколі були зазначені номер серії та кількість продукції, що має бути упакована, а також номер серії та планована кількість готової продукції, що буде отримана

Протокол має містити таку інформацію :

- a) найменування продукції;
- b) дату (дати) і час операцій з пакування;
- c) прізвище відповідальної особи;
- d) протоколи перевірок ідентичності, включаючи результати виробничого контролю;
- e) докладну інформацію про здійснені операції з пакування;
- f) докладну інформацію про особливі проблеми або незвичайні події;
- g) кількість і посилання на номер друкованих матеріалів і нерозфасованої продукції, виданих, використаних, знищених або повернутих на склад.

5. ДОКУМЕНТАЦІЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Методики одержання

На одержання постачання кожної вихідної сировини, а також первинного і друкованого пакувального матеріалу повинні бути письмові методики і протоколи

Протокол має містити таку інформацію:

- a) найменування матеріалу на накладній і на тарі;
- b) внутрішньозаводське найменування і/або код матеріалу (якщо воно відрізняється від найменування за пунктом (a));
- c) дату одержання;
- d) найменування постачальника і, якщо це можливо, виробника;
- e) номер серії виробника або довідковий номер;
- f) загальну кількість і число отриманих пакувальних одиниць;
- g) номер серії, присвоєний після одержання;
- h) усякі примітки, що мають відношення до справи (наприклад, щодо стану тари).

Методики відбору проб, проведення випробувань

Слід мати письмові методики для випробування матеріалів і продукції на різних стадіях виробництва

Необхідно мати письмові методики і відповідні протоколи виконаних дій або зроблених висновків щодо:

- a) валідації;
- b) монтажу і калібрування обладнання;
- c) технічного обслуговування, очищення і санітарної обробки;
- d) питань персоналу, включаючи навчання, перевдягання і гігієнічні вимоги;
- e) контролю навколишнього середовища;
- f) боротьби з паразитами, шкідливими комахами і тваринами;
- g) рекламаций, відкликання, повернення.

6. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Контрольні випробування готового рослинного ЛЗ повинні включати проведення якісного та кількісного визначення АФІ. Аналітичні методики повинні бути обґрунтовані відповідно до вимог загальної статті «Валідація аналітичних методик і випробувань» ДФУ.

Опис

Визначення біологічного джерела і типу рослинного препарату (наприклад, сухий або рідкий екстракт). Необхідно вказувати співвідношення рослинної субстанції до нативного рослинного препарату.

Властивості

Якісне визначення за характерними органолептичними показниками рослинного препарату.

Ідентифікація

Ідентифікаційні випробування повинні давати можливість розрізняти родинні біологічні види та/або потенційні домішки/замінники, які можуть бути присутніми у рослині. Ідентифікація тільки за часом хроматографічного утримання не вважається специфічною, однак допускається комбінація хроматографічних методів або комбінація різних методів в одному випробуванні.

Вміст води

Це випробування важливе у тих випадках, коли рослинний препарат гігроскопічний. Критерії прийнятності повинні бути обґрунтовані за допомогою даних про ефекти гідратації або про поглинання води. Фармакопейна методика визначення втрати в масі при висушуванні може бути такою, що відповідає вимогам; однак у деяких випадках необхідна методика визначення вмісту води, що є специфічною для певного випадку.

6. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Сторонні домішки

При контролі рослинної сировини контролюють показники «Важкі метали», «Пестициди», «Афлатоксини». Також контролюють залишкові кількості розчинників.

Кількісне визначення

У випадку рослинних препаратів, що містять компоненти з відомою терапевтичною дією або активні маркери, кількісне визначення необхідно надавати разом з докладними даними щодо методу аналізу. У випадку рослинних препаратів, для яких компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, потрібно проводити контроль з використанням аналітичних маркерів або інші валідовані методи. Правильність вибору маркерів необхідно обґрунтувати.

МБЧ

Межі повинні відповідати зазначеним у ДФУ.

Загальна специфікація повинна розроблятися для кожного рослинного препарату на підставі останніх наукових даних. Для всіх рослинних препаратів вважають загальноприйнятими такі показники якості та критерії прийнятності.



6. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Контроль якості таблеток і капсул

Опис

Необхідно надати опис зовнішнього вигляду ЛФ. Критерії прийнятності повинні включати опис зовнішнього вигляду наприкінці терміну придатності.

Ідентифікація

Ідентифікаційні випробування повинні встановлювати ідентичність рослинного препарату (-ів) у рослинному ЛЗ та надавати можливість розрізняти можливі замітники/домішки.

Кількісне визначення

У випадку рослинних ЛЗ, що містять рослинні препарати з компонентами з відомою терапевтичною дією, кількісне визначення необхідно надавати разом з докладними даними щодо методу аналізу. У випадку рослинних ЛЗ, що рослинний(-і) препарат(-и), у яких компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, потрібно застосовувати валідовані методи визначення з використанням активних або аналітичних маркерів або інші валідовані методи. Вибір маркерів повинен бути обґрунтований.

Сторонні домішки

Залишкові кількості розчинників не потрібно контролювати в рослинному ЛЗ за умови, що вони контролювалися в екстракті. Однак розчинники, використані, наприклад, для покриття таблетки, повинні контролюватися в ЛЗ. У випадках, коли відомі продукти розпаду рослинних препаратів, їх необхідно контролювати в рослинному ЛЗ. Для таких продуктів розпаду необхідно вказувати межі прийнятності.

МБЧ

Ці межі повинні відповідати зазначеним у ДФУ. Періодичність випробування необхідно обґрунтувати.

7. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Призначення випробувань стабільності – надати доказ про те, як змінюється якість ДР або лікарського препарату з часом і під впливом різних факторів навколишнього середовища, таких, як температура, вологість і світло.

Мета – встановити термін придатності для готової продукції або час до повторного тестування для ДР і дати рекомендації щодо умов зберігання.

Залежно від типу лікарської форми та стабільності ДР в дослідження необхідно включити:

- *принаймні не менш 2-х пілотних серій, якщо ДР відома як стабільна або мова йде про звичайну ЛФ (наприклад, тверда лікарська форма з безпосереднім вивільненням),*
- *не менш 3-х серій, дві з яких щонайменше пілотні, а одна може бути менше за обсягом (наприклад, 25 - 50000 капсул або таблеток), якщо ДР відома як нестабільна, або мова йде про критичну ЛФ.*

Випробування стабільності слід проводити на ЛФ, яка зберігається в упаковці, призначеній для продажу. **Обсяг випробувань** повинен охопити всі фізичні, хімічні, біологічні та мікробіологічні властивості продукту, вміст консервантів і антиоксидантів, фізичні властивості, характерні ознаки, випробування функціональності (наприклад, дозувальних систем), які чутливо реагують на зміни в ході зберігання і які, ймовірно, можуть вплинути на його якість, безпеку або ефективність. Слід використовувати валідовані методи випробувань, за допомогою яких визначають стабільність.

7. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Випробування стабільності слід проводити з достатньою періодичністю, щоб можна було визначити профіль стабільності ДР. Випробування, зазначені в специфікації, проводяться на початку досліджень, після чого частота їх проведення наступна:

тривале випробування (мін. термін придатності 6 місяців для стабільної ДР і звичайної ЛФ, в інших випадках -12 місяців):

- кожні 3 місяці протягом першого року,
- кожні 6 місяців протягом другого року,
- потім 1 раз на рік до закінчення передбаченого терміну придатності.

прискорене випробування (випробування не менше 3 разів (наприклад, 0, 3 6 місяців); якщо передбачаються зміни (на підставі досвіду при розробці), проводяться випробування інших зразків в кінці тимчасового інтервалу або якщо буде введена четверта тимчасова точка.

проміжне (середньострокове) випробування (при погіршенні стабільності в умовах прискореного зберігання) – мінімум 4 тимчасові точки випробувань (наприклад, 0, 6, 9 і 12 місяців).

Загальну оцінку продукту слід проводити виходячи з умов зберігання на складі, при яких можна перевірити його термічну стабільність і стабільність в умовах підвищеної вологості.

8. РЕЄСТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Реєстрація ліків – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою надання або подовження дозволу на застосування ЛП.

Державна реєстрація ЛЗ здійснюється МОЗ на підставі заяви та результатів експертизи реєстраційних матеріалів на такий засіб, проведеної Державним експертним центром МОЗ у визначеному порядку (див. наказ МОЗ України № 376 від 206 травня 2005 р. з доповненнями та змінами).

Під час проведення експертизи реєстраційних матеріалів проводиться перевірка на відповідність вимогам GMP виробництва лікарських засобів у [порядку](#), визначеному МОЗ.

Перевірка на відповідність вимогам належної виробничої практики виробництва ЛЗ не проводиться у разі наявності чинної ліцензії на виробництво ЛЗ.

Факт державної реєстрації ЛЗ засвідчується реєстраційним посвідченням на ЛЗ. Реєстраційне посвідчення із зазначенням строку, протягом якого дозволяється застосування ЛЗ в Україні, видається МОЗ протягом 10 робочих днів після прийняття рішення про державну реєстрацію ЛЗ.

Наказом МОЗ про державну реєстрацію ЛЗ затверджуються методи контролю його якості, інструкція для медичного застосування, здійснюється погодження технологічного регламенту або технології виробництва ЛЗ, а також присвоюється реєстраційний номер.

В Україні проводиться **безстрокова** реєстрація лікарських засобів. Перереєстрація ЛЗ здійснюється у порядку, визначеному МОЗ.

Висновки

1. Розглянуто методологію фармацевтичної розробки лікарських препаратів із рослинної сировини.
2. Висвітлено нормативні документи, які регламентують порядок створення і впровадження у виробництво лікарських препаратів на основі лікарської сировини.
3. Обговорено принцип та етапи створення лікарських препаратів на основі лікарської сировини.
4. Визначено вимоги до технологічного процесу лікарських препаратів на основі лікарської сировини.
5. Розглянуто документацію при розробці лікарських препаратів на основі лікарської сировини та методи забезпечення якості даних препаратів.
6. Висвітлено дослідження стабільності препаратів на основі лікарської сировини та основні аспекти їх реєстрації.

Дякую за увагу!

