

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ДП «ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР»**

**ОЦІНКА ЯКОСТІ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ НА**  
**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ/ТРАДИЦІЙНІ**  
**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**Київ – 2008**

**Авторський колектив:**

канд. хім. наук Чумак В.Т.  
канд. хім. наук Баула О.П.

**Рецензенти:**

д-р фарм. наук, професор Діхтярьов С.І.  
д-р фарм. наук, професор Кисличенко В.С.

## ЗМІСТ

	стор.
ВСТУП	4
1 СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	4
2 ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ	5
3 ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ	7
3.1 Характеристика	7
3.2 Дизайн та принципи розробки	8
3.3 Фармакопейні методи та критерії прийнятності	8
3.4 Періодичні випробування	9
3.5 Критерії прийнятності упродовж терміну придатності	9
3.6 Випробування в процесі виробництва	9
3.7 Альтернативні методи	9
3.8 Стандартний зразок	9
4 ЯКІСНІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ, ЯКІ ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	10
4.1 Рослинні субстанції та рослинні препарати, які складаються із подрібненої або порошкоподібної рослинної сировини	10
4.2 Лікарські рослинні препарати, процес виробництва яких, крім подрібнення, включає ще й інші стадії	11
5 ВСТАНОВЛЕННЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ НА РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ/ТРАДИЦІЙНІ РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	13
5.1 Специфікації: визначення й обґрунтування	13
5.1.1 Визначення специфікацій	13
5.1.2 Обґрунтування специфікацій	13
5.2 Загальноприйняті випробування	14
5.2.1 Рослинні субстанції	14
5.2.2 Рослинні препарати	16
5.2.3 Вітаміни та мінерали в традиційних рослинних лікарських засобах	18
5.2.4 Рослинні лікарські засоби	18
5.3 Особливі випробування/критерії	20
5.3.1 Рослинні лікарські засоби	20
6 ОПИСАННЯ МЕТОДУ ВИРОБНИЦТВА РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	26
7 КОНТРОЛЬ ВИХІДНИХ МАТЕРІАЛІВ	26
7.1 Контроль рослинної субстанції та рослинних препаратів	26
7.1.1 Контроль рослинної субстанції	26
7.1.2 Контроль рослинних препаратів	27
7.2 Контроль вітамінів та мінералів	28
7.3 Контроль допоміжних речовин	28
8 КОНТРОЛЬНІ ВИПРОБУВАННЯ НА ПРОМІЖНИХ СТАДІЯХ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	28
9 КОНТРОЛЬ ГОТОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	28
10 ВИПРОБУВАННЯ СТАБІЛЬНОСТІ	29
ЛІТЕРАТУРА	29

## **ВСТУП**

У представлених методичних рекомендаціях описані спеціальні питання щодо рослинних лікарських засобів, а також відмінності між ними та лікарськими засобами, до складу яких входять хімічні речовини. Підходи і принципи, які необхідно застосовувати для рослинних лікарських засобів/традиційних рослинних лікарських засобів, достатньо повно викладені у документах Європейського Союзу [1, 2, 3, 4].

Якість лікарських засобів не залежить від їх традиційного використання, тому для традиційних лікарських засобів рослинного походження загальні вимоги щодо якості не відрізняються від тих, що застосовуються до рослинних лікарських засобів. Лікарські засоби рослинного походження можуть додатково містити вітаміни або мінерали. Якість, специфікації та документація по кожному вітаміну та мікроелементу повинна відповідати чинному законодавству.

Реєстраційні документи необхідно подавати згідно з вимогами, визначеними законодавчими актами України [5].

У даному документі розглядаються основні аспекти якості рослинних лікарських засобів, включаючи традиційні рослинні лікарські засоби. Лікарські засоби, до складу яких крім рослинних субстанцій/рослинних препаратів входять одна або декілька хімічних речовин, не є рослинними лікарськими засобами.

Ці рекомендації стосуються тільки реєстрації лікарських засобів рослинного походження та можуть бути корисні для рослинних субстанцій/рослинних препаратів і лікарських засобів рослинного походження, які знаходяться на клінічних випробуваннях.

Основною метою даних рекомендацій є роз'яснення принципів та вимог до формування частини II реєстраційного досьє «Хімічна, фармацевтична та біологічна документація» на рослинні субстанції/рослинні препарати та рослинні лікарські засоби з метою забезпечення їх належної якості, безпечності та ефективності [5].

## **1. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

Дані методичні рекомендації розглядають основні вимоги до якості рослинних лікарських засобів, включаючи традиційні рослинні лікарські засоби, та містять рекомендації щодо її оцінки. Ці рекомендації пропонується застосовувати при встановленні специфікацій на рослинні субстанції/рослинні препарати та на рослинні лікарські засоби, а також при укладанні відповідних розділів реєстраційного досьє.

Цей документ рекомендується для підприємств, організацій і установ, які серійно виробляють рослинні лікарські засоби на території України незалежно від підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій, регуляторних органів, а також експертів та інспекторів, які здійснюють експертизу та контроль на етапі реєстрації рослинних лікарських засобів.

## 2. ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ<sup>1</sup>

**Критерії прийнятності** - кількісні межі або інші відповідні показники для прийняття результатів аналітичних випробувань.

**Компоненти з відомою терапевтичною дією** - хімічно визначені речовини або групи речовин, які сприяють терапевтичній активності рослинної субстанції, рослинного препарату або рослинного лікарського засобу.

**Продукти розпаду** – будь-які домішки, які утворюються в результаті хімічної зміни у складі активної субстанції під час виробництва та/або зберігання активної субстанції/лікарського засобу під дією, наприклад, світла, температури, рН, вологи або внаслідок взаємодії з допоміжними речовинами та/або матеріалами первинної упаковки. Беручи до уваги певну природу рослин, для рослинних субстанцій/рослинних препаратів/рослинних лікарських засобів повинні бути вказані тільки високо токсичні продукти розпаду.

**Співвідношення вихідного матеріалу до отриманого екстракту (DER)** – співвідношення між кількістю рослинної субстанції, яка використана у виробництві рослинного препарату, та кількістю отриманого рослинного препарату.

**Екстрагенти** – розчинники, які використовуються в процесі екстрагування.

**Генуїнний (нативний) рослинний препарат** - препарат, до складу якого не входять допоміжні речовини. Однак у випадку м'яких та рідких рослинних препаратів генуїнний рослинний препарат може містити різну кількість екстрагенту.

**Співвідношення рослинної субстанції до генуїнного (нативного) рослинного препарату (генуїнний DER)** – співвідношення кількості рослинної субстанції до кількості отриманого генуїнного рослинного препарату.

**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.

**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 (наприклад, смоли, камеді тощо).

**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

---

<sup>1</sup> Визначення термінів, наведені нижче, застосовуються тільки у контексті даних методичних рекомендацій. В інших документах терміни можуть мати інші значення

відповідно до назви використовуваної частини рослини та назви рослини у бінарній номенклатурі (вид, рід, сімейство, клас).

**Рослинні чаї** – складаються виключно з однієї або декількох рослинних субстанцій та призначені для перорального застосування шляхом виготовлення відвару, інфузії або мацерації. Препарат готується безпосередньо перед використанням. Рослинні чаї зазвичай поставляються в упаковці in bulk або саше.

**Домішка** – будь-який компонент рослинної субстанції, який не вважається за визначенням рослинною субстанцією або будь-який компонент рослинного препарату/рослинного лікарського засобу, який не являється за визначенням рослинною субстанцією/препаратом або допоміжною речовиною рослинного препарату/рослинного лікарського засобу.

**Маркери** - хімічно визначені компоненти або групи компонентів рослинної субстанції, рослинного препарату або рослинного лікарського засобу, які застосовують з метою контролю незалежно від наявності в них терапевтичної або фармакологічної активності. Маркери можуть використовуватися для визначення кількості рослинної субстанції(-й) або рослинного препарату(-ів) у рослинному лікарському засобі, якщо такий маркер був кількісно визначений в рослинній субстанції або рослинному препараті при випробуванні вихідної сировини.

Існують дві категорії маркерів:

- **активні маркери** – компоненти або групи компонентів, які, як вважається, сприяють терапевтичній активності;
- **аналітичні маркери** – компоненти або групи компонентів, які використовуються для аналітичних цілей.

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

**Розчинник** - неорганічна або органічна рідина, що використовується як основа для приготування розчинів або суспензій при виробництві рослинних препаратів або рослинних лікарських засобів.

**Специфікація** - перелік показників якості, посилань на методи контролю і відповідні допустимі межі прийнятності, що являються кількісними межами, діапазонами або іншими критеріями для описання методів випробування. Специфікація містить ряд показників, яким має відповідати рослинна субстанція/рослинний препарат або рослинний лікарський засіб, щоб вважатися прийнятним для використання. «Відповідність специфікаціям» означає, що рослинна субстанція/рослинний препарат або рослинний лікарський засіб при випробуванні за всіма показниками якості буде відповідати вказаним допустимим межах прийнятності. Специфікації об'єднують стандарти якості, що пропонуються та обґрунтовуються виробником і затверджуються регуляторним органом.

Метод специфікації – метод аналізу, який вважається прийнятним для певної рослинної субстанції/рослинного препарату або певного рослинного лікарського засобу залежно від їх специфічних властивостей та використання.

**Стандартизований рослинний препарат** - 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).

**Неідентифікована домішка** – домішка, яка визначається тільки за якісними аналітичними властивостями (наприклад, хроматографічний час утримання).

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

### 3. ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ

При розробці, встановленні специфікацій та при оцінці якості рослинних субстанцій/рослинних препаратів та рослинних лікарських засобів, що подаються на реєстрацію, важливими є нижченаведені загальні підходи, застосування яких не є універсальним, але за певних обставин потрібно брати до уваги кожний з них. Даний розділ містить коротке викладення кожного з підходів та обставин, за яких вони можуть застосовуватися. Пропозиції щодо впровадження специфікацій повинні надаватися виробником та затверджуватися регуляторним органом.

#### 3.1. Характеристика

Належна якість рослинних лікарських засобів може бути гарантована тільки у тому випадку, якщо вихідній сировині надана точна і повна характеристика, включаючи особливості специфічної ботанічної ідентифікації використаної рослинної сировини. Для забезпечення якості сировини важливо знати її географічне походження та умови, за яких вона зростала.

Характеристика рослинної субстанції/рослинного препарату або рослинного лікарського засобу, яка включає детальну оцінку біологічних та фітохімічних якостей рослини, процесів виробництва рослинного препарату та рослинного лікарського засобу, є важливою для встановлення повних і відповідних специфікацій. Критерії прийнятності, по-перше, повинні бути встановлені та підтверджені інформацією про серії рослинного лікарського засобу, які використовувались у доклінічних/клінічних випробуваннях або описані у відповідних бібліографічних даних. Однак, у разі необхідності, потрібно також брати до уваги дані про серії, які використовуються для доведення однорідності при виробництві, відповідні дані розробки, результати аналітичних випробувань та випробувань стабільності, а також історичні дані серії.

Детальна характеристика зазвичай наводиться тільки на стадії розробки та, у разі необхідності, після значних змін у виробничому процесі.

#### ▪ **Макроскопічна/мікроскопічна характеристика**

Характеристики, які дозволяють розрізнити рослинну субстанцію та можливі домішки або замітники.

#### ▪ **Фітохімічна характеристика**

Аналітичні дані компонентів, включаючи компоненти з відомою терапевтичною дією та сполуки, які можуть служити активними маркерами або аналітичними маркерами.

#### ▪ **Домішки**

Домішки можуть бути класифіковані таким чином:

- домішки вихідної сировини (діючої та допоміжних речовин) та упаковок;
- домішки, які утворюються в процесі виробництва.

Для рослинних лікарських засобів додатково необхідно розглянути такі групи домішок:

Сторонні домішки: важкі метали, пестициди, мікотоксини, дезінфектанти, а також мікробіологічні забруднювачі, включаючи речовини, що надійшли із зовнішніх джерел та радіоактивні речовини.

Продукти розпаданя: беручи до уваги особливу природу рослинних лікарських засобів це стосується, перш за все, високо токсичних домішок, які утворюються у рослинних субстанціях/рослинних препаратах у процесі розпаданя.

Залишкові розчинники: є домішками, які утворюються в процесі виробництва рослинних препаратів.

#### ▪ **Біологічні відмінності**

Для обґрунтування специфікації використовують історичні дані для серії та опубліковану інформацію відносно біологічних відмінностей рослинної субстанції.

### **3.2. Дизайн та принципи розробки**

Дослідні дані, що зібрані під час розробки рослинної субстанції/рослинного препарату або рослинного лікарського засобу, повинні стати основою для встановлення специфікацій. В основному необхідно дослідити рослинний лікарський засіб тільки за тими показниками якості, які відповідають певній лікарській формі, а також самій рослинній субстанції або рослинному препарату. На підставі цього можливо виключити або замінити певні випробування, наприклад:

- скорочення випробувань для визначення залишкової кількості пестицидів, якщо рослинна сировина вирощувалася у жорстких умовах органічного культивування без пестицидів тощо, та виключене можливе забруднення ними з суміжних плантацій;

- виключення або скорочення випробувань для визначення меж мікробіологічної чистоти у таких рослинних препаратах, як екстракти або настойки, залежно від вмісту етанолу, якщо це науково обґрунтовано.

### **3.3. Фармакопейні методи та критерії прийнятності**

Державна Фармакопея України містить вимоги відносно певних випробувань для лікарських форм та критеріїв прийнятності [6]. Якщо можливо, то для даних показників необхідно застосовувати фармакопейні методи.



### **3.4. Періодичні випробування**

У специфікаціях необхідно вказувати періодичність випробувань при випуску серій, якщо ці випробування проводяться через попередньо встановлені інтервали. Цей підхід може застосовуватися, наприклад, до випробувань на розчинення, залишкові кількості розчинників, мікробіологічну чистоту для твердих лікарських форм для перорального застосування і повинен бути обґрунтований на етапі розробки та затверджений регуляторним органом.

### **3.5. Критерії прийнятності упродовж терміну придатності**

Підхід до встановлення критеріїв для лікарських засобів рослинного походження передбачає встановлення більш суворих критеріїв при випуску у порівнянні з тими, які застосовуються упродовж терміну придатності. Це стосується кількісного визначення та визначення вмісту домішок (продуктів розпаду).

За умови обґрунтування, ці підходи можуть застосовуватися до рослинних субстанцій та рослинних препаратів.

### **3.6. Випробування в процесі виробництва**

Це випробування, які можуть проводитися під час виробництва рослинного препарату або рослинного лікарського засобу, з використанням переважно того набору випробувань, що і при випуску препарату. Випробування, які використовуються з метою регулювання параметрів виробничого процесу (наприклад, стійкість до роздавлювання та стираність ядра таблетки), не включаються до специфікацій.

Деякі випробування в процесі виробництва можуть бути включеними у специфікацію, якщо критерії їх прийнятності аналогічні або суворіші, ніж при випуску.

### **3.7. Альтернативні методи**

Альтернативні методи можуть використовуватися для вимірювання параметрів у тих випадках, коли вони контролюють якість рослинної субстанції/рослинного препарату або рослинного лікарського засобу такою ж мірою або суворіше, ніж стандартне випробування.

### **3.8. Стандартний зразок**

Стандартний зразок (матеріал порівняння) є субстанцією, виготовленою для використання як стандарт при якісному аналізі, ідентифікації або випробуванні на чистоту. У випадку рослинних лікарських засобів стандартним зразком може бути біологічний зразок рослинної субстанції, зразок рослинного препарату, наприклад, екстракт або настойка, або хімічно визначена субстанція, яка містить компонент з відомою терапевтичною дією, активний або аналітичний маркер, або відома домішка. Стандартний зразок повинен мати відповідну якість і бути відповідним чином атестованим. Склад стандартного зразка рослинних субстанцій або рослинних препаратів, призначеного для використання при кількісному визначенні, повинен строго контролюватися, і його чистота повинна визначатися за допомогою валідованих методів.

Якщо рослинна субстанція не описана у Фармакопеях, необхідно надати гербарний зразок усієї рослини або, якщо вся рослина є деревом, - то її частини.

Якщо необхідно, під час подання документів виробник повинен надати робочі стандартні зразки, які будуть використовуватися для ідентифікації та визначення вмісту діючої речовини у серійних партіях препарату.

#### **4. ЯКІСНІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ, ЯКІ ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Усі рослинні субстанції/рослинні препарати, головним чином, визначаються за методами їхнього виробництва та специфікаціями:

○ *Стандартизовані рослинні субстанції/рослинні препарати* приведені у відповідність до певного вмісту компонентів з відомою терапевтичною дією в межах прийнятності. Стандартизація досягається шляхом поєднання рослинних субстанцій/рослинних препаратів з допоміжними речовинами або змішуванням серій рослинних субстанцій та/або рослинних препаратів.

○ *Кількісно визначені рослинні субстанції/рослинні препарати* приведені у відповідність до певного числа складових (активних маркерів) у межах прийнятності; підбір досягається виключно шляхом змішування партій рослинних субстанцій та/або рослинних препаратів.

○ *Інші рослинні субстанції/рослинні препарати* – це активні речовини, для яких невідомі ні компоненти з відомою терапевтичною дією, ані активні маркери. Ці рослинні субстанції/рослинні препарати не потрібно приводити у відповідність до певного складу аналітичних маркерів.

У випадку використання допоміжних речовин при виробництві активних субстанцій (наприклад, при отриманні стандартизованих рослинних субстанцій/рослинних препаратів) у реєстраційних матеріалах повинні бути вказані назви та кількості всіх допоміжних речовин.

При формуванні відповідних розділів реєстраційного досьє потрібно надавати належним чином укладені документи про характеристики рослинних лікарських засобів, що можуть підтвердити їх належну якість, безпечність та ефективність.

##### **4.1 Рослинні субстанції та рослинні препарати, які складаються із подрібненої або порошкоподібної рослинної речовини.**

Для рослинних лікарських засобів, що містять рослинні субстанції або рослинні препарати, які складаються з подрібненої або порошкоподібної рослинної сировини, потрібно вказувати ступінь її подрібнення. Крім того, потрібно вказувати таке:

а) *у випадку стандартизованих рослинних субстанцій/рослинних препаратів*: діапазон, що відповідає певній кількості компонентів з відомою терапевтичною дією;

б) *у випадку кількісно визначених рослинних субстанцій/рослинних препаратів*: кількість рослинної субстанції/рослинного препарату та кількісний вміст активної субстанції як діапазон, що відповідає певній кількості активних маркерів;

в) *у всіх інших випадках*: тільки кількість рослинної субстанції або кількість нативного рослинного препарату.

## ***Приклади***

### **а) Активна субстанція**

#### **Назва**

Листя сени  
(Sennae folium)

#### **Кількість**

415-500 мг, що відповідає 12,5 мг  
гідроксіантраценових глікозидів у перерахуванні  
на сенозид В

### **б) Активна субстанція**

#### **Назва**

Кора вербова  
(Salicis cortex)

#### **Кількість**

4 г, що відповідає 40 – 48 мг загальної кількості  
фенольних глікозидів, виражених через саліцилін

### **в) Активна субстанція**

#### **Назва**

Корінь валеріани  
(Valerianae radix)

#### **Кількість**

900 мг

## **4.2. Лікарські рослинні препарати, процес виробництва яких, крім подрібнення, включає ще екстрагування**

Для рослинних лікарських засобів, що містять екстраговані рослинні препарати необхідно вказувати природу (походження) і концентрацію розчинника або суміші розчинників, а також фізичний стан екстракту. Крім того потрібно вказувати:

а) *стандартизовані екстракти*: еквівалентну кількість рослинної субстанції  $x-y^{(*)}$  або співвідношення  $(a-b):c^{(*)}$  рослинної субстанції до нативного рослинного препарату, а кількість нативного рослинного препарату може вказуватися як діапазон, що відповідає певній кількості компонентів з відомою терапевтичною дією (див. приклад);

б) *кількісно визначені екстракти*: еквівалентну кількість рослинної субстанції  $x-y^{(*)}$  або співвідношення  $(a-b):c^{(*)}$  рослинної субстанції до нативного рослинного препарату, кількість нативного рослинного препарату як певну кількість, а склад кількісно визначеної субстанції як діапазон;

в) *інші екстракти*: еквівалентну кількість рослинної субстанції  $x-y^{(*)}$  або співвідношення  $(a-b):c^{(*)}$  рослинної субстанції до нативного рослинного препарату, а кількість нативного рослинного препарату як певну кількість.

Якщо в процесі виробництва рослинного препарату додається будь-яка інша субстанція для одержання визначеного вмісту компонентів з відомою терапевтичною дією або з будь-якою іншою метою, то субстанцію, яку додають, необхідно зазначити як «інша субстанція», а нативний екстракт - як «активна субстанція».

Однак, якщо для приведення препарату до певного вмісту компонентів з відомою терапевтичною дією або з будь-якою іншою метою використовуються

---

<sup>(\*)</sup> «x» та «y» - нижня та верхня межі кількісного вмісту рослинної субстанції

«a» та «b» - нижня та верхня межі кількісного вмісту рослинної субстанції, «c» - відповідна кількість нативного рослинного препарату

«x» та «y» або «a» та «b» повинні бути обґрунтовані заявником

різні партії одного й того ж екстракту, кінцева суміш буде розглядатися як нативний екстракт і вказуватися як «активна субстанція». У досьє повинні міститися всі стадії виробництва та контролю.

### ***Приклади***

#### **а) Активна субстанція**

##### **Назва**

Листя сени (*Sennae folium*),  
сухий екстракт на 60% етанолі (об/об)  
[(a-b):c]

або

##### **Активна субстанція**

##### **Назва**

Листя сени (*Sennae folium*),  
сухий екстракт на 60% етанолі (об/об)  
(відповідає x–y мг листя сени)

##### **Кількість**

50-65 мг, що відповідає 12,5 мг  
гідроксіантраценових глікозидів у  
перерахуванні на сенозид В

##### **Кількість**

50-65 мг, що відповідає 12,5 мг  
гідроксіантраценових глікозидів у  
перерахуванні на сенозид В

#### **б) Активна субстанція**

##### **Назва**

Листя гінкго (*Ginkgo folium*),  
сухий екстракт на 60% ацетоні (об/об)  
[(a-b):c]

або

##### **Активна субстанція**

##### **Назва**

Листя гінкго (*Ginkgo folium*),  
сухий екстракт на 60% ацетоні (об/об)  
(відповідає x–y мг листя гінкго)

##### **Кількість**

60 мг, що включає 13,2-16,2 мг  
флавоноїдів, виражених через  
флавонові глікозиди, 1,68-2,04 мг  
гінкголідів А, В та С, 1,56-1,92 мг  
білобалідів

##### **Кількість**

60 мг, що включає 13,2-16,2 мг  
флавоноїдів, виражених через  
флавонові глікозиди, 1,68-2,04 мг  
гінкголідів А, В та С, 1,56-1,92 мг  
білобалідів

#### **в) Активна субстанція**

##### **Назва**

Корінь валеріани (*Valerianae radix*),  
сухий екстракт на 60% етанолі (об/об)  
[(a-b):c]

або

Корінь валеріани (*Valerianae radix*),  
сухий екстракт на 60% етанолі (об/об)  
(відповідає x–y мг кореня валеріани)

##### **Кількість**

125 мг

125 мг

## **5. ВСТАНОВЛЕННЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ НА РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ/ТРАДИЦІЙНІ РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Положення даного розділу призначені для встановлення, наскільки це можливо, єдиного набору показників для включення у специфікації на рослинні субстанції/рослинні препарати та рослинні лікарські засоби.

При виконанні рекомендацій даного розділу необхідно керуватися Настановою 42-3.5:2004 [7] та вимогами загальної статті «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [6].

### **5.1. Специфікації: визначення й обґрунтування**

#### **5.1.1. Визначення специфікацій**

Специфікації встановлюють для рослинних субстанцій, рослинних препаратів та самих рослинних лікарських засобів. Специфікації повинні ґрунтуватися на тих характеристиках, які можуть бути корисними для доведення безпечності та ефективності рослинної субстанції/рослинного препарату або рослинного лікарського засобу.

Крім методів контролю при випуску, специфікація може включати випробування, які проводяться в процесі виробництва, та періодичні випробування. У такому випадку заявник повинен вказувати, які випробування слід проводити регулярно для кожної партії, а які - періодично, із зазначенням періодичності їх проведення.

Необхідно пам'ятати, що будь-які зміни специфікації у післяреєстраційний період повинні затверджуватись регуляторним органом.

#### **5.1.2. Обґрунтування специфікацій**

Встановлення специфікацій для рослинної субстанції/рослинного препарату та рослинного лікарського засобу є частиною загальної стратегії їх контролю, що включає контроль вихідних матеріалів і допоміжних речовин, контроль у процесі виробництва, випробування на стабільність і контроль однорідності серій препарату. Тільки при застосуванні всіх цих елементів може бути гарантована належна якість лікарського засобу. Зважаючи на те, що специфікації необхідні для підтвердження належної якості, виробник повинен надати обґрунтування включення до них та/або виключення певних показників. При встановленні специфікацій необхідно брати до уваги таке.

*Специфікації для рослинних субстанцій повинні враховувати:*

- ботанічні характеристики рослини (вид, рід, сімейство, хемотип; використання генетично модифікованих організмів), частин рослини;
- макро- і мікроскопічні характеристики, фітохімічні характеристики частин рослини з компонентами з відомою терапевтичною дією або маркерами, токсичні компоненти (сторонні домішки);
- біологічну/географічну різноманітність;
- умови вирощування/збору/висушування;
- хімічну обробку перед/після збору;
- профіль та стабільність компонентів.

*Специфікації для рослинних препаратів повинні враховувати:*

- якість рослинної субстанції (див. вище);
- кількість діючої речовини в рослинному препараті, розчинник(-и);
- метод отримання препарату з рослинної субстанції;
- складові - компоненти з відомою терапевтичною дією або активні, або аналітичні маркери;
- інші складові;
- умови висушування препарату;
- профіль і стабільність компонентів;
- мікробіологічну чистоту при зберіганні;
- серії, які використовувались при доклінічних дослідженнях/клінічних випробуваннях (питання безпечності та ефективності).

*Специфікації для рослинних лікарських засобів повинні враховувати:*

- якість рослинної субстанції та/або рослинного препарату;
- виробничий процес;
- профіль і стабільність активних компонентів/рецептур у кінцевій упаковці;
- серії, які використовувались у при доклінічному вивченні/клінічних випробуваннях (питання безпечності та ефективності).

Специфікації повинні ґрунтуватися на даних, отриманих для серій, що використовувались для доведення виробничої однорідності. Вони є важливими, особливо відносно активних речовин препарату, домішок у препараті та домішок, що утворюються в процесі виробництва.

За можливості повинні враховуватися історичні дані серії.

Зміни у виробничому процесі та зміна продуктів розпаду, які утворюються під час зберігання, можуть призвести до отримання препарату, що відрізняється від того, який використовувався при доклінічному вивченні та клінічних випробуваннях. Необхідно оцінити значення цих змін.

Через складність, притаманну лікарським засобам рослинного походження, буває неможливо проаналізувати їх стабільність або параметр, що визначає характеристики стабільності. Тому заявник повинен запропонувати серію методів контролю для визначення стабільності препарату, результати яких гарантують виявлення всіх змін якості препарату протягом терміну придатності [8].

## **5.2. Загальноприйняті випробування**

У наступних пунктах сформульовані основні вимоги до специфікацій і критеріїв прийнятності на рослинні субстанції/рослинні препарати та рослинні лікарські засоби при укладанні відповідних розділів реєстраційного досьє.

### **5.2.1. Рослинні субстанції**

Рослинні субстанції представлені різноманітними біологічними матеріалами, включаючи листя, траву, коріння, квітки, насіння, кору тощо. Для кожної рослинної субстанції повинна бути розроблена загальна специфікація, навіть, якщо вихідний матеріал для виробництва рослинного лікарського засобу є рослинним препаратом. У випадку, якщо у якості активних речовин для рослинних лікарських засобів використовуються жирні або ефірні олії, то

потрібно надавати також специфікацію на рослинну субстанцію, з якої вони отримані, якщо немає інших обґрунтувань. Специфікація повинна встановлюватися на основі останніх наукових даних і викладатися в такий же спосіб, як і фармакопейна монографія [6, 9].

Для всіх рослинних субстанцій вважаються загальноприйнятими такі показники якості і критерії прийнятності.

а) Опис. Якісне визначення використаного ботанічного джерела, частини рослини та її стану (ціла, відновлена, порошкоподібна, свіжа, висушена). Також важливо навести географічне джерело(-а) і умови, в яких вирощувалась рослина.

б) Властивості. Якісне визначення за органолептичними властивостями, якщо вони характерні, мікро- і макроскопічні біологічні властивості рослинної субстанції.

в) Ідентифікація. Ідентифікаційні випробування повинні давати можливість розрізняти родинні біологічні види та/або потенційні домішки/замінники, які можуть бути у рослинній сировині. Ідентифікаційні випробування повинні відповідати певній рослинній субстанції та включати три або більше складові: макро- і мікроскопічні дослідження, хроматографічні методи, характерні хімічні реакції.

г) Числові показники.

- Загальна зола
- Зола, нерозчинна в соляній кислоті<sup>2</sup>
- Водний екстракт<sup>2</sup>
- Речовини, що екстрагуються<sup>2</sup>
- Ступінь подрібнення. У деяких рослинних субстанціях, призначених для використання в рослинних чаях або твердих рослинних лікарських засобах, розмір часток може істотно впливати на швидкість розчинення, біодоступність та/або стабільність. Також розмір часток рослинної субстанції може вплинути на час розпадань твердих лікарських форм. У таких випадках слід проводити визначення гранулометричного складу з використанням відповідної методики та наданням критеріїв прийнятності.
- Вміст води. Це випробування важливе у тих випадках, коли рослинна субстанція гігроскопічна. Критерії прийнятності повинні бути обґрунтовані за допомогою даних про ефекти гідратації або про поглинання вологи. Фармакопейна методика визначення втрати в масі при висушуванні може бути такою, що відповідає вимогам; однак у деяких випадках (рослини, що містять ефірні олії) необхідна методика визначення вмісту води, що є специфічною для даного випадку.
- Сторонні домішки:
  - *неорганічні домішки, важкі метали*: необхідність включення випробувань і критеріїв прийнятності для неорганічних домішок повинна вивчатися під час розробки лікарського засобу і на підставі даних про види рослини, умови їх вирощування та виробничий процес. Критерії

<sup>2</sup> При обґрунтуванні заявником ці тести можуть застосовуватися не до всіх рослинних субстанцій

прийнятності повинні ґрунтуватися на даних з безпечності. Методи контролю та критерії прийнятності для визначення сульфатної золи/залишку при спалюванні повинні відповідати фармакопейним вимогам; інші неорганічні домішки можуть визначатися відповідними валідованими методами, наприклад, методом атомно-абсорбційної спектроскопії;

- *мікотоксини*: потрібно ретельно дослідити можливість забруднення рослинної сировини мікотоксинами. У разі необхідності треба використовувати відповідні валідовані методи для контролю мікотоксинів, а також обґрунтувати критерії прийнятності;
- *пестициди, дезінфектанти тощо*: потрібно ретельно дослідити наявність залишків пестицидів, дезінфектантів тощо. У разі необхідності треба використовувати відповідні валідовані методи контролю пестицидів та дезінфектантів, а також обґрунтувати критерії прийнятності. Якщо немає інших доказів, то у випадку залишкової кількості пестицидів застосовують випробування та критерії прийнятності, наведені в Державній Фармакопеї України [6].
  - Інші відповідні випробування<sup>2</sup> (наприклад, ступінь набрякання).

г) Кількісне визначення. У випадку рослинних субстанцій, що містять компоненти з відомою терапевтичною дією або активні маркери, кількісне визначення необхідно надавати разом з докладними даними щодо методу аналізу. Якщо можливо, повинна включатися спеціальна валідована методика для визначення кількісного вмісту рослинної субстанції.

При обґрунтуванні можуть використовуватися інші методи аналізу для підтвердження загальної специфічності.

У випадку рослинних субстанцій, для яких компонентами з відомою терапевтичною дією не визначені, потрібно проводити контроль з використанням аналітичних маркерів або інші валідовані методи. Потрібно обґрунтувати правильність вибору маркерів. Наприклад, належним обґрунтуванням є посилання на такий маркер у відповідній монографії Європейської Фармакопеї [9].

д) Мікробіологічна чистота. Може виникнути необхідність вказувати загальну кількість аеробних мікроорганізмів, загальну кількість дріжджових і пліснявих грибів та відсутність специфічних бактерій. Необхідно враховувати походження рослинної сировини при обґрунтуванні наявності/відсутності інших патогенних мікроорганізмів (наприклад, види *Campylobacter* та *Listeria*), не описаних у Державній Фармакопеї України [6]. Мікробіологічну чистоту визначають за допомогою фармакопейних або інших валідованих методів.

### **5.2.2 Рослинні препарати**

Рослинні препарати можуть бути у вигляді подрібненої рослинної сировини, екстрактів, настоек, олій та смол.

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.



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

б) Властивості. Якісне визначення за характерними органолептичними показниками рослинного препарату.

в) 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 (наприклад, ВЕРХ і ТШХ) або комбінація різних методів в одному випробуванні, таких як ВЕРХ з УФ-діодною матрицею, ВЕРХ/МС або ГХ/МС.

г) Числові показники:

▪ 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 (рослини, що містять ефірні олії) необхідна методика визначення вмісту води, що є специфічною для певного випадку.

▪ Сторонні домішки:

- *залишкові кількості розчинників*: при встановленні даного розділу необхідно керуватися вимогами загальної статті «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України [6];
- *неорганічні домішки, важкі метали*: необхідність включення випробувань і встановлення критеріїв прийнятності для неорганічних домішок повинні вивчатися під час розробки препарату і ґрунтуватися на відомостях про вид рослини, умови її вирощування та виробничий процес. Необхідно досконально вивчити можливість накопичування токсичних залишків у препараті під час виробничого процесу. Якщо його умови гарантують зменшення ймовірності накопичення токсичних залишків, то визначення цих домішок для рослинної субстанції може бути достатнім. Критерії прийнятності повинні ґрунтуватися на засадах безпечності. Методики визначення і критерії прийнятності для сульфатної золи/залишку при спалюванні повинні відповідати фармакопейним; інші неорганічні домішки можуть визначатися відповідними методами, наприклад, атомно-абсорбційною спектрометрією;
- *мікотоксини*: потрібно ретельно дослідити можливість забруднення рослинної сировини мікотоксинами. У разі необхідності треба використовувати відповідні валідовані методи для контролю мікотоксинів, а також обґрунтувати критерії прийнятності;
- *пестициди, дезінфектанти тощо*: потрібно ретельно дослідити наявність у препараті залишків пестицидів, дезінфектантів тощо. У разі необхідності треба використовувати відповідні валідовані методи контролю пестицидів та дезінфектантів, а також обґрунтувати критерії прийнятності. Якщо немає інших вказівок, то у випадку залишкової

кількості пестицидів застосовують випробування та критерії прийнятності, наведені в Державній Фармакопеї України [6].

г) 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. Якщо можливо, включають спеціальну валідовану методику для визначення кількісного вмісту рослинної субстанції у рослинному препараті.

Можливо використовувати інші методи аналізу для підтвердження загальної специфічності, якщо це обґрунтовано. Наприклад, УФ-спектрофотометричний аналіз для кількісного визначення антрахінонових глікозидів у комбінації з ідентифікаційним хроматографічним методом.

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.

д) Мікробіологічна чистота. Може виникнути необхідність вказати загальну кількість аеробних мікроорганізмів, загальну кількість дріжджових і пліснявих грибів і відсутність специфічних бактерій. Ці межі повинні відповідати зазначеним у Державній Фармакопеї України [6].

### ***5.2.3. Вітаміни та мінерали в традиційних рослинних лікарських засобах***

У традиційних лікарських засобах рослинного походження необхідно контролювати домішки, що утворюються у результаті розпаду вітаміну(-ів) або мінералу(-ів). Якщо доведено даними, отриманими із застосуванням відповідних методів аналізу, що вітамін(-и) та/або мінерал(-и) не розпадаються в певних рецептурах і за певних умов зберігання, запропонованих у заявці, визначення продуктів розпаду може бути скорочено або виключено зі специфікації після затвердження.

Для традиційних лікарських засобів рослинного походження, що містять вітаміни/мінерали як допоміжні речовини, вважаються загальноприйнятими такі показники якості та критерії прийнятності:

а) Ідентифікація. Ідентифікаційні випробування повинні встановлювати ідентичність вітаміну(-ів) та/або мінералу(-ів).

б) Кількісне визначення. Потрібно використовувати валідовані методи кількісного визначення вітамінів та/або мінералів.

в) Сторонні домішки. При розробці даного розділу необхідно керуватися вимогами загальної статті «Залишкові кількості розчинників» Державної Фармакопеї України [6] та СРМР/ІСН/2738/99 [10].

### ***5.2.4. Рослинні лікарські засоби***

Для всіх лікарських засобів рослинного походження вважаються загальноприйнятими такі показники якості та критерії прийнятності:

а) Опис. Необхідно надати повний опис зовнішнього вигляду лікарської форми (наприклад, розмір, форма, колір). Критерії прийнятності повинні включати опис зовнішнього вигляду наприкінці терміну придатності.

б) Ідентифікація. Ідентифікаційні випробування повинні встановлювати ідентичність рослинної субстанції(-й) та/або рослинного препарату(-ів) у

рослинному лікарському засобі та надавати можливість розрізняти можливі замінники/домішки. Ідентифікація тільки за часом хроматографічного утримання не вважається специфічною, однак допускається комбінація хроматографічних методів (наприклад, ВЕРХ і ТШХ) або комбінація різних методів в одному випробуванні, таких як ВЕРХ з УФ-діодною матрицею, ВЕРХ/МС або ГХ/МС. Для ідентифікації рослинних лікарських засобів, що містять порошкоподібну або подрібнену рослинну субстанцію, можуть застосовуватися мікро- і макроскопічні визначення в комбінації з іншими методами, якщо це обґрунтовано.

в) Кількісне визначення. У випадку рослинних лікарських засобів, що містять рослинні субстанції та/або рослинні препарати з компонентами з відомою терапевтичною дією або активними маркерами, кількісне визначення необхідно надавати разом з докладними даними щодо методу аналізу. Якщо можливо, включають спеціальну валідовану методику для визначення кількісного вмісту рослинної субстанції та/або рослинного препарату в рослинному лікарському засобі.

При обґрунтуванні можуть використовуватися інші методи аналізу для підтвердження загальної специфічності, якщо це необхідно. Наприклад, УФ-спектрофотометричний аналіз для кількісного визначення антрахінонових глікозидів у комбінації з ідентифікаційним хроматографічним методом.

У випадку рослинних лікарських засобів, що містять рослинну(-і) субстанцію(-і) та/або 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.

У випадку багатокомпонентних рослинних лікарських засобів, якщо специфічне визначення кожної активної субстанції окремо неможливе, потрібно використовувати інші валідовані методи (наприклад, у багатокомпонентному традиційному рослинному лікарському засобі однакові маркери можуть бути присутніми більше ніж у одній рослинній субстанції/рослинному препараті) та обґрунтувати, як гарантується відтворюваність якості рослинного лікарського засобу.

г) Сторонні домішки. При встановленні даного розділу необхідно керуватися вимогами загальної статті «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України [6] та СРМР/ІСН/2738/99 [10].

Домішки рослинних субстанцій та/або рослинних препаратів, наприклад, забруднюючі речовини, такі як пестициди/залишки дезінфектантів, важкі метали, які контролюються під час випробування рослинної субстанції/рослинного препарату, не потребують визначення їх у рослинному лікарському засобі.

Залишкові кількості розчинників, які використовувалися при виробництві рослинного препарату (наприклад, екстракту), не потрібно контролювати в рослинному лікарському засобі за умови, що вони контролювалися в екстракті. Однак розчинники, використані, наприклад, для покриття таблетки, повинні контролюватися в лікарському засобі.

У випадках, коли відомі продукти розпаду рослинних субстанцій/рослинних препаратів (наприклад, аглікони з гідроксіантраценових глікозидів), їх

необхідно контролювати в рослинному лікарському засобі. Для таких продуктів розпаду необхідно вказувати межі прийнятності.

Якщо було доведено, що рослинна субстанція та/або рослинний препарат не розпадаються в певних рецептурах і за певних умов зберігання, запропонованих у реєстраційних матеріалах, визначення продуктів розпаду можна не проводити.

г) Мікробіологічна чистота. Може виникнути необхідність вказати загальну кількість аеробних мікроорганізмів, загальну кількість дріжджових і пліснявих грибів і відсутність специфічних бактерій. Ці межі повинні відповідати зазначеним у Державній Фармакопеї України [6]. Періодичність випробування необхідно обґрунтувати.

### **5.3. Особливі випробування/критерії прийнятності**

Крім загальних показників якості (п. 5.2), до рослинних лікарських засобів, за необхідності, можуть застосовуватися інші визначення. Індивідуальні показники/критерії прийнятності повинні включатися до специфікації, якщо вони є вирішальними для якості рослинного лікарського засобу. У деяких випадках можуть застосовуватися й інші випробування, крім зазначених нижче.

#### **5.3.1 Рослинні лікарські засоби**

Для певних лікарських форм рослинних лікарських засобів повинні застосовуватися додаткові випробування та критерії прийнятності. Це стосується твердих та рідких форм рослинного лікарського засобу для перорального застосування, а також за необхідності й інших лікарських форм.

##### **▪ Таблетки (вкриті оболонкою/без оболонки) і тверді капсули**

Одне або декілька з наведених нижче випробувань можуть застосовуватися також для м'яких капсул і гранул.

а) Розчинення/розпадання таблеток і капсул. Для рослинних лікарських засобів з негайним вивільненням, у яких компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, випробування на вивільнення активної субстанції *in vitro* можна не проводити.

Для лікарських засобів з негайним вивільненням, що містять рослинні препарати, які швидко розчиняються у фізіологічному спектрі рН, випробування на розпадання таблеток і капсул іноді може бути достатнім замість випробування на розчинення. Таке випробування найбільш прийнятне у випадку, коли був установлений зв'язок з розчиненням, або, якщо випробування на розпадання виявилось більш специфічним, ніж на розчинення. У таких випадках випробування на розчинення можна не проводити або можна пропонувати його як періодичний тест.

Виміри в одній точці відліку часу проводяться для лікарських форм з негайним вивільненням, а у декількох – для лікарських форм з пролонгованим або відтермінованим вивільненням. Необхідно визначити відповідні умови випробування і процедури відбору проб. Наприклад, багаторазовий відбір проб необхідно проводити для лікарських форм з пролонгованим вивільненням, а двофазне випробування (з використанням різних середовищ послідовно або паралельно) може бути придатним для лікарських форм з відтермінованим вивільненням.

При встановленні критеріїв для багаторазового відбору проб може використовуватися кореляція результатів випробування *in vitro/in vivo* за наявності даних щодо біодоступності у людини або цільового виду тварин для рецептур лікарських засобів, що характеризуються різними швидкостями вивільнення. У разі відсутності таких даних і неможливості доведення, що вивільнення рослинного лікарського засобу не залежить від умов випробування *in vitro*, критерії прийнятності повинні встановлюватися на основі наявних результатів випробування серій. Зазвичай припустиме відхилення середньої швидкості вивільнення у будь-якій часовій точці не повинно відрізнятися більше ніж на  $\pm 10\%$  від зазначеного вмісту рослинної субстанції або рослинного препарату (тобто, загальне відхилення може становити  $\pm 20\%$ , таким чином, вимога  $50\% \pm 10\%$  означає: припустимий діапазон становить від 40% до 60%) за виключенням випадків, коли більш широкий діапазон підтверджений дослідженням з біоеквівалентності.

б) Стійкість до роздавлювання/стираність таблеток без оболонки. Зазвичай варто проводити визначення стійкості до роздавлювання та/або стираності таблеток як контроль у процесі виробництва. У таких випадках немає необхідності включати дані показники у специфікацію. Якщо характеристики стійкості до роздавлювання та стираності мають велике значення для якості рослинного лікарського засобу (наприклад, жувальні таблетки), то до специфікації потрібно включати відповідні випробування та критерії прийнятності.

в) Однорідність. Цей термін включає як однорідність вмісту діючої речовини у дозованому лікарському засобі, так і однорідність маси одиниць дозованого лікарського засобу; при проведенні випробування необхідно використовувати фармакопейні методики. Як правило, специфікація повинна містити одне з цих випробувань, але не обидва одночасно. Такі випробування можуть проводитися як контроль у процесі виробництва; при цьому критерії прийнятності потрібно включати до специфікації.

г) Вміст води. Випробування на вміст води, за необхідності, повинно включатися до специфікації. Критерії прийнятності можуть бути обґрунтовані даними про ефекти гідратації або про поглинання води. У деяких випадках може бути достатнім визначення втрати в масі при висушуванні, однак слід віддавати перевагу застосуванню методу, що є специфічним для визначення вмісту води (наприклад, титрування за методом К.Фішера).

г) Мікробіологічна чистота. Випробування на мікробіологічну чистоту є невід'ємною частиною Належної виробничої практики [11] та забезпечення якості лікарського засобу. Рекомендується проводити визначення мікробіологічної чистоти для рослинного лікарського засобу (якщо таке визначення не проводилось для його компонентів перед виробництвом і виробничий процес невідомий) з використанням фармакопейних методик, щоб не виникло істотного ризику мікробного забруднення. Для визначення припустимих меж необхідно керуватися вимогами загальної статті «Мікробіологічна чистота» Державної Фармакопеї України [6]. У разі обґрунтування може застосовуватися періодичне випробування.

Необхідно встановити критерії прийнятності для загальної кількості аеробних мікроорганізмів, загальної кількості дріжджових і пліснявих грибів;

специфічні бактерії (такі як: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*) повинні бути відсутні. Кількість мікроорганізмів необхідно визначати за допомогою фармакопейних або інших валідованих методів з такою частотою відбору проб або у таких часових точках виробничого процесу, які обґрунтовані даними і досвідом. Якщо існує прийнятне наукове обґрунтування, можна не проводити визначення мікробіологічної чистоти для твердих лікарських форм для перорального застосування.

▪ **Розчини для перорального застосування**

Одне або декілька з наведених нижче випробувань можуть застосовуватися також для рідин для перорального застосування та порошків для приготування розчинів для перорального застосування.

а) Однорідність. Цей термін включає як однорідність вмісту діючої речовини у дозованому лікарському засобі, так і однорідність маси одиниць дозованого лікарського засобу; при проведенні випробування необхідно використовувати фармакопейні методики. Як правило, специфікація повинна містити одне з цих випробувань, але не обидва одночасно. В основному критерії прийнятності слід встановлювати на підставі показників відхилення у масі, об'ємі наповнення та/або однорідності наповнення. Такі випробування можуть проводитися як контроль у процесі виробництва; при цьому критерії прийнятності потрібно включати до специфікації. Цей підхід може застосовуватися до лікарських форм як у однодозових, так і багатодозових контейнерах.

Одиницею дози вважають типову дозу, що приймається пацієнтом. Якщо контролюється така доза, то вона може вимірятися безпосередньо або визначатися як відношення загальної маси або об'єму препарату до загальної кількості очікуваних доз. Якщо пристосування для дозування (таке як крапельниці або наконечники-крапельниці для флаконів) є невід'ємною частиною пакування, то його треба використовувати для виміру дози. В іншому випадку потрібно використовувати стандартні одиниці виміру об'єму. Вибір пристрою для дозування зазвичай визначається під час фармацевтичної розробки.

Для порошків для приготування розчинів для перорального застосування є прийнятними випробування на однорідність маси.

б) pH. За необхідності потрібно надати критерії прийнятності щодо значення pH рідкого лікарського засобу і обґрунтувати запропонований діапазон.

в) Мікробіологічна чистота. Випробування на мікробіологічну чистоту є невід'ємною частиною Належної виробничої практики [11] та забезпечення якості лікарського засобу. Рекомендується проводити визначення мікробіологічної чистоти для рослинного лікарського засобу (якщо таке визначення не проводилось для його компонентів перед виробництвом і виробничий процес невідомий) з використанням фармакопейних методик, щоб не виникло істотного ризику мікробного забруднення. Для визначення припустимих меж необхідно керуватися вимогами загальної статті «Мікробіологічна чистота» Державної Фармакопеї України [6]. У разі обґрунтування може застосовуватися періодичне випробування.

Необхідно встановити критерії прийнятності для загальної кількості аеробних мікроорганізмів, загальної кількості дріжджових і пліснявих грибів;

специфічні бактерії (такі як: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*) повинні бути відсутні. Кількість мікроорганізмів потрібно визначати за допомогою фармакопейних або інших валідованих методів з такою частотою відбору проб або у таких часових точках виробничого процесу, які обґрунтовані даними і досвідом.

г) Антимікробні консерванти. Для розчинів для перорального застосування, які містять антимікробний консервант, повинні бути встановлені критерії прийнятності щодо його вмісту. Ці критерії повинні ґрунтуватися на тих кількостях консервантів, які необхідні для забезпечення мікробіологічної чистоти лікарського засобу протягом терміну придатності. Використовуючи фармакопейну методику визначення ефективності антимікробного консерванту, потрібно довести його ефективність щодо затримки росту мікроорганізмів при найнижчій концентрації, наведеній у специфікації.

Якщо визначення вмісту антимікробного консерванту проводиться як випробування у процесі виробництва, критерії прийнятності все одно повинні включатися до специфікації.

Хоча до специфікації включають кількісне визначення антимікробного консерванту методом аналітичної хімії, ефективність антимікробних консервантів необхідно доводити під час розробки, при збільшенні масштабів виробництва та протягом терміну придатності лікарського засобу (наприклад, при випробуванні стабільності [8]).

г) Речовини, що екстрагуються з матеріалу упаковки. Якщо під час розробки та вивчення стабільності рослинного лікарського засобу отримані дані про те, що кількість речовин, які екстрагуються з системи контейнер/закупорювальний елемент, постійно нижче прийнятних та безпечних рівнів, то припустиме виключення з специфікації даного випробування. Ці випробування необхідно проводити повторно, якщо в систему контейнер-закупорювальний елемент або до складу лікарського засобу вносяться зміни.

Введення випробувань та критеріїв прийнятності для речовин, що екстрагуються з системи контейнер-закупорювальний елемент (наприклад, гумова пробка, захисний матеріал кришки, пластикова пляшка тощо), вважається доцільним для розчинів для перорального застосування, упакованих у нескляні системи, або в скляні контейнери з нескляними закупорювальними матеріалами. Необхідно надати перелік компонентів контейнеру та закупорювального елемента, а також дані щодо цих компонентів, починаючи з якомога більш ранньої стадії фармацевтичної розробки [12].

д) Вміст етанолу. Якщо на упаковці вказується вміст етанолу (об/об) в готовому продукті, то цей показник необхідно включити до специфікації.

е) Гранулометричний склад. При виробництві рідких лікарських засобів для перорального застосування, що містять дисперговані частки, треба передбачити заходи, які б забезпечували необхідний розмір часток та його відповідний контроль. Для суспензій для перорального застосування може бути доцільним включення до специфікації критеріїв прийнятності та методу визначення гранулометричного складу. Для цих лікарських форм при виборі методу визначення гранулометричного складу необхідно враховувати дані розробки. Критерії прийнятності повинні включати розподіл часток за розмірами, який виражають як співвідношення у відсотках кількості часток у даному діапазоні

розміру до загальної кількості часток та встановлюють експериментально. Необхідно чітко встановити межі для середнього, вищого та/або нижчого розміру часток. Можливість збільшення розміру часток повинна бути вивчена під час розробки лікарського засобу; при встановленні критеріїв прийнятності необхідно враховувати результати цих досліджень.

є) Редиспергування. Для суспензій для перорального застосування, що характеризуються осіданням дисперсної фази (седиментацією) при зберіганні, необхідно встановити критерії прийнятності часу редиспергування (відновлення суспензії). У специфікації необхідно вказати методику (механічна або ручна). Варто чітко визначити час, необхідний для відновлення суспензії за зазначеною процедурою. Збовтування може бути відповідною процедурою. Даних, отриманих під час розробки лікарського засобу, може бути достатньо для обґрунтування вибіркового (періодичного) випробування серій або виключення цього показника зі специфікації.

ж) В'язкість. Для відносно густих розчинів або суспензій може бути доцільним включення до специфікації визначення в'язкості. Необхідно вказувати метод випробування та критерії прийнятності. Даних, отриманих під час розробки лікарського засобу, може бути достатньо для обґрунтування вибіркового (періодичного) випробування серій препарату або виключення цього показника зі специфікації.

з) Відносна густина. Для суспензій для перорального застосування або густих чи неводних розчинів може бути доцільним включення до специфікації визначення відносної густини. Випробування можуть проводитися як контроль у процесі виробництва.

и) Час збовтування препарату. Для сухих порошкоподібних лікарських засобів, призначених для розведення, потрібно представити критерії прийнятності щодо часу збовтування. Вибір розчинника необхідно обґрунтувати. Даних, отриманих під час розробки лікарського засобу, може бути достатньо для обґрунтування вибіркового (періодичного) випробування серій препарату або виключення цього показника зі специфікації.

і) Вміст води. За необхідності, для лікарських засобів для перорального застосування, призначених для розведення, потрібно запропонувати випробування та критерії прийнятності щодо вмісту води. Критерії прийнятності повинні бути обґрунтовані за допомогою даних про ефекти гідратації або про поглинання вологи. Фармакопейна методика визначення втрати в масі при висушуванні може бути такою, що відповідає вимогам; однак у деяких випадках (рослини, що містять ефірні олії) необхідна методика визначення вмісту води, що є специфічною для даного випадку.

▪ ***Рослинні лікарські засоби, що містять винятково рослинні субстанції (наприклад, рослинні чаї)***

Одне або декілька з наведених нижче випробувань можуть застосовуватися до рослинних лікарських засобів, що містять винятково рослинні субстанції.

а) Вміст води. Необхідно проводити випробування для рослинного лікарського засобу, якщо таке випробування не проводилося для рослинної субстанції.



б) Ідентифікація. Ідентифікаційні випробування повинні встановлювати ідентичність рослинної субстанції(-й) та/або рослинного препарату(-ів) у рослинному лікарському засобі та давати можливість розрізняти замітники/домішки. Для ідентифікації рослинних лікарських засобів, що містять порошкоподібну або подрібнену рослинну субстанцію, при обґрунтуванні можуть застосовуватися мікро- та макроскопічні визначення в комбінації з іншими методами.

в) Сторонні домішки. Необхідно визначати відповідні домішки та замітники.

г) Однорідність маси/середня маса саше. Критерії прийнятності повинні встановлюватися на підставі показників відхилення у масі. Такі випробування можуть проводитися як контроль у процесі виробництва; при цьому критерії прийнятності потрібно включати до специфікації. Цей підхід може застосовуватися до лікарських форм як у однодозових так і багатодозових контейнерах.

Одиницею дози вважають типову дозу, що приймається пацієнтом. Якщо контролюється така доза, то вона може вимірюватися безпосередньо або визначатися як відношення загальної маси рослинної субстанції до загальної кількості очікуваних доз. Якщо пристосування для дозування є невід'ємною частиною пакування, воно повинно використовуватися для виміру дози. В іншому випадку потрібно використовувати стандартні одиниці виміру об'єму. Вибір пристрою для дозування зазвичай визначається під час фармацевтичної розробки [12].

г) Кількісне визначення. У випадку рослинних лікарських засобів, що містять рослинні субстанції з компонентами з відомою терапевтичною дією або активними маркерами, кількісне визначення необхідно надавати разом з докладними даними щодо методу аналізу. Якщо можливо, включають спеціальну валідовану методіку для визначення кількісного вмісту рослинної субстанції у рослинному лікарському засобі.

При обґрунтуванні можуть використовуватися інші методи аналізу для підтвердження загальної специфічності, якщо це необхідно. Наприклад, УФ-спектрофотометричний метод для кількісного визначення антрахінонових глікозидів у комбінації з ідентифікаційним хроматографічним методом.

У випадку рослинних лікарських засобів, що містять рослинну(-і) субстанцію(-і), у яких компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, потрібно застосовувати методи визначення з використанням активних або аналітичних маркерів або інші валідовані методи. Вибір маркерів має бути обґрунтований. Для рослинних лікарських засобів, що містять тільки одну рослинну субстанцію без допоміжних речовин, такі випробування доцільно включати до специфікації на рослинну субстанцію.

У випадку багатокомпонентних рослинних лікарських засобів, якщо специфічне визначення кожної активної субстанції окремо неможливе, потрібно використовувати інші валідовані методи (наприклад, у багатокомпонентному традиційному рослинному лікарському засобі однакові маркери можуть бути присутніми більше ніж у одній рослинній субстанції/рослинному препараті) та обґрунтувати, як гарантується відтворюваність якості рослинного лікарського засобу.

д) Розмір часток. Виробником повинна надаватися відповідна специфікація.

е) Мікробіологічна чистота. Випробування на мікробіологічну чистоту є вимогою Належної виробничої практики [11] і гарантією забезпечення якості лікарського засобу. Рекомендується проводити визначення мікробіологічної чистоти для рослинного лікарського засобу (якщо таке визначення не проводилось для його компонентів перед виробництвом і виробничий процес невідомий) з використанням фармакопейних методик, щоб не виникло істотного ризику мікробного забруднення. Для визначення припустимих меж необхідно керуватися вимогами загальної статті «Мікробіологічна чистота» Державної Фармакопеї України [6]. При обґрунтуванні може застосовуватися періодичне випробування.

Необхідно встановити критерії прийнятності для загальної кількості аеробних мікроорганізмів, загальної кількості дріжджових і пліснявих грибів; специфічні бактерії (такі як: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*) повинні бути відсутні. Кількість мікроорганізмів потрібно визначати за допомогою фармакопейних або інших валідованих методів з такою частотою відбору проб або в таких часових точках виробничого процесу, які обґрунтовані даними і досвідом.

## **6. ОПИСАННЯ МЕТОДУ ВИРОБНИЦТВА РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Технологічний процес включає всі стадії виробництва рослинного лікарського засобу з рослинної(-их) субстанції(-й) або рослинного(-их) препарату(-ів). Для традиційних рослинних лікарських засобів технологічний процес включає процес виробництва рослинного лікарського засобу з рослинної(-их) субстанції(-й) або рослинних препаратів та вітамінів та/або мінералів [7, 12, 13, 14].

Якщо рослинні препарати є вихідним матеріалом, то їх виробництво і контроль здійснюються відповідно до розділу 7 цих методичних рекомендацій.

## **7. КОНТРОЛЬ ВИХІДНИХ МАТЕРІАЛІВ**

### **7.1. Контроль рослинної субстанції та рослинних препаратів**

Даний розділ повинен відповідати розділу 5 цих методичних рекомендацій.

#### **7.1.1. Контроль рослинної субстанції**

Для кожної рослинної субстанції, навіть якщо такою є рослинний препарат, повинна бути надана повна специфікація. Ці вимоги також застосовуються у випадку, якщо заявник не є виробником рослинного препарату. Для жирних та ефірних олій, які використовуються як активні речовини у рослинних лікарських засобах, потрібно надавати повну специфікацію, якщо не доведено інше обґрунтування.

Від заявника вимагається надавати специфікацію на рослинну субстанцію у форматі, аналогічному для монографій на рослинну субстанцію у Європейській Фармакопеї [9], включаючи ботанічну назву рослини та її терапевтичну дію, а також загальноприйнятну назву, якщо така використовується у маркуванні. За можливості, надають інформацію про місце і час збирання рослини, стадію зростання, обробку пестицидами тощо, а також умови висушування та

зберігання. Повна специфікація повинна бути встановлена на підставі останніх наукових даних. Для рослинної субстанції, для якої компоненти з відомою терапевтичною дією визначені, необхідно зазначити межі їх кількісного вмісту (з указанням методів випробування). Для рослинної субстанції, для якої компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, необхідно зазначити вміст рослинних субстанцій-маркерів (з указанням методів випробування), а також обґрунтувати вибір маркера.

Для рослинних субстанцій необхідно проводити випробування на мікробіологічну чистоту, залишки пестицидів і дезінфектантів, важкі метали, забруднюючі речовини, домішки/замінники тощо, якщо не обґрунтовано інакше. У разі припущення радіоактивного забруднення, необхідно здійснити відповідну перевірку. Необхідно надати специфікації із зазначенням показників якості та критеріїв прийнятності, а також опис аналітичних методик. Якщо використовуються не фармакопейні аналітичні методики, необхідно надати відповідні дані з їх валідації, виконаної відповідно до вимог загальної статті «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [6].

Виробник повинен мати стандартні зразки рослинної субстанції для проведення випробувань з порівняльною оцінкою даних (наприклад, макро- і мікроскопічні дослідження, хроматографія тощо).

#### **7.1.2. Контроль рослинних препаратів**

Якщо рослинний лікарський засіб містить рослинний препарат, а не рослинну субстанцію, то разом із специфікацією на рослинну субстанцію необхідно надати опис і дані по валідації процесу виробництва рослинного препарату. Інформацію можна представити або у вигляді частини заяви на реєстрацію (перереєстрацію) (див. п. II С.1 додатка 2 або п. 3.2.S додатка 3 до наказу МОЗ від 26.08.2005 р. № 426), або згідно з вимогами додатка 13 до наказу МОЗ від 26.08.2005 р. № 426 [5].

На кожний рослинний препарат необхідно надати повну специфікацію. Вона має ґрунтуватися на останніх наукових даних і містити опис, характеристики, ідентифікацію і випробування на чистоту. При аналізі вихідної сировини може знадобитися проведення випробування на мікробіологічну чистоту, залишки пестицидів і дезінфектантів, залишкові кількості розчинників, супровідні домішки і важкі метали. У разі припущення радіоактивного забруднення, необхідно провести відповідну перевірку. До специфікації потрібно включити кількісне визначення маркерів або компонента з відомою терапевтичною дією, вміст вказують у припустимих межах (найвужчий припустимий діапазон). Методи випробування потрібно докладно описати.

Якщо препарати, які виготовлені з рослинної субстанції з компонентами з відомою терапевтичною дією, стандартизовані (наприклад, доведені до певного вмісту компонентів з відомою терапевтичною дією), необхідно вказати шляхи досягнення стандартизації. При використанні для стандартизації іншої речовини потрібно вказати, у межах якої кількості її можна додавати.

## **7.2. Контроль вітамінів та мінералів (у разі необхідності)**

Вітаміни та мінерали, які використовуються у якості допоміжних речовин у традиційних рослинних лікарських засобах, повинні відповідати вимогам загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування» Державної Фармакопеї України [6] або СНМР/QWP/297/97 [15].

## **7.3. Контроль допоміжних речовин**

Допоміжні речовини, включаючи ті, які додають у процесі виробництва рослинних препаратів, необхідно описувати відповідно до Настанови 42-3.6:2004 [16].

Для нових допоміжних речовин додатково має бути надана повна інформація про хімічну будову або хімічний склад, фізико-хімічні характеристики, функції цих речовин у складі готового лікарського засобу, а також документація, яка підтверджує їх безпечність.

## **8. КОНТРОЛЬНІ ВИПРОБУВАННЯ НА ПРОМІЖНИХ СТАДІЯХ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ**

Необхідно надати детальний опис контрольних випробувань, включаючи методики контролю та припустимі межі, що застосовуються на проміжних стадіях виробничого процесу, особливо, якщо такі випробування неможливо виконати для готового продукту.

## **9. КОНТРОЛЬ ГОТОВОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Даний розділ має відповідати вимогам Настанови 42-3.2:2004 [17] та розділу 6 цих методичних рекомендацій. Аналітичні методики повинні бути обґрунтовані відповідно до Настанови 42-3.5:2004 [7] або до вимог загальної статті «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [6].

Контрольні випробування готового рослинного лікарського засобу повинні включати проведення якісного та кількісного визначення активних речовин. При цьому, якщо для активної субстанції компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, потрібно надати специфікацію з використанням маркерів. Для рослинної субстанції або рослинних препаратів, для яких компоненти з відомою терапевтичною дією визначені, необхідно вказувати та визначати кількісний вміст цих компонентів.

Якщо рослинний лікарський засіб містить комбінацію декількох рослинних субстанцій або рослинних препаратів і якщо неможливо провести кількісне визначення кожного активного компонента окремо, то таке визначення можна проводити спільно для декількох активних субстанцій. Необхідність проведення такої процедури потрібно обґрунтувати.

Якщо відсутнє інше обґрунтування, то забезпечення критеріїв мікробіологічної чистоти необхідно проводити відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [6]. Періодичність проведення таких випробувань необхідно обґрунтувати.

## 10. ВИПРОБУВАННЯ СТАБІЛЬНОСТІ

Даний розділ повинен бути викладений відповідно до Настанови 42-3.3:2004 [8].

Оскільки рослинну субстанцію або рослинний препарат у своїй цілісності розглядають як активну речовину, визначення стабільності тільки компонентів з відомою терапевтичною дією буде недостатньо. За можливості, повинно бути надано визначення стабільності інших речовин, що присутні у рослинній субстанції або рослинному препараті. Потрібно також показати, що пропорційний вміст цих компонентів залишається постійним.

Якщо рослинний лікарський засіб містить рослинну субстанцію або рослинний препарат, у яких компоненти з відомою терапевтичною дією визначені, відхилення у кількісному вмісті протягом передбачуваного терміну придатності не повинні перевищувати  $\pm 5\%$  від початкового значення, якщо не доведено інше. У випадку рослинних лікарських засобів, що містять рослинну субстанцію або рослинні препарати, у яких компоненти з відомою терапевтичною дією не визначені, припустимі відхилення вмісту маркера протягом передбачуваного терміну придатності повинні становити  $\pm 10\%$  від початкового значення, якщо не доведено інше.

У випадку традиційних рослинних лікарських засобів, що містять вітаміни та/або мікроелементи, стабільність вітамінів та/або мікроелементів необхідно підтвердити.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001.
2. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004.
3. EMEA/CPMP/QWP/2819/00 Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.
4. 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.
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».
6. Державна Фармакопея України (діюче видання)/ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е видання. – Харків: РІРЕГ, 2001
7. 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.
8. 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.

9. European Pharmacopoeia. 5<sup>th</sup> Ed., 2005.
10. CPMP/ICH/2738/99 Note for Guidance on impurities in new drug products.
11. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика Настанова 42-01-2001/М.Ляпунов, В.Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2001 – 82 с.
12. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1-2004/М.Ляпунов, В.Георгіївський та ін. – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2004 – 16 с.
13. 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.
14. 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.
15. CPMP/QWP/297/97 Note for Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier.
16. 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.
17. 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.