**Лекарственные препараты ОФС.1.1.0026.19**

 **Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к лекарственным препаратам для медицинского применения (далее – лекарственные препараты).

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

В Российской Федерации допускается обращение лекарственных препаратов промышленного производства и аптечного изготовления.

К лекарственным препаратам промышленного производства относят лекарственные препараты, полученные организациями-производителями, имеющими соответствующие лицензии на производство лекарственных средств. Лекарственные препараты промышленного производства подлежат государственной регистрации в установленном порядке.

К лекарственным препаратам аптечного изготовления относят лекарственные препараты, изготовленные аптечными организациями или индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность по рецептам врачей и требованиям медицинских организаций. Лекарственные препараты аптечного изготовления не подлежат государственной регистрации.

Лекарственный препарат может содержать одно или более действующих веществ (фармацевтических субстанций) и, как правило, содержать одно или более вспомогательных веществ или основу. В ряде случаев лекарственный препарат может не содержать вспомогательных веществ.

К вспомогательным веществам относят вещества различного происхождения, используемые в процессе производства и/или изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

Основа лекарственного препарата представляет собой вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ, являющихся носителем действующего вещества/веществ, обеспечивающих требуемый объем/массу и необходимые характеристики лекарственного препарата в определенной лекарственной форме.

Лекарственные препараты, в состав которых входит более одного действующего вещества, называются комбинированными или многокомпонентными.

Основное наименование лекарственного препарата, как правило, формируется из наименования фармацевтической субстанции, наименования лекарственной формы, дозировки/концентрации фармацевтической субстанции (действующего вещества).

Для наименования фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного препарата, должно быть использовано Международное непатентованное наименование (МНН) или, при его отсутствии, группировочное наименование, химическое, общепринятое или торговое наименование. При необходимости такое наименование может быть дополнено международным модифицированным непатентованным наименованием (ММНН).

Наименование лекарственной формы лекарственного препарата устанавливают в соответствии с ОФС, регламентирующей качество этой лекарственной формы.

Состав лекарственного препарата включает наименования всех входящих компонентов, то есть действующих и вспомогательных веществ, а также их содержание в соответствии со значениями, заявленными в маркировке в соответствующих единицах измерения (г, мг, мкг, мл, МЕ и т.д.).

Лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья, содержащие действующие вещества растительного происхождения, должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты растительного происхождения».

Требования к биологическим лекарственным препаратам регламентирует ОФС «Биологические лекарственные препараты», а также соответствующие ОФС в зависимости от группы биологического лекарственного препарата, в том числе: ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты», ОФС «Лекарственные препараты из плазмы крови человека», ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Генотерапевтические лекарственные препараты» и др.

Лекарственные препараты, действующее вещество/вещества которых представляет собой радионуклид/радионуклиды (радиоактивные изотопы), должны соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические препараты».

Гомеопатические лекарственные препараты должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для применения в гомеопатической практике».

Лекарственные препараты аптечного изготовления должны соответствовать требованиям ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления».

Лекарственные препараты, полученные с использованием материалов от человека или животного, в случае приемлемости, должны выдерживать требования ОФС«Вирусная безопасность»; ОФС«Вирусная безопасность лекарственных препаратов из плазмы крови человека»; ОФС«Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств».

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Получение лекарственных препаратов должно осуществляться на основе результатов фармацевтической разработки, включающей выбор подходящих материалов, процессов, испытаний и других параметров, включая перенос технологии (трансфер) от фармацевтической разработки до масштабирования, обеспечивающих выпуск лекарственного препарата, обладающего требуемым качеством, стабильностью и эффективностью в течение установленного срока годности.

Производство лекарственных средств− деятельность по производству лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств на одной, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств.

Производство и контроль качества лекарственных препаратов должны осуществляться производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на производство лекарственных средств, в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и отвечать, как общим требованиям Правил надлежащей производственной практики, так и требованиям к организации производства отдельных видов (типов) лекарственных препаратов.

Изготовление лекарственных препаратов – деятельность по изготовлению лекарственных препаратов, осуществляемая аптечными организациями или индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, по рецептам врачей и требованиям медицинских организаций.

Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, используемые для получения лекарственного препарата, должны отвечать требованиям ОФС «Фармацевтические субстанции» или ОФС «Вспомогательные вещества» соответственно.

В зависимости от состава и назначения лекарственного препарата одно и то же вещество в ряде случаев может быть использовано в производстве/изготовлении лекарственного препарата как в качестве действующего, так и в качестве вспомогательного вещества.

В зависимости от физико-химических свойств действующего вещества/веществ лекарственного препарата, дозировки, классификационных признаков лекарственной формы (способ/путь введения и применения, агрегатное состояние, тип дисперсной системы, скорость и характер высвобождения действующих веществ и др.), для производства лекарственных препаратов используют различные группы вспомогательных веществ в соответствии с их назначением: антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, разрыхлители, смазывающие и красящие вещества, корригенты вкуса, ароматизаторы и др.

Кроме того, используемые для производства/изготовления лекарственных препаратов фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества должны отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей и/или нормативной документации (при их наличии на вспомогательные вещества).

Должна быть изучена стабильность лекарственного препарата в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»: установлены и проконтролированы физико-химические, функциональные и другие характеристики фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, особенности лекарственной формы, системы упаковки и другие факторы, способные оказать неблагоприятное воздействие на производственный процесс, на качество лекарственного препарата, в том числе, при его хранении, транспортировании и применении в течение предполагаемого срока годности и др.

Методики, применяемые при изучении стабильности лекарственного препарата, должны быть валидированы в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик».

В ходе изучения стабильности должен быть установлен срок годности лекарственного препарата и условия его хранения, обеспечивающие его качество в течение заявленного срока годности.

Качество лекарственного препарата – соответствие лекарственного препарата требованиям фармакопейной статьи либо, в случае ее отсутствия, требованиям и/или нормативной документации.

Произведенные/изготовленные лекарственные препараты могут быть стерильными и нестерильными.

Стерильные лекарственные препараты должны быть получены с применением материалов и методов, исключающих возможность микробного загрязнения и роста микроорганизмов, обеспечивающих их стерильность в соответствии с ОФС «Стерильность».

Методы и условия стерилизации, используемые при производстве/изготовлении стерильных лекарственных препаратов должны соответствовать требованиям ОФС «Стерилизация».

Лекарственные препараты, которые в силу особенностей физико-химических свойств действующих веществ, вида лекарственной формы и др., не могут быть подвергнуты ни одному из видов стерилизации, производят/изготовляют в асептических условиях без последующей стерилизации.

Нестерильные лекарственные препараты должны быть получены с применением материалов и методов, обеспечивающих их соответствие требованиям ОФС «Микробиологическая чистота». Выбранный состав, лекарственная форма, технология получения, упаковка и условия хранения должны обеспечить необходимую категорию микробиологической чистоты нестерильного лекарственного препарата при его применении и в течение всего срока годности.

Для достижения этой цели в состав лекарственного препарата могут быть введены вспомогательные вещества – антимикробные консерванты.

При разработке лекарственных препаратов в виде любых лекарственных форм, в состав которых входят антимикробные консерванты, необходимость их использования и эффективность должна быть подтверждена в соответствии с требованиями ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов».

Основные требования к производству/изготовлению лекарственных препаратов, обусловленные специфическими особенностями лекарственных форм, указаны в разделе «Особенности технологии» ОФС «Лекарственные формы» и общих фармакопейных статей на отдельные лекарственные формы (ОФС «Таблетки», ОФС «Пластыри трансдермальные», ОФС «Настои и отвары», ОФС «Суппозитории» и др.) и группы лекарственных форм (ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», ОФС «Глазные лекарственные формы» и др.).

Например, при производстве лекарственных препаратов в виде жидких лекарственных форм, представляющих собой гетерогенные дисперсные системы (суспензии, эмульсии), должны быть приняты меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц с учетом предполагаемого применения и др.

Лекарственные препараты могут быть выпущены готовыми к применению или могут быть получены медицинским персоналом или пациентом в виде восстановленных или разбавленных лекарственных препаратов из зарегистрированных лекарственных препаратов, выпущенных в виде лиофилизатов, порошков, таблеток, гранул, концентратов, путем их растворения/диспергирования в соответствующем растворителе согласно информации, указанной в инструкции по медицинскому применению.

ИСПЫТАНИЯ

Испытания, применяемые для оценки качества любого лекарственного препарата, включают показатели качества, характеризующие действующие и вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, и показатели качества лекарственной формы, в виде которой лекарственный препарат получен.

Испытания, применяемые к лекарственным формам лекарственных препаратов, приведены в ОФС «Лекарственные формы», общих фармакопейных статьях на отдельные лекарственные формы и общих фармакопейных статьях на группы лекарственных форм.

Для оценки качества лекарственных препаратов промышленного производства применяют универсальные испытания, такие как: описание, подлинность, чистота, количественное определение, а также специфичные (индивидуальные) испытания, зависящие от особенностей и/или целевого назначения лекарственного препарата.

**Описание***.* Приводят сведения, которые наиболее полно характеризуют требования, предъявляемые к внешнему виду (агрегатное состояние, форма, размеры и др.) и органолептическим свойствам (цвет, запах) лекарственного препарата; описание вкуса не приводится.

**Подлинность.** Выбор испытаний по определению подлинности действующего вещества/веществ и, в ряде случаев, входящих в состав лекарственного препарата вспомогательных веществ, определяется составом лекарственного препарата. Идентифицируют действующие вещества, антимикробные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества в зависимости от природы фармацевтической субстанции и особенностей лекарственной формы, в соответствии с указаниями фармакопейной статьи или нормативной документации. В лекарственных препаратах для парентерального применения обязательно определение подлинности антимикробных консервантов и антиоксидантов при их наличии. Испытания проводят, используя наиболее специфические методы анализа, включая химические (качественные реакции) (ОФС «Общие реакции на подлинность»), физико-химические (спектрометрические, хроматографические и др.) (ОФС«Спектрометрия в инфракрасной области», ОФС«Хроматография» и др.) и другие методы анализа, а также их сочетание.

**Чистота**. Данный показатель качества лекарственных препаратов включает испытания на отсутствие или нормируемое содержание различных примесей, представляющих собой любые компоненты, присутствующие в лекарственном препарате, наличие которых нежелательно. Как правило, для большинства лекарственных препаратов применимы испытания на определение содержания остаточных органических растворителей и испытания на родственные примеси, которые проводят, если имеются соответствующие указания в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Остаточные органические растворители.** Испытание проводят для лекарственных препаратов в любых лекарственных формах, независимо от пути/способа применения и введения, если в технологическом процессе производства (при получении или очистке) были использованы органические растворители.

Определяют остаточное содержание органических растворителей в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители», а также в соответствии с нормативными требованиями и валидированными методиками определения, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации на лекарственный препарат.

Для лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах, содержащих в своем составе спирт этиловый в качестве действующего вещества, растворителя или экстранента, на стадии производственного процесса проводят испытание по определению содержания метанола и 2-пропанола в соответствии с требованиями ОФС «Определение метанола и 2-пропанола» и указаниями в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для определения содержания остаточных органических растворителей в лекарственных препаратах рекомендуется использовать метод газовой хроматографии (ОФС«Газовая хроматография») и другие методы анализа.

**Родственные примеси.** Испытания проводят для лекарственных препаратов, полученных на основе фармацевтических субстанций химического происхождения, если существует вероятность наличия токсичных родственных примесей фармацевтической субстанции, образования и накопления примесей (продуктов деструкции) в результате деградации действующего вещества (например, при способности к образованию изомеров, продуктов распада и др.) или в результате взаимодействия действующего вещества с вспомогательными веществами или с материалами первичной упаковки и укупорочных средств (например, в процессе хранения, транспортирования) и др.

Примеси в лекарственных препаратах могут быть идентифицированные с установленным химическим строением, и неидентифицированные, структура которых не установлена.

Родственные примеси определяют в соответствии с требованиями ОФС «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации на лекарственный препарат.

Для определения родственных примесей рекомендуется использовать специфичные методы количественного анализа, например метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») и др. Неспецифичные или неколичественные методы (методики) можно применять только при отсутствии подходящего специфичного метода (методики).

В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или содержание их суммы, влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют контрольный раствор, для приготовления которого используют все вспомогательные вещества в том же количестве и соотношении, в котором они включены в состав лекарственного препарата.

**Количественное определение.**Выбор испытаний количественного определения действующего вещества (веществ) и отдельных вспомогательных веществ определяется составом лекарственного препарата. Количественное определение действующего вещества/веществ, антимикробных консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ проводят в зависимости от природы фармацевтической субстанции и особенностей лекарственной формы, в соответствии с указаниями фармакопейной статьи или нормативной документации. В лекарственных препаратах для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо проводить их количественное определение с обязательным указанием верхнего и нижнего пределов содержания. Испытания проводят, используя физико-химические (спектрометрические, хроматографические и др.) (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография» и др.) и химические (титриметрические) методы анализа (ОФС «Комплексонометрическое титрование», ОФС «Нитритометрия» и др.), допускается применение других фармакопейных методов анализа, включая методы количественного определения конкретного действующего вещества/веществ (ОФС «Методы количественного определения витаминов» и др.).

Любые используемые методы (методики) количественного определения лекарственных препаратов подлежат валидации согласно требованиям ОФС «Валидация аналитических методик».

При выборе методов (методик) испытаний количественного определения действующего вещества в лекарственном препарате:

- рекомендуется использовать специфические методы анализа, например, высокоэффективную жидкостную или газовую хроматографию, что позволяет исключить возможное влияние на результаты испытания со стороны вспомогательных веществ, которое, при использовании неспецифических методов анализа, может стать причиной значительной погрешности;

- использовать, по возможности, тот же метод, который согласно фармакопейной статье применяется для количественного определения фармацевтической субстанции (действующего вещества лекарственного препарата); при этом необходимо подтвердить, что присутствующие в лекарственном препарате вспомогательные вещества и/или лекарственная форма не оказывают влияния на полученный результат;

- методы (методики), применяемые при изучении стабильности этого лекарственного препарата.

Допускается использовать разные методы (методики), в том числе альтернативные, количественного определения при проведения испытаний лекарственного препарата по таким показателям, в ходе которых проводят количественное определение одного и того же действующего вещества (например, «Растворение», «Однородность дозирования», «Количественное определение»); при этом пригодность методов (методик) должна быть подтверждена соответствующими процедурами валидации.

В лекарственных препаратах, содержащих два и более действующих веществ, при невозможности количественного определения по отдельности каждого из действующих веществ с помощью единой аналитической методики (метода), допустимо использование нескольких соответствующих валидированных методов (методик) анализа.

Если действующее вещество лекарственного препарата является фармацевтической субстанцией, представляющей собой соль, то количественное определение допускается проводить по одному из ионов – предпочтительно по фармакологически активному.

Пределы содержания компонентов лекарственного препарата при проведении испытаний по показателю «Количественное определение» должны быть обоснованы и указаны в фармакопейной статье или нормативной документации на конкретный лекарственный препарат.

Если не указано иначе в фармакопейной статье и/или нормативной документации, содержание определяемых веществ выражается в мг или ЕД в одной дозе для дозированных лекарственных форм или в 1 г (мл) препарата для недозированных лекарственных форм.

Лекарственные препараты, полученные при восстановлении твердых лекарственных форм (таблеток, порошков, гранул, лиофилизатов) или разбавлении жидких лекарственных формы (концентратов), предназначенных для их приготовления, должны соответствовать требованиям, указанным в фармакопейных статьях и/или нормативной документации на исходный лекарственный препарат.

Следующие испытания являются специфичными, применяемыми к определенным лекарственным препаратам.

**Микробиологическая чистота***.* Испытание проводят для всех нестерильных лекарственных препаратов в соответствии требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Стерильность.**Испытание проводят для всех лекарственных препаратов, к которым предъявляется требование стерильности, в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

**Бактериальные эндотоксины и/или Пирогенность.** Испытание проводят для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, растворов для орошения и, при указании в фармакопейной статье и/или нормативной документации, для других лекарственных препаратов. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

**Аномальная токсичность.** Испытание проводят для лекарственных препаратов, содержащих вещества природного происхождения; веществ, получаемых из крови, органов, тканей человека или животного; растительного сырья; микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в виде лекарственных форм, предназначенных, в основном, для парентерального применения. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность».

Другие испытания лекарственных препаратов проводят, если имеются соответствующие указания в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы».

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». Условия хранения должны обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение всего установленного срока его годности в заявленном виде упаковки.

СРОК ГОДНОСТИ

В соответствии с требованиями ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

***Примечание.*** Разделы: «Упаковка», «Маркировка», «Хранение», «Срок годности» включаются в фармакопейную статью на лекарственный препарат в случае необходимости.